



# Swiss Medical Forum

**103** J. Robert, C. Sartori,  
F. Grandoni, H. Lu  
**Une fièvre persistante**

**106** S. Kohli Ribeiro,  
A. Delabays, C. Ribi, C. Sartori  
**Trop de troponines**

**126** C. Cisarovsky, E. Stamm,  
V. Aubert, P.-A. Bart  
**Gammopathie ou non?**

7-8 12.2.2020

**With extended abstracts from “Swiss Medical Weekly”**

**97** N. Rodondi, I. Guessous,  
G. Waeber  
**La clinique au service  
de la pédagogie!**



Offizielles Fortbildungsorgan der FMH  
Organe officiel de la FMH pour la formation continue  
Bollettino ufficiale per la formazione della FMH  
Organ da perfecziunament uffizial da la FMH

[www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)



**Rédaction scientifique**

Prof. Nicolas Rodondi, Berne (Rédacteur en chef);  
 Prof. Martin Krause, Münsterlingen (Rédacteur en chef adjoint);  
 Prof. Stefano Bassetti, Bâle; Prof. Idris Guessous, Genève;  
 Prof. Reto Krapf, Liestal; Prof. Klaus Neftel, Berne;  
 Prof. Gérard Waeber, Lausanne; Prof. Maria Monika Wertli, Berne

**Advisory Board**

PD Dr Daniel Franzen, Zurich; Dr Jérôme Gauthey, Bienne;  
 Dr Francine Glassey Perrenoud, La Chaux-de-Fonds;  
 Dr Daniel Portmann, Winterthour; Prof. Claudio Sartori, Lausanne;  
 Prof. Sven Streit, Berne; PD Dr Stefan Weiler, Zurich

**Rédaction dans la maison d'édition**

Dr Ana M. Cettuzzi-Grozaj; Dr Natalie Marty; Dr Susanne Redle

**Editorial**

N. Rodondi, I. Guessous, G. Waeber

**97 La clinique au service de la pédagogie!****Sans détour**

R. Krapf

**99 Sans détour**

Afin que vous ne manquiez rien d'important: notre sélection des publications les plus actuelles.

**Quel est votre diagnostic?**

103



J. Robert, C. Sartori, F. Grandoni, H. Lu

**Une fièvre persistante**

Une patiente de 40 ans, connue pour une fibromyalgie, consulte en raison d'une douleur à l'hypochondre droit, associée à un état fébrile intermittent, le tout depuis 7 jours.



106

S. Kohli Ribeiro, A. Delabays, C. Ribi, C. Sartori

**Trop de troponines**

Une patiente de 54 ans, à haut risque cardiovasculaire et connue pour une bronchopneumopathie chronique obstructive, consulte pour une dyspnée en péjoration de stade NYHA IV et des douleurs rétro-sternales typiques.



C. Payot, H. Wozniak, E. Fernandez

**110 Quand le syndrome carcinoïde fait sa crise**

Un patient de 73 ans, connu pour une tumeur neuroendocrine bronchique est admis pour un état confusionnel aigu. Il présente un toux productive depuis deux jours et une aggravation de diarrhées chroniques.



S. Galland, M. Neves, L. Lhopitallier, P. Vollenweider

**114 Maladie virale fréquente avec des complications sévères possibles**

Un patient de 84 ans, en bonne santé habituelle, présente des nuchalgies droites lui évoquant un torticolis, en l'absence de faux-mouvement.



## Plan d'études pour les écoles professionnelles et programme de formation en cours interentreprises

NOU-  
VEAU!

**EMHMedia**  
SCHWEIZERISCHER ARZTEVERLAG  
EDITIONS MEDICALES SUISSES



- Juste à temps pour le début de la nouvelle année scolaire
- Accent mis sur la mise en lien de la matière pédagogique de l'école professionnelle, avec la formation en entreprise et la formation en cours interentreprises
- En allemand et français
- Version imprimée et eBook

**shop.emh.ch**



Scan this!

## Quel est votre diagnostic?

119



M. Salamin, R. Messe, B. Morisod, M. Uhlmann

### Une hypertrophie parotidienne

Un homme, connu pour un diabète de type I, vous consulte pour une tuméfaction mandibulaire douloureuse bilatérale. Il rapporte que la tuméfaction a débuté à droite il y a plusieurs semaines puis à gauche le matin même.



J. Robert, F. Blondet, A. Stravodimou, T. Buclin, M. Monti

### 122 Tout à coup elle a entendu des voix

Le dernier jour de chimiothérapie est marqué par l'apparition de fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide. La patiente développe des sensations de dépersonnalisation, idées de persécution, hallucinations.



## Comment interprétez-vous ce résultat?

C. Cisarovsky, E. Stamm, V. Aubert, P.-A. Bart

### 126 Gammopathie ou non?

L'électrophorèse des protéines sériques, couplée à l'immunosoustraction, est l'examen de choix pour le diagnostic des paraprotéïnémies.



## Courrier des lecteurs

R. Guggenheim

### 130 «Social Freezing» als weiterer Schritt zur Selbstbestimmung der vermögenden Frau

## Swiss Medical Weekly

Abstracts of new articles from [www.smw.ch](http://www.smw.ch) are presented at the end of this issue.

## Swiss Medical Events

Manifestations du calendrier des congrès sur [events.emh.ch](http://events.emh.ch).

## Impressum

**Swiss Medical Forum – Forum Médical Suisse**  
Organe officiel de formation continue de la Fédération des médecins suisses FMH et de la Société Suisse de Médecine Interne



Le Swiss Medical Forum figure dans le «Directory of Open Access Journals» (DOAJ) et répond ainsi aux exigences du IFSM pour une revue avec révision par les pairs.

**Adresse de la rédaction:** Maria João Brooks, Assistante de la rédaction FMS, EMH Editions Médicales Suisses SA, Farnsbürgerstrasse 8, 4132 Muttenz, tél. +41 (0)61 467 85 55, fax +41 (0)61 467 85 56, [office@medicalforum.ch](mailto:office@medicalforum.ch), [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

**Soumission en ligne des manuscrits:** <http://www.edmgr.com/smf>

ISSN: version imprimée: 1424-3784 / version en ligne: 1424-4020  
Paraît chaque 2<sup>e</sup> mercredi

**Editions:** EMH Editions Médicales Suisses SA, Farnsbürgerstrasse 8, 4132 Muttenz, tél. +41 (0)61 467 85 55, fax +41 (0)61 467 85 56, [www.emh.ch](http://www.emh.ch)

© EMH Editions Médicales Suisses SA (EMH), 2020. Le Forum Médical Suisse est une publication «open-access» de EMH. Sur la base de la licence Creative Commons «Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification 4.0 International», EMH accorde à tous les utilisateurs le droit, illimité dans le temps, de reproduire, distribuer et communiquer cette création au public, selon les conditions suivantes: (1) Citer le nom de l'auteur; (2) ne pas utiliser cette création à des fins commerciales; (3) ne pas modifier, transformer ou adapter cette création. L'utilisation à des fins commerciales peut être possible unique-

ment après obtention explicite de l'autorisation de EMH et sur la base d'un accord écrit.

**Abonnements membres FMH:** FMH Fédération des médecins suisses, Elfenstrasse 18, 3000 Berne 15, tél. +41 (0)31 359 11 11, fax +41 (0)31 359 11 12, [d1m@fmh.ch](mailto:d1m@fmh.ch)

**Autres abonnements:** EMH Editions Médicales Suisses SA, abonnements, Farnsbürgerstrasse 8, 4132 Muttenz, tél. +41 (0)61 467 85 75, fax +41 (0)61 467 85 76, [abo@emh.ch](mailto:abo@emh.ch)

**Prix d'abonnement:** avec Bulletin des médecins suisses 1 an CHF 395.- / étudiants CHF 198.- plus frais de port; sans Bulletin des médecins suisses 1 an CHF 175.- / étudiants CHF 88.- plus frais de port (abonnements de courte durée voir [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch))

**Annonces:** Markus Süess, Key Account Manager EMH tél. +41 (0)61 467 85 04, fax +41 (0)61 467 85 56, [markus.suess@emh.ch](mailto:markus.suess@emh.ch)

**Note:** Les doses, indications et formes d'application mentionnées doivent être comparées aux notices des médicaments utilisés, en particulier pour les médicaments récemment autorisés.

**Production:** Vogt-Schild Druck AG, [www.vsdruk.ch](http://www.vsdruk.ch)

printed in  
switzerland

Photo de couverture:  
© Andrius Aleksandravicius | Dreamstime.com  
Photo p. 95:  
© Pawit Sopradit | Dreamstime.com

[Quel est votre diagnostic et comment expliquez-vous ce résultat?](#)

# La clinique au service de la pédagogie!

Prof. Dr méd. Nicolas Rodondi, Prof. Dr méd. Idris Guessous, Prof Dr méd. Gérard Waeber

Rédaction *Forum Médical Suisse*



Nicolas Rodondi

Après que la rubrique «Le cas particulier» ait été mise à l'honneur dans les éditions spéciales 51–52/2019 et 3–4/2020 du *Forum Médical Suisse*, le troisième numéro spécial de cette série se consacre maintenant aux rubriques «Quel est votre diagnostic?» et «Comment interprétez-vous ce résultat?». Les articles décrits dans ces rubriques sont également des rapports de cas. Il ne s'agit toutefois pas de cas exceptionnels ou anecdotiques mais de situations de la pratique *quotidienne* au cabinet et à l'hôpital. Dans les rapports de cas «Quel est votre diagnostic?», des médecins assistants en formation postgraduée ou médecins chefs décrivent des situations qui ont suscité un doute ou des questions pendant le processus diagnostique ou thérapeutique. La rubrique «Comment interprétez-vous ce résultat?» a quant-à-elle pour objectif de discuter un résultat de laboratoire sur la base d'une vignette clinique et d'évaluer sa pertinence. Des spécialistes des laboratoires (FAMH) sont ici aux côtés des auteurs pour les conseiller.

Nous nous réjouissons de vous présenter une sélection de cas à caractère pédagogique dans cette édition et nous vous souhaitons une agréable lecture!

«Une fièvre persistante» de Robert et al. (p. 103) nous rappelle le large diagnostic différentiel allant d'infections relativement fréquentes à des maladies rares. Il met aussi en exergue l'importance de la ponction biopsie de moelle en cas d'atteinte de plusieurs lignées sanguines accompagnée de fièvre persistante sans cause infectieuse évidente; un tel examen nous permet d'une part de rechercher une hémopathie mais également d'éventuels signes d'hémophagocytose, par exemple dans le cadre d'un syndrome d'activation des macrophages (SAM). Ce diagnostic est difficile et souvent tardif. Une atteinte d'une ou plusieurs lignées sanguines notamment avec une hyperferritinémie très importante, une splénomégalie fébrile et une hypertriglicéridémie devrait l'évoquer. L'article nous propose aussi des scores pour aider à ne pas rater ce diagnostic.

L'interprétation correcte des résultats de tests a une importance centrale pour le diagnostic clinique. Le cas de Kohli Ribero et al. (p. 106) nous rappelle que même si

les nouvelles troponines ultrasensibles sont plus spécifiques pour le muscle cardiaque, le diagnostic différentiel doit rester large. En sus du classique syndrome coronarien aigu, toute surcharge du muscle cardiaque peut aussi causer une élévation des troponines, comme par exemple une tachyarythmie, une crise hypertensive ou une myocardite. Cependant, il ne faut pas non plus passer à côté de conditions extra-cardiaques, les situations classiques étant celles qui surchargent le muscle cardiaque, comme l'embolie pulmonaire ou un état septique. Plus rarement, on peut retrouver aussi une telle élévation dans l'insuffisance rénale chronique et dans des myopathies comme décrits dans ce cas particulier.

Dans un contexte plus classique, Payot et al. (p. 110) nous rapporte la présentation et la prise en charge diagnostique d'un syndrome carcinoïde qu'il ne faut pas rater même dans une présentation atypique. Dans ce cas, le problème principal du patient était un état confusionnel, avec une désorientation temporelle et des propos incohérents, accompagné d'une toux productive et de l'aggravation de diarrhées chroniques. Après l'exclusion d'une cause infectieuse, les auteurs nous rappellent les examens diagnostiques et la prise en charge de ce syndrome.

Dans «Maladie virale fréquente avec des complications sévères possibles» Galland et al. (p. 114) présentent une revue des diagnostics différentiels de lésions fréquemment rencontrées en pratique clinique. Ils résument avec pertinence les différences cliniques, physiopathologiques, et d'investigations entre les différentes étiologies possibles.

Salamin et al. décrivent dans leur article (p. 119) la présentation clinique d'une pathologie qui reste toujours difficile à reconnaître notamment lorsqu'elle se présente sous la forme d'une tuméfaction mandibulaire. En effet, si la sarcoïdose est une maladie systémique multifactorielle connue pour fréquemment atteindre les poumons, les auteurs nous rappellent qu'elle peut atteindre d'autres organes et notamment la parotide. Le lecteur trouvera dans l'article une table très utile puisque récapitulant les atteintes extra-pulmonaires de la sarcoïdose et leurs prévalences.



Idris Guessous



Gérard Waeber

«Tout à coup elle a entendu des voix» de Robert et coll. (p. 122) nous présente un effet médicamenteux indésirable qui peut atteindre jusqu'à  $\frac{1}{2}$  des patients traités par ifosfamide et nous offre une discussion intéressante sur sa prise en charge. L'ifosfamide, un cytostatique du groupe des oxazaphosphorines dérivé de la moutarde azotée et un analogue du cyclophosphamide, peut être neurotoxique. La toxicité peut se manifester par plusieurs symptômes en particulier des troubles de la vigilance et plus rarement des troubles psychotiques. Il est utile de savoir que la neurotoxicité de l'ifosfamide semble être dose-dépendante et qu'elle peut réapparaître après plusieurs cycles de traitement sans événement.

Et finalement un exemple de la médecine de laboratoire est discuté: «Gammopathie ou non?» – une question importante et abordée par Cisarovsky et al. (p. 126).

Le cas discute une gammopathie monoclonale inhabituelle à l'électrophorèse des protéines sériques d'un patient présentant de multiples diagnostics. Les auteurs profitent du cas pour rappeler la nature des 6 pics principaux d'une électrophorèse normale, présenter les limites de l'électrophorèse avec immunosoustraction ou immunofixation, et souligner l'importance de mentionner l'indication retenue lors de demande au laboratoire pour obtenir une interprétation optimale.

La préparation de ces cas cliniques est certainement un exercice utile pour les auteurs qui sont souvent de jeunes internes pour qui le processus de soumission et de révision est un apprentissage nouveau. Nous espérons que cette approche pédagogique basée sur des cas cliniques sera plébiscitée non seulement par les auteurs mais par les lecteurs du *Forum Médical Suisse!*

# Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

## Zoom sur ... Substitution de testostérone

Malgré des preuves d'efficacité qui restent plutôt maigres (absence de preuves univoques confirmant ou réfutant un bénéfice), le «American College of Physicians» a publié les recommandations suivantes pour les **hommes adultes avec faible taux de testostérone corrigé pour l'âge**:

- Substitution de testostérone acceptable en cas de souhait d'amélioration des fonctions sexuelles.
- Vérification périodique de l'effet (initialement après 12 mois, puis éventuellement arrêter le traitement).
- Pas de substitution de testostérone pour influencer la vitalité/le manque d'énergie, la force physique ou les capacités cognitives.
- Pour des raisons de coût, les préparations intramusculaires devraient être privilégiées par rapport aux préparations transdermiques.

*Ann Int Med 2020, doi.org/10.7326/M19-0882.  
Rédigé le 11.01.2020.*

Un résumé des preuves d'efficacité et des aspects de sécurité relatifs à la testostérone, qui sont utiles pour la discussion avec le patient, est également fourni (*Ann Int Med. 2020, doi.org/10.7326/M19-0830*).

## Pertinents pour la pratique

### Prévention de la pancréatite aiguë

La consommation excessive et prolongée d'alcool ainsi que les calculs biliaires sont les principales causes de pancréatite aiguë, mais leur prévention s'avère difficile. La pancréatite aiguë représente l'un des motifs gastroentérologiques les plus fréquents d'admission aux urgences. Toutefois, étant donné que «seuls» 3% des patients alcooliques et 8% des patients avec calculs biliaires souffrent un jour d'une pancréatite, la question d'éventuels autres facteurs déclenchants se pose. Dans une grande population de 118 000 sujets danois, un poids corporel (indice de masse corporelle) élevé s'est à nouveau avéré être un facteur de risque de pancréatite. Cela explique aussi probablement en partie l'augmentation mondiale des cas de pancréatite. L'association avec le surpoids pourrait dans une large mesure s'expliquer par l'hypertriglycémie concomitante. Sur le plan pathogénique, il existe deux théories concernant la survenue d'une pancréatite en cas d'hypertriglycémie: (1) ischémie par réduction du flux sanguin pancréatique (chylomicrons, hypervisco-

sité) ou – ce qui paraît plus probable dans une population normale – (2) lipotoxicité d'acides gras libérés localement pour les cellules acineuses et canalaire du pancréas (avec activation de l'autodigestion). Voilà une raison supplémentaire pour perdre du poids et abaisser les triglycérides, mais des études interventionnelles apportant des clarifications font néanmoins défaut.

*J Clin Endocrinol Metab. 2020, doi.org/10.1210/clinem/dgz059.  
Rédigé le 13.01.2020.*

### Abstinence alcoolique en cas de fibrillation auriculaire: efficace!

Autrefois, il était question de «holiday heart syndrome» pour désigner les patients qui se présentaient en consultation avec une fibrillation auriculaire à l'issue du week-end. Une consommation accrue d'alcool est tenue pour responsable d'environ un tiers des cas de fibrillation auriculaire, y compris d'échec thérapeutique/récidive après ablation. Ce phénomène pourrait entre autres être dû aux effets cardiaques directs de l'alcool et aux modifications systémiques induites par l'alcool (hypertension, inflammation), ainsi qu'aux modifications de l'activité nerveuse autonome (par ex. activation du système nerveux sympathique par des métabolites de l'alcool, tels que l'acétaldéhyde). Dans une étude, 70 (85% d'hommes) patients austriens avec fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante et consommation d'alcool de plus de 120 grammes par semaine (au minimum 12 verres) ont été incités à l'abstinence alcoolique et ils ont été comparés à 70 patients avec fibrillation auriculaire et



L'abstinence alcoolique est une intervention efficace en cas de fibrillation auriculaire, mais sa mise en œuvre est difficile (© Georgerudy | Dreamstime.com).

consommation d'alcool équivalente sans abstinence. Dans le groupe des patients abstinents, la consommation d'alcool a pu être réduite à environ  $\frac{1}{8}$  de la consommation préalable (passant de 17 à 2 verres par semaine). La probabilité de récurrence de la fibrillation auriculaire a diminué en l'espace de 14 jours (53% versus 73% dans le groupe contrôle) et sur une période de six mois, les récurrences en soi étaient nettement plus rares et la durée avec fibrillation auriculaire était nettement plus courte. Il s'agit donc d'une intervention efficace mais, nous le savons, difficile à mettre en œuvre!

*N Engl J Med. 2020, doi.org/10.1056/NEJMoa1817591.  
Rédigé le 10.01.2020.*

### Diagnostic de fragilité à partir des analyses de laboratoire de routine?

La détection clinique d'une fragilité pertinente est très importante pour la prise en charge des patients âgés. Toutefois, en situation aiguë, le diagnostic n'est pas très simple et n'est probablement souvent pas posé. Au total, 1750 patients âgés d'environ 85 ans (55% de femmes) ont fait l'objet d'un examen clinique et de laboratoire dans le cadre de 2552 admissions en urgence dans un centre hospitalier en Angleterre. Un indice de fragilité calculé à partir de 27 paramètres de routine, qui sont le plus souvent de toute façon déterminés, a été en mesure de prédire avec fiabilité la mortalité, la durée d'hospitalisation, le transfert dans des établissements médico-sociaux et les réhospitalisations. La qualité de ces conclusions présuppose la disponibilité de ces paramètres à l'état de référence; dans ces conditions, elle semblerait être comparable à celle de l'analyse clinique. Il reste encore à démontrer si la qualité

du traitement, l'évolution et éventuellement l'allocation des ressources se trouvent améliorées par la détermination de cet indice ou la prise de conscience.

*CMAJ 2020, doi.org/10.1503/cmaj.190952.  
Rédigé le 06.01.2020.*

### Fractures liées au trampoline chez les enfants

Sans détour, il n'est pas toujours facile de garder son sang-froid lorsque l'on observe ses petits-enfants faire du trampoline. 95% des accidents de trampoline se produisent à la maison; 50% d'entre eux sont des blessures des tissus mous, environ 30% sont des fractures (touchant à peu près à part égale les membres supérieurs et les membres inférieurs) et dans environ 2,5% des cas, il y a (également) un traumatisme crânio-cérébral. Les accidents concernent essentiellement les enfants âgés de huit à dix ans [1]. Durant la période de 10 ans allant de 2008 à 2017, la tendance de l'incidence croissante des fractures liées au trampoline, qui avait été observée au cours des décennies précédentes, s'est poursuivie (augmentation corrigée pour la population de 50%). Sur la base de l'observation selon laquelle la nécessité d'un traitement stationnaire n'a pas augmenté de façon disproportionnée, on peut espérer qu'il n'y a pas de tendance à des fractures plus graves. Toutefois, les accidents se produisent désormais plus souvent dans les parcs et terrains de sport et moins souvent à la maison [2]. Conséquence pour la prévention des accidents?

*1 Acad Emerg Med. 2007, doi.org/10.1197/j.aem.2007.01.018.  
2 Pediatrics 2020, doi.org/10.1542/peds.2019-0889.  
Rédigé le 12.01.2020.*

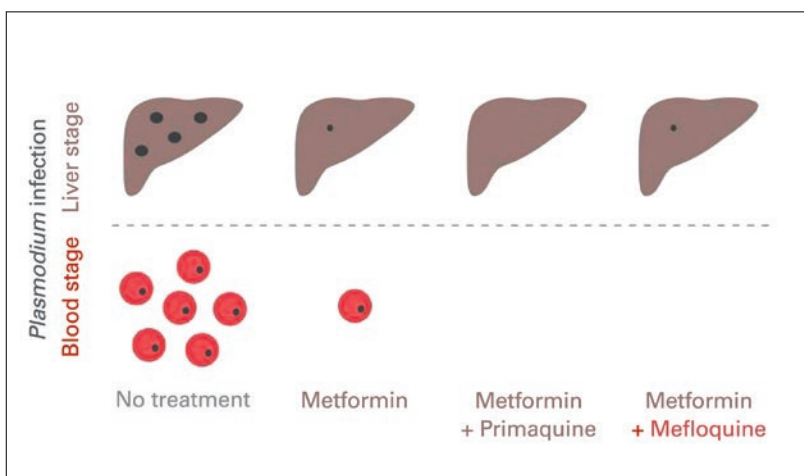
## Nouveautés dans le domaine de la biologie

### Encore une nouvelle mission pour la metformine?

La lutte thérapeutique contre le paludisme s'avère actuellement difficile, car il n'existe toujours aucun vaccin efficace à ce jour et la résistance des parasites contre les divers antipaludiques augmente. Pendant la phase hépatique initiale du paludisme, les parasites se multiplient au niveau intracellulaire, ils sont relativement protégés des effets thérapeutiques et ils rejoignent ensuite la circulation sanguine après s'être multipliés par milliers. La metformine pourrait bien être efficace pendant cette phase hépatique. Ce biguanide avait apparemment déjà été évalué dans le traitement du paludisme dans les années 1940, mais son développement n'avait pas été poursuivi: bien qu'efficace contre la parasitémie, il induisait, en tant que substance isolée, une résistance rapide. Chez les souris, l'administration



Les accidents de trampoline se produisent de plus en plus dans les parcs et terrains de sport – qu'est-ce que cela signifie pour la prévention des accidents? (© Rozenn Leard | Dreamstime.com).



Chez les souris, la metformine a inhibé la croissance intracellulaire de *Plasmodium falciparum*; prise de façon concomitante à un traitement antipaludique, son effet était encore plus prononcé. Source de l'image: Vera IM, Grilo Ruivo MT, Lemos Rocha LF, Marques S, Bhatia SN, Mota MM, Mancio-Silva L. JCI Insight. 2019;4(24). doi: 10.1172/jci.insight.127441. © 2019, reproduction avec l'aimable autorisation de l'American Society for Clinical Investigation.

prophylactique de metformine a inhibé la croissance parasitaire intracellulaire (*Plasmodium falciparum*) dans le foie. Cet effet peut-il également être atteint chez l'homme au moyen de doses de metformine tolérables? L'efficacité prophylactique a été potentialisée par un traitement/une prophylaxie antipaludique établi concomitant (voir figure). Contre le diabète, en tant que traitement adjuvant dans les maladies cancéreuses, pour favoriser la longévité, et désormais en prévention du paludisme?

JCI Insight 2020, doi.org/10.1172/jci.insight.127441.  
Rédigé le 13.01.2020

## Pour les médecins hospitaliers

### Que faire en cas d'absence de réponse au vaccin contre l'hépatite B?

En raison de la faible prévalence de l'hépatite B chronique (0,2% de la population totale), il est possible, dans nos pays, de se limiter à la vaccination des populations à risque, comme par ex. le personnel des hôpitaux ou des cabinets médicaux. Mais comment procéder chez les personnes vaccinées qui ne présentent pas de réponse d'anticorps entraînant une protection, dont le pourcentage s'élève, semblerait-il, à 5–30% de toutes les personnes vaccinées? Dans une étude, 480 adultes sains néerlandais qui n'ont pas atteint des titres d'anticorps anti-HBs protecteurs (<10 UI/l) après une vaccination réalisée dans les règles de l'art (au moyen du vaccin Engerix® ou HBVAVPRO®) ont été randomisés dans quatre groupes: contrôle, revaccination (3 doses)

soit par HBVAVPRO®-40 soit par Twinrix® soit par Fendrix®. Dans le groupe contrôle, 38% des participants ont tout compte fait atteint ultérieurement un titre de >100 UI/l, mais cette proportion était néanmoins supérieure dans l'ensemble des trois groupes revaccinés. Un titre de >100 UI/l a en effet été atteint par 47% des participants avec Fendrix®, par 55% des participants avec HBVAVPRO®-40 et par 67% des participants avec Twinrix®.

Lancet Infect Dis. 2020, doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30417-7.  
Rédigé le 10.01.2020.

## Cela nous a également interpellés

### Les acquisitions d'hôpitaux conduisent-elles à une moins bonne qualité de traitement?

Non, selon une étude américaine. Du moins, elles n'ont conduit ni à des taux de ré-hospitalisation accrus ni à une mortalité accrue, mais avec néanmoins une satisfaction des patients légèrement plus faible. Un effet sur la qualité des processus n'a pas pu être démontré de façon univoque, probablement parce que les hôpitaux rachetés avaient déjà essayé préalablement d'optimiser leurs processus face à l'acquisition menaçante.

N Engl J Med. 2020, doi.org/10.1056/NEJMsa1901383.  
Rédigé le 10.01.2020.

### Hyperparathyroïdie primaire «asymptomatique» et coronaropathie

Par rapport à une population contrôle normale, les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire présentaient des scores de calcification coronaire («coronary calcification scores») mesurés par tomodensitométrie significativement plus élevés. Cette observation est compatible avec la morbidité et la mortalité cardiovasculaires accrues des patients atteints d'hyperparathyroïdie. Une évaluation du risque cardiovasculaire devrait donc probablement faire partie du bilan et du processus décisionnel relatif à l'opération.

Surgery 2020, doi.org/10.1016/j.surg.2019.05.094.  
Rédigé le 11.01.2020.

## Cela ne nous a pas réjouis

### Déception concernant la prévention des métastases osseuses dans le cancer du sein

Dans une étude contrôlée contre placebo d'une taille impressionnante (au moins 2200 patientes avec une période de suivi d'au moins 5 ans dans chaque groupe), un traitement adjuvant intensif par dénosumab (120 mg s.c. toutes les 3–4 semaines durant les 6 pre-



miers mois, puis toutes les 12 semaines) n'a ni prévenu la survenue de métastases squelettiques ni prolongé la survie sans maladie globale. Des métastases osseuses sont survenues chez environ un sixième des patientes dans les deux groupes. Des précisions sur le contexte de l'étude sont présentées ci-après (encadré).

*Lancet Oncol.* 2020, doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30687-4.  
Rédigé le 11.01.2020.

#### Informations sur le contexte de l'étude sur le cancer du sein

Chez les patientes atteintes de cancer du sein avec métastases osseuses, le traitement supplémentaire par un médicament inhibant la résorption osseuse ostéoclastique ralentit la survenue de complications cliniquement symptomatiques (entre autres fractures), avec des avantages pour le dénosumab (en oncologie: XGEVA®) par rapport au zolédronate (dans l'absolu, env. 8 mois). Cet effet est attribué non seulement à l'inhibition de la résorption osseuse associée aux métastases mais aussi à l'inhibition des facteurs de croissance pro-tumoraux dans l'os résorbé.



Existe-t-il un lien entre la pollution environnementale et le développement de la démence? (© Anita Patterson Peppers | Dreamstime.com).

Les effets de l'inhibition de la résorption osseuse en tant que traitement adjuvant chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce (sans métastases squelettiques) sont toutefois incertains. Les bisphosphonates ont présenté des résultats différents; il est possible qu'ils n'agissent que chez les femmes post-ménopausées au moment du diagnostic (cela a toutefois seulement été suggéré par une méta-analyse).

Actuellement, le dénosumab est principalement utilisé pour la prophylaxie de l'ostéoporose dans le cadre du traitement oncologique avec modulateurs hormonaux.

#### Cela nous a donné à réfléchir

##### Pollution environnementale et développement de la démence

Diverses études épidémiologiques ont décrit une association entre la pollution environnementale, plus spécifiquement l'exposition (durée et concentration) aux particules fines inhalées de <2,5 µm, et le risque de démence (Alzheimer et autres formes). Cela traduit-il un phénomène effectif? Dans une étude de cohorte prospective menée auprès de près de 1000 femmes âgées de 73 à 87 ans (dans le cadre de la «Women's Health Initiative»), l'exposition environnementale à ce type de particules a été mise en parallèle avec les résultats d'une IRM cérébrale et d'un test clinique de la qualité de la mémoire épisodique verbale. La qualité de cette mémoire, et spécifiquement la capacité de se rappeler de détails de la vie quotidienne actuelle ou passée dans le contexte adéquat, est un élément clé du diagnostic d'une maladie d'Alzheimer préclinique. Dans le présent article, un continuum a été trouvé concernant l'association entre les différentes intensités de pollution environnementale et les indices fonctionnels et anatomiques de neurotoxicité. L'association est restée significative même après la correction pour les maladies cérébrales d'origine ischémique.

*Brain* 2020, doi.org/10.1093/brain/awz348.  
Rédigé le 13.01.2020.

Une version encore plus actuelle du «Sans détour» est disponible «online first» et dorénavant aussi en podcast sur [medicalforum.ch](http://medicalforum.ch) ou directement sur [emh.ch/podcast/](http://emh.ch/podcast/)

Maladie multi-systémique rare

# Une fièvre persistante

Dr méd. Julie Robert<sup>a</sup>, Prof. Dr méd. Claudio Sartori<sup>a</sup>, Dr méd. Francesco Grandoni<sup>b</sup>, Dr méd. Henri Lu<sup>a</sup>

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: <sup>a</sup>Service de médecine interne; <sup>b</sup>Service d'hématologie



## Description du cas

Une patiente de 40 ans, connue pour une fibromyalgie, consulte en raison d'une douleur à l'hypochondre droit, associée à un état fébrile intermittent, avec des pics à 39,5 °C, le tout depuis 7 jours. A part du paracétamol et du tramadol en réserve, la patiente ne prend aucun traitement. Son dernier voyage, au Portugal, remonte à 6 mois avant son admission. Elle ne consomme pas d'alcool ni d'autre toxique, a des relations sexuelles protégées avec le même partenaire depuis 3 ans. L'examen clinique met en évidence une température à 38,5 °C et une hépatosplénomégalie. Le laboratoire retrouve les éléments suivants: leucocytes à 15,6 G/l (N: 4–10), hémoglobine à 90 g/l (N: 117–157 g/l), thrombocytes à 87 G/l (N: 150–350), aspartate aminotransférase (ASAT) à 195 U/l (N: 9–32), alanine aminotransférase (ALAT) à 245 U/l (N: 9–36), gamma-glutamine transférase (GGT) à 415 U/l (N: 6–42), phosphatase alcaline (PAL) à 440 U/l (N: 36–120), bilirubine totale à 20 µmol/l (N: 0–21), protéine-C-réactive à 110 mg/l (N: <7), temps de prothrombine (TP) à 75% (N: 80–120), D-dimères >35 200 ng/l (N: <500), fibrinogène à 1,2 g/l (N: 2–4), ferritine à 15 745 µg/l (N: 10–160) et un coefficient de saturation de la transferrine (CST) à 0,08 (N: <0,35). Un frottis sanguin est sans particularité.

### Question 1: A ce stade, quel examen complémentaire n'est pas justifié ?

- a) Les sérologies pour les hépatites A, B, C et E (VHA, VHB, VHC et VHE)
- b) Dosage des monomères de fibrine
- c) Une échographie-doppler hépatique
- d) Une ponction-biopsie de moelle (PBM) osseuse
- e) Recherche d'une mutation du gène HFE



Julie Robert

Au vu de l'hépatite, une infection aiguë à VHA, VHB, VHC et VHE mais aussi au virus Epstein-Barr (EBV), au virus Herpès simplex (HSV), au virus zona-varicelle (VZV), à cytomégalovirus (CMV) et au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), doit être recherchée.

Les troubles de l'hémostase évoquant une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) débutante, le dosage des monomères des fibrines (produits de dégradation de la fibrine) a un intérêt pour confirmer le diagnostic et le suivi d'une CIVD.

Une échographie-doppler hépatique est justifiée pour rechercher une éventuelle dilatation des voies biliaires, des anomalies du parenchyme hépatique (signes de cirrhose, lésion suspecte) ou une thrombose de la veine porte.

En cas de cytopénie avec hyperferritinémie importante, l'intérêt de la PBM est double: elle permet d'une part de rechercher une hémopathie, d'autre part elle peut mettre en évidence des signes d'hémophagocytose, dans le cadre d'un syndrome d'activation des macrophages (SAM). L'hémophagocytose, bien que très évocatrice, n'est pas pathognomonique du SAM et d'autres critères sont nécessaires au diagnostic [1].

Une mutation du gène HFE à l'état homozygote pose le diagnostic d'hémochromatose, maladie de surcharge en fer avec atteinte multi-systémique caractérisée par une hyperferritinémie et par un coefficient de saturation de la transferrine (CST) >0,45. Dans notre cas, ce diagnostic est peu probable au vu d'un CST dans la norme (absence de surcharge martiale) et une analyse du gène HFE n'est pas justifiée.

Les résultats aux examens cités ci-dessus sont les suivants: les sérologies pour VHA, VHB, VHC, VHE, EBV, HSV, VZV, VIH sont négatives, en revanche la sérologie CMV révèle des IgM et des IgG positifs, avec une virémie sanguine pour CMV mesurée à 110 845 copies/ml. Le dosage des monomères de fibrine revient positif. L'échographie-doppler hépatique est normale, la PBM ne met pas en évidence de lymphome ni de leucémie mais retrouve des signes d'hémophagocytose.

Une primo-infection à CMV avec un SAM secondaire compliqué d'une CIVD, est suspectée.

### Question 2: Lequel des éléments suivants n'est pas un critère diagnostique du SAM ?

- a) Bi-ou pancytopenie
- b) Hypertriglycéridémie
- c) Organomégalie
- d) Hypofibrinogénémie
- e) Hémolyse avec test de Coombs positif

La cytopénie, avec l'atteinte d'une ou plusieurs lignées sanguines, est un élément-clé du diagnostic: elle est retrouvée dans 80 à 100% des cas [1, 2].

L'hypertriglycéridémie, causée par l'inhibition de la lipoprotéine lipase secondaire à la surproduction du facteur de nécrose tumorale (TNF), ainsi que les perturbations

de l'hémostase sont évocatrices sans être pathognomoniques.

La splénomégalie fébrile, avec ou sans hépatomégalie, est un élément clinique quasi constamment retrouvé. L'anémie est en général hyporégénérative, avec des paramètres d'hémolyse augmentés mais un test de Coombs négatif (absence de médiation immune).

Le diagnostic du SAM est difficile et souvent retardé. Différents scores existent pour aider à poser le diagnostic: le HScore (tab. 1, colonne de gauche), établi par Fardet et al. en 2014, dans lequel la probabilité d'un SAM varie entre <1% pour un HScore <90 et >99% pour un HScore >250 (les valeurs limites étant 0 et 337) [3], et le HLH-2004 (tab. 1, colonne de droite), score validé en population pédiatrique en 1994, révisé en 2004, et souvent extrapolé pour le SAM chez l'adulte [4]. Le HScore est considéré comme ayant une meilleure performance diagnostique que le HLH-2004 (sensibilité de 93% et spécificité de 86% avec un «cut-off» à 169 pour le premier [3], sensibilité de 90% et spécificité de 73% pour le second [5]), cependant la révision HLH-2004 est encore actuellement considérée comme la définition du SAM par la «Histiocyte Society».

Chez notre patiente, la triglycéridémie est dosée à 3,5 mmol/l. Le calcul du HScore revient à 289, ce qui évalue à 99,95% la probabilité d'un SAM. Selon le HLH-2004, 6 critères positifs sur 8 sont présents (SAM probable à partir de 5 critères positifs).

**Tableau 1:** Mise en parallèle du HScore (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) et des critères HLH-2004 [4]. Pour le HLH-2004, présence d'au moins 5 critères sur 8 pour poser le diagnostic.

	HScore	Critères HLH-2004
<b>Immunosuppression connue</b> (VIH, traitement immunosuppresseur)	Non: 0 point Oui: 18 points	
<b>Fièvre</b>	<38,4 °C: 0 points 38,4–39,4 °C: 33 points >39,4 °C: 49 points	Présente ou absente
<b>Organomégalie</b>	Non: 0 point 1 organe: 23 points Hépatome et splénomégalie: 38 points	Splénomégalie présente ou non
<b>Cytopénie</b>	Non: 0 point Bicytopénie: 24 points Pancytopénie: 34 points	Bi- ou pancytopénie avec: – Hémoglobine <90 g/l – Polynucléaires neutrophiles <1 × 10 <sup>9</sup> /l – Thrombocytes <100 × 10 <sup>9</sup> /l
<b>Triglycérides</b>	<1,5 mmol/l: 0 point 1,5–4 mmol/l: 44 points >4 mmol/l: 64 points	≥3 mmol/l Ou
<b>Fibrinogène</b>	>2,5 g/l: 0 point <2,5 g/l: 30 points	≤1,5 g/l
<b>Ferritine</b>	<2000 ng/ml: 0 point 2000–6000 ng/ml: 35 points >6000 ng/ml: 50 points	≥500 µg/l
<b>ASAT</b>	<30 IU/l: 0 point >30 IU/l: 19 points	
<b>CD 25 soluble</b>		≥2400 UI/ml
<b>Activité «natural killer» (NK)</b>		Abaissée ou nulle
<b>Image d'hémophagocytose</b> (moelle, foie, rate, adénopathie)	Non: 0 points Oui: 35 points	Présente ou absente

**Tableau 2:** Principales causes du syndrome d'activation des macrophages (SAM) secondaire (d'après [1]).

<b>Infections (41%)</b>	<b>viraux</b>	EBV +++, CMV, HSV, VZV, Parvovirus B19, VHA, VHB, VHC, adénovirus, VIH
	<b>bactériennes</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , germes intracellulaires ( <i>Legionella</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Mycoplasma</i> ), bactéries pyogènes
	<b>parasitaires</b>	<i>Leishmania</i> , <i>Toxoplasma</i>
	<b>fongiques</b>	Histoplasme, <i>Candida</i>
<b>Maladies onco-hématologiques (38%)</b>		Lymphomes et leucémies
<b>Maladies auto-immunes (10%)</b>		Lupus érythémateux disséminé +++, maladie de Still de l'adulte, vasculites, polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
<b>Autres (7%)</b>		Post-transplantation, médicamenteux, grossesse ou post-partum
<b>Idiopathique (4%)</b>		

**Question 3: De manière générale, quelles pathologies ne sont pas associées au SAM?**

- a) Infections bactériennes
- b) Infections parasitaires
- c) Maladies auto-immunes
- d) Maladies hémato-oncologiques
- e) Maladies endocriniennes (syndrome métabolique, dysthyroïdie)

Bien que pouvant être associées à une hyperferritinémie, les maladies endocriniennes ne sont pas associées au SAM.

Les étiologies du SAM sont résumées dans le tableau 2. Chez notre patiente, nous avons complété le bilan étiologique par des prélèvements microbiologiques (hémocultures, culture d'urine, test ELISpot pour la tuberculose), ainsi qu'un dosage des anticorps anti-nucléaires (ANA), du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps anti-neutrophile cytoplasmique (ANCA), qui sont négatifs.

Un CT thoraco-abdominal montre une hépatosplénomégalie sans argument pour une tumeur solide.

Le diagnostic de SAM secondaire à une primo-infection à CMV est retenu.

**Question 4: Lequel des éléments suivants ne constitue pas un facteur de mauvais pronostic du SAM?**

- a) Age >50 ans
- b) SAM secondaire à une infection à EBV
- c) SAM secondaire à un lupus érythémateux disséminé
- d) Anémie <100 g/l
- e) Ferritinémie >50 000 µg/l

L'évolution du SAM est variable avec la résolution habituelle survenant entre 1–8 semaines, mais avec une mortalité de 40% [2]. Les formes secondaires à une infection virale autres qu'EBV, ou à une maladie auto-immune, ont un meilleur pronostic que celles secondaires à une maladie onco-hématologique [3]. Outre l'étiologie du SAM, l'âge (>50 ans), une cytopénie marquée, une CIVD associée, une hyperferritinémie >50 000 µg/l sont des facteurs de mauvais pronostic [1].

---

**Question 5: Lesquel de ces traitements n'est pas recommandé dans la prise en charge du SAM ?**

---

- a) Traitement symptomatique
- b) Splénectomie
- c) Etoposide
- d) Traitement étiologique
- e) Anticorps anti-IL-6

Le traitement du SAM doit être agressif en raison du mauvais pronostic de la maladie. Il est basé sur:

- Une prise en charge symptomatique. Selon les situations: transfert en unité de soins intensifs, soutien transfusionnel, traitement des troubles de l'hémostase, antibiothérapie de large spectre.
- Le traitement étiologique du SAM, lorsque possible.
- La suppression de l'activation cellulaire T et de la réponse inflammatoire. Il n'existe pas de protocole de traitement clairement validé pour le SAM secondaire mais la prise en charge thérapeutique s'inspire du protocole HLH-94 car il permet d'obtenir une survie à 5 ans de plus de la moitié des patients [6]. L'immunosuppresseur dépend de l'étiologie du SAM. L'étoposide (VP-16, inhibiteur de la topo-isomérase de type 2 avec action sélective sur les lymphocytes T CD 8+), rapidement efficace et avec un bon profil de sécurité, associée ou non à une corticothérapie à fortes doses (habituellement dexaméthasone car il est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique), est le plus souvent utilisé en première intention. La ciclosporine, le rituximab, les anticorps anti-IL-1r et anti-IL-6 sont d'autres traitements pouvant être utilisés selon les situations.

La splénectomie n'est pas un traitement du SAM.

---

**Réponses:**

---

Question 1: e. Question 2: e. Question 3: e. Question 4: c. Question 5: b.

Notre patiente reste stable sur le plan clinique. Les paramètres inflammatoires diminuent spontanément et rapidement sans nécessité d'un traitement immunosuppresseur, ni d'un traitement antiviral. La CIVD nécessite de façon transitoire une anticoagulation intraveineuse par héparine non fractionnée à faibles doses. A J-5 de l'admission, le laboratoire montre un bilan biologique hépatique en amélioration, une baisse du syndrome inflammatoire, une normalisation de la formule sanguine, une diminution des troubles de l'hémostase et de la ferritine.

## Discussion

Le SAM, communément appelé «hemophagocytic lymphohistiocytosis» dans la littérature anglo-saxonne, est une maladie multi-systémique causée par une dérégulation de la réponse cellulaire cytotoxique (cellules «natural killer» ou NK et lymphocytes T CD8+) et responsable d'une sécrétion incontrôlée de cytokines (on parle «d'orage cytokinique»), qui induit à son tour une réaction inflammatoire majeure. C'est une entité rare avec une incidence variant entre 0,9 et 3,6 cas pour 1 000 000 d'individus selon les séries, mais probablement sous-diagnostiquée [1]. Certains des éléments cliniques et paracliniques aidant au diagnostic peuvent manquer au début du syndrome, d'où l'intérêt de répéter les examens, y compris le médullogramme ou la PBM si la suspicion d'un SAM est forte. L'enquête étiologique doit être exhaustive. Le mauvais pronostic justifie une prise en charge agressive, qui reste cependant mal codifiée. La mortalité, les premières semaines de la maladie, est en lien avec les multiples dysfonctions d'organe tandis que, plus tardivement, elle est corrélée avec la toxicité des traitements et l'apparition éventuelle d'infections opportunistes [2]. L'évolution spontanément favorable reste rare: chez notre patiente, l'absence d'une immunodépression sous-jacente, de comorbidités ou antécédents majeurs, ont probablement favorisé une rémission rapide.

## Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

## Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08420>.

---

Correspondance:  
Dr méd. Henri Lu  
Chef de clinique  
Service de médecine interne  
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
[henri.lu\[at\]chuv.ch](mailto:henri.lu[at]chuv.ch)

La complexité de la prescription des divers examens cardiaques

# Trop de troponines

Stéphanie Kohli Ribeiro<sup>a</sup>, médecin diplômée; Dr méd. Alain Delabays<sup>b</sup>; Dr méd. Camillo Ribi<sup>c</sup>; Prof. Dr méd. Claudio Sartori<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne; <sup>b</sup> Service de cardiologie, Hôpital de Morges;

<sup>c</sup> Service d'immunologie et allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne



## Présentation du cas

Une patiente de 54 ans, à haut risque cardiovasculaire et connue pour une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), consulte pour une dyspnée en péjoration de stade NYHA IV et des douleurs rétro-sternales (DRS) typiques. Status: sans particularité. Une élévation significative des troponines (cTn) (782 ng/l, seuil: 14 ng/l), des créatine-kinases (CK) (1997 U/l, seuil: 25–140 U/l) et des CK-MB (MB = «muscle-brain type»; 167 U/l, seuil: supérieurs à 6% des CK totaux) sont retrouvés avec à l'électrocardiogramme (ECG), des ondes T aplaties dans les dérivations antérieures et à l'échocardiographie transthoracique, une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) normale sans dyskinesies. La coronarographie montre une lésion critique de l'artère interventriculaire antérieure gauche traitée par angioplastie avec implantation d'un stent actif. Le diagnostic d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) est retenu et la patiente rentre à domicile sous aspirine®, clopidogrel et atorvastatine. Deux mois plus tard, elle reconseille pour une dyspnée avec DRS atypiques. Le status, incluant les paramètres vitaux est dans la norme. Nous retrouvons une élévation des biomarqueurs cardiaques (cTn à TO 884 ng/l et à T6 661 ng/l, CK 118 U/l et CK-MB 163 U/l). L'ECG est normal.

### Question 1: Quel examen est le moins pertinent à ce stade?

- a) Répéter le dosage des cTn
- b) Echocardiographie transthoracique
- c) Imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque
- d) Tomographie par émission de positons (PET)-CT cardiaque
- e) Coronarographie

Vue l'élévation significative des cTn (cinétique positive) à deux reprises [1], il n'est pas nécessaire de répéter leur dosage. L'examen de choix à réaliser est une coronarographie.

L'échocardiographie, l'IRM et le PET-CT cardiaque (indications, avantages et inconvénients résumés dans le tableau 1) ont tous un rôle majeur dans le diagnostic des pathologies cardiaques, mais ne permettent pas de les traiter.

Chez cette patiente, après avoir exclu une embolie pulmonaire par un scanner thoracique injecté et, devant la persistance de cTn élevées, une pathologie cardiaque non coronarienne est recherchée. Echocardiographie, IRM et PET-CT cardiaque reviennent normaux. Le reste du laboratoire (formule sanguine simple, créatinine, électrolytes, tests hépatiques complets, bilan ferrique, dosage de la protéine C réactive, vitesse de sédimentation des érythrocytes,) est dans la norme, hormis une légère augmentation de l'aspartate amino-transférase (ASAT) et de la lactate-déshydrogénase (LDH).

### Question 2: Une élévation persistante des cTn n'est pas associée avec lequel des diagnostics ci-dessous?

- a) Hypercholestérolémie sévère (HCT)
- b) Syndrome de Takotsubo
- c) Insuffisance rénale chronique (IRC)
- d) Accident vasculaire cérébral (AVC)
- e) Hypothyroïdie

En dehors d'un infarctus, les cTn peuvent être élevées dans de nombreuses pathologies (tab. 2) [2]. L'hypercholestérolémie seule, n'en fait pas partie, contrairement au diabète, même sans maladie coronarienne.

Le syndrome de Takotsubo doit être évoqué lors d'anomalies franches de l'ECG (typiquement sus-décalages ST étendus dans les précordiales et latérales et/ou ondes T négatives par la suite très marquées et QT prolongé en phase aigüe) avec une élévation plutôt modérée des cTn. L'échocardiographie retrouve des dyskinesies (apicale chez 82% des cas) ne pouvant être attribuées uniquement au territoire d'une artère coronaire.

Lors d'IRC, les cTn sont fréquemment détectées au-dessus du seuil de référence. En réponse au stress induit par l'inflammation, les lésions endothéliales et l'altération de l'hémodynamique, favorisés par les comorbidités (hypertension artérielle, diabète, maladie coronarienne), l'activation du système rénine-angiotensine, la perturbation du bilan phosphocalcique et aussi probablement sur toxicité directe de l'urée, les myocytes cardiaques vont relarguer des cTn.

Dans les AVC aigus, ischémiques ou hémorragiques, une élévation modérée de cTn peut être retrouvée



Stéphanie Kohli Ribeiro

**Tableau 1:** Examens cardiaques: indications, avantages, inconvénients.

Indications	Echocardiographie	IRM cardiaque	PET-CT cardiaque	CT coronarien/CT	Coronarographie
Maladie coronarienne	+ / (++) de stress)	++	++	++/	+++
Valvulopathie	++	+			-
Cardiomyopathie hypertrophique	++	+++	++		-
Syndrome de Takotsubo	+++	+++			++
Myocardite	+	+++			++
Cardiomyopathie infiltrative	++	+++	+++		-
<b>Avantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non invasif / au lit du patient / coût moindre / rapide</li> <li>- Evaluation de la viabilité du myocarde avec l'échocardiographie de stress (pharmacologique ou physique)</li> <li>- Evaluation des valves et de la pression pulmonaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation de la viabilité du myocarde</li> <li>- Images anatomiques de haute résolution et données sur le flux</li> <li>- Quantifie les volumes du ventricule droit et la fraction d'éjection</li> <li>- Pas de radiations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude plus courte et doses de radiations plus faibles que dans les imageries nucléaires habituelles</li> <li>- Mesure le flux myocardique absolu</li> <li>- Peut être combiné avec le score calcique, prédisant le risque cardiovasculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visualisation des vaisseaux et des lésions athérosclérotiques en détails</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic définitif et traitement de la maladie coronarienne</li> <li>- Permet la visualisation d'une anatomie cardiaque complexe et certaines interventions per-cutanées.</li> <li>- Possible mesure de la «fractional flow reserve» (FFR), (mesure hémodynamique invasive de la réserve coronaire)</li> </ul>
<b>Inconvénients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limitations de la qualité des images selon anatomie du patient</li> <li>- Opérateur dépendant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Claustrophobie</li> <li>- Contre-indications: Certains «pace-makers» ou autres matériels implantés; gadolinium dans l'insuffisance rénale</li> <li>- Recommandé d'être en rythme sinusal, plutôt lent pour l'obtention d'images de qualités</li> <li>- Accès et expérience limités</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilité</li> <li>- Plus cher que les autres modalités</li> <li>- Utilisation d'un stress pharmacologique uniquement</li> <li>- Radiations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessite un CT à haute résolution (64 barrettes)</li> <li>- Pas d'images détaillées de l'anatomie des vaisseaux distaux</li> <li>- Radiations et produit de contraste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasif</li> <li>- Risques comportant : accès vasculaire, produit de contraste (insuffisance rénale, allergies)</li> <li>- Radiations</li> <li>- Ne permet pas une bonne visualisation de l'anatomie en 3D)</li> </ul>

**Tableau 2:** Situations hors infarctus responsables d'une élévation de cTn.

Conditions cardiaques	Conditions extra-cardiaques
Insuffisance cardiaque	Embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire
Tachyrythmies ou bradyrythmies soutenues	Dissection aortique
Crise hypertensive	Sepsis, infection, choc, hypotension
Myocardite	Insuffisance rénale chronique
Syndrome de Takotsubo	Anémie sévère
Vasospasme coronarien	Insuffisance respiratoire
Cardiomyopathies (hypertrophiques, valvulaires)	Accident vasculaire cérébral, hémorragie sous arachnoïdienne
Pathologies infiltratives (amyloïdose, sarcoïdose, etc.)	Diabète
Maladie coronarienne stable	Exercice très intense
Dissection ou embolie coronarienne	Chimiothérapie (anthracyclines); venin de serpent
Procédures cardiaques (coronarographie, biopsie, pontage, cardioversion, etc.)	Myopathies, rhabdomyolyse
Choc de défibrillateur	Hypothyroïdie
Contusion cardiaque	Haute prise de biotine (faux positifs en lien avec le test)

(jusqu'à 27%), en lien avec une stimulation du système nerveux autonome par l'hypothalamus et augmentation de catécholamines circulantes.

Finalement, l'hypothyroïdie peut être associée dans une moindre mesure à une élévation des cTn, en lien notamment avec une augmentation de la perméabilité

capillaire, extravasation de protéines dans l'interstice (myxoedème) et lésions musculaires, notamment cardiaques.

A la reprise de l'anamnèse, la patiente admet de légères douleurs et une faiblesse musculaire progressive sur les derniers mois, nécessitant l'utilisation

d'un déambulateur par moment, nous laissant suspecter une myopathie.

**Question 3: En cas de myopathie, quel examen permettrait au mieux de discriminer une atteinte musculaire squelettique pure d'une atteinte musculaire cardiaque?**

- a) CK
- b) CK-MB
- c) cTnT troponines T de première génération
- d) hs cTnT, troponines T ultra-sensibles
- e) hs cTnI, troponines I ultra-sensibles

Le dosage des CK et des CK-MB est moins sensible que celui des troponines. Pour rappel, le complexe-troponines est formé de trois sous-unités: la troponine T (cTnT), la troponine I (cTnI) et la troponine C. Les troponines cardiaques sont des protéines régulatrices qui contrôlent l'interaction médiée par le calcium entre l'actine et la myosine. Seules les cTnT et les cTnI ont des isoformes cardiaques spécifiques.

Contrairement aux tests de cTnT de première génération, la spécificité de l'anticorps de détection envers le muscle cardiaque pour les générations suivantes de troponines T, notamment les hs cTnT, a été augmenté dans le but d'abolir la réactivité croisée entre la troponine T du muscle cardiaque et squelettique. La Société Européenne de Cardiologie (2018) recommande le dosage des troponines cardiaques ultrasensibles (hs cTnI ou hs cTnT).

Toutefois, plusieurs études retrouvent, chez des patients avec myopathies, une élévation de la hs cTnT (par la détection d'une isoforme foetale de cTnT qui serait exprimée par le muscle squelettique malade, enflammé et en régénération), mais pas de la hs cTnI, suggérant le fait d'une plus haute spécificité de la hs cTnI pour le muscle cardiaque [3-4]. Ainsi, une élévation des hs cTnT sans élévation des hs cTnI parlerait en faveur d'une atteinte du muscle squelettique et non cardiaque.

Au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) et donc chez cette patiente, c'est le dosage de la hs cTnT qui est utilisé. Dans ce contexte, nous dosons la hs cTnI chez notre patiente qui revient négative, suggérant une myosite, sans atteinte cardiaque associée.

**Question 4: Pour avancer dans votre diagnostic, quel examen est le plus indiqué?**

- a) Répéter le dosage des CK
- b) Recherche d'auto-anticorps (AAC) spécifiques pour le dépistage des myosites ou myopathies inflammatoires (MI)
- c) IRM musculaire
- d) Electroneuromyographie (ENMG)
- e) Biopsie musculaire

Le suivi des CK permet d'évaluer l'activité de la maladie et la réponse au traitement, mais pas de préciser l'étiologie [5]. Dans 50 à 60% des cas de MI, on retrouve la

présence d'AAC (les principaux: Jo1, PL7, PL12, SRP, Mi2, Ku, PMScl, Scl70, anti-HMGCR) permettant en fonction de leur spécificité et en sus de la clinique de poser un diagnostic et choisir un traitement approprié. Leur absence n'écarte pas ce diagnostic. L'IRM permet d'étudier l'aspect du muscle, d'identifier des sites de biopsie à plus haut potentiel diagnostique et d'étudier le diagnostic différentiel d'une MI. L'ENMG peut exclure une pathologie neurologique et démontrer la présence de MI sans en préciser l'étiologie exacte. La biopsie musculaire est le «gold standard», permettant de distinguer différentes formes de MI.

Chez notre patiente, le dosage du panel d'anticorps spécifiques des MI revient négatif. L'ENMG retrouve de petits potentiels polyphasiques de faible amplitude et de courtes durées; des potentiels de fibrillation au repos; et des décharges de fréquence élevées et bizarres, triade caractéristique compatible avec une MI. La biopsie du muscle biceps brachial démontre une myosite sévère avec la présence d'un infiltrat inflammatoire endomyosial et périnécrotique (lymphocytes CD8+ et macrophages), avec envahissement du myofibrille et expression diffuse de HLA de classe I.

**Question 5: Quel est votre diagnostic?**

- a) Myopathie endocrinienne
- b) Dermatomyosite
- c) Myosite de chevauchement
- d) Myosite à inclusion
- e) Polymyosite

Le diagnostic différentiel des myopathies est présenté dans le tableau 3. Dans notre cas, nous sommes face à une myopathie inflammatoire, une origine infectieuse, toxique ou métabolique (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie notamment) ayant raisonnablement été exclues par les examens préalables.

Ici, l'absence de manifestations cutanées, ainsi que la présence marquée de lymphocytes T à la biopsie, rend peu probable le diagnostic d'une dermatomyosite dans laquelle on retrouve habituellement une capillarite avec ischémie musculaire plutôt qu'une agression directe des myocytes. L'absence d'autres atteintes (pneumopathie interstitielle, atteinte cutanée notamment) et d'AAC rendent peu probable une myosite de chevauchement, comme par exemple le syndrome des anticorps anti-synthétase. Il n'y a pas d'arguments histologiques en faveur d'une myopathie à corps d'inclusion, caractérisée comme son nom l'indique par des corps à inclusion, constituées de vacuoles bordées avec dépôts amyloïdes et tubulofilaments (visibles en microscopie électronique).

Nous diagnostiquons chez cette patiente une polymyosite, responsable de l'élévation des CK, CK-mb et hs cTnT,

**Tableau 3:** Etiologies et diagnostic différentiel de myopathies.

<b>Myopathie infectieuse</b>	
Virale	Influenza, parainfluenza, coxsackie, VIH, EBV, CMV, adénovirus...
Bactérienne	Staphylocoque, Streptocoque, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Borrelia burgorferi</i> ,...
Parasitaire	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Toxocara canis</i> , cysticerose ( <i>Taenia solium</i> ), trichinellose ( <i>Trichines</i> )
<b>Myopathie médicamenteuse ou toxique</b>	
	Statines, anti-malariques, colchicine, ciclosporine A..., OH, cocaïne, héroïne
<b>Myopathie endocrine</b>	
	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypercorticisme
<b>Myopathie inflammatoire</b>	
	Polymyosite et myosites de chevauchement, dermatomyosite, myosite à corps d'inclusion, myopathies nécrosantes immuno-médiées, myosite dans le cadre d'une vasculite
<b>Myopathie métabolique et mitochondriale</b>	
<b>Dystrophie musculaire et myopathie congénitale</b>	

sans évidence d'atteinte cardiaque (hs cTnI et examens cardiaques négatifs). Un traitement de prednisone orale est débuté avec une bonne évolution clinique et biologique (valeurs normalisées par la suite).

**Discussion**

La polymyosite représente 10–20% des MI chez l'adulte. Elle est caractérisée par une faiblesse musculaire symétrique proximale (ceintures scapulaire, pelvienne et les muscles axiaux), d'installation progressive en quelques semaines ou mois.

Son diagnostic repose en outre sur l'élévation des CK (jusqu'à plus de 50 fois leur valeur normale), l'absence d'atteinte cutanée de type rash héliotrope, des signes de myosite à l'ENMG et/ou à l'IRM et une histologie caractéristique (ci-dessus).

**Réponses:**

Question 1: a. Question 2: a. Question 3: e. Question 4: e. Question 5: e.

Physiopathologiquement, il s'agit d'une cytotoxicité directe des lymphocytes T CD8+ auto-réactifs dirigés contre les fibres musculaires.

Le traitement repose initialement essentiellement sur la prednisone (initialement 1 mg/kg/jour), dont l'utilisation seule, apporterait de l'ordre de 80% de réponses partielles et seulement de 10 à 33% de réponses complètes. En cas de cortico-résistance ou dépendance, on associe la prednisone avec un immunosuppresseur, principalement le méthotrexate s/c. Les immunoglobulines intraveineuses sont réservées aux cas sévères ne répondant pas au traitement conventionnel. Elles peuvent avoir un effet spectaculaire, mais qui s'estompent à quelques semaines. En parallèle, le maintien d'une activité physique modérée améliorerait les symptômes.

Chez 10–15% des patients nouvellement diagnostiqués d'une polymyosite (25% pour la dermatomyosite) un cancer est trouvé dans les cinq ans.

L'évolution est marquée par de fréquentes rechutes (dans les deux à cinq ans de 33 à 80%) et une survie de 75 à 94 % à cinq ans.

**Disclosure statement**

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

**Références**

- Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, et al. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(6):577–86.
- McCarthy CP, Raber I, Chapman AR, Sandoval Y, Apple FS, Mills NL, et al. Myocardial Injury in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: A Practical Approach for Clinicians. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1034–42.
- Ittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):2411–20.
- Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(14):1540–9.
- Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med.* 2016;280(1):39–51.

Correspondance:  
Stephanie Kohli Ribeiro,  
médecin diplômée  
Centre hospitalier universitaire  
vaudois (CHUV)  
Médecine interne  
Rue du Bugnon 46  
CH-1005 Lausanne  
stephanie.ribeiro[at]chuv.ch



Peut engager le pronostic vital

# Quand le syndrome carcinoïde fait sa crise

Charles Payot<sup>a</sup>, médecin diplômé; Hannah Wozniak<sup>a</sup>, médecin diplômée; Dr méd. Eugenio Fernandez<sup>b</sup>

Hôpitaux Universitaires Genève

<sup>a</sup> Service de médecine interne générale, <sup>b</sup> Service d'oncologie



## Présentation du cas

Un patient de 73 ans, connu pour une tumeur neuro-endocrine bien différenciée (TNE) bronchique métastatique au niveau osseux et hépatique, un état anxio-dépressif et un diabète de type 2 non insulino-requérant, est admis pour un état confusionnel aigu. Le patient présente une désorientation temporelle et tient des propos incohérents, dans un contexte de toux productive depuis deux jours et de l'aggravation de diarrhées chroniques. Son traitement habituel est composé de prazépam 10 mg le soir, sitagliptine/metformine 50/500 mg 1x/j et une injection d'octréotide forme retard 30 mg chaque 28 jours (dernière administration il y a plus de six semaines en vue d'un traitement de radiothérapie métabolique).

Lors de l'examen clinique, le patient présente une tachycardie à 113 bpm, une tension artérielle à 125/82 mm Hg, une saturation de l'oxygène à l'air ambiant de 96%, un état fébrile à 39,4° et un érythème facial. Le status pulmonaire révèle un encombrement bronchique et des râles grossiers sur les deux plages pulmonaires. A l'examen neurologique, le patient est confus, désorienté dans le temps et l'espace, sans déficit sensitivo-moteur. La nuque est souple et les tests de Kernig et Brudzinski sont négatifs. Au niveau abdominal, une hépatomégalie sans splénomégalie est mise en évidence.

Les examens biologiques montrent une leucocytose à 16,5 G/l, une thrombocytose à 544 G/l et une CRP à 71 mg/l. La fonction rénale, la natrémie ainsi que la créatinémie sont dans la norme mais une hypokaliémie sévère à 1,8 mmol/l est découverte. L'électrocardiogramme (ECG) révèle une tachycardie régulière sinusale à 100/min, avec un allongement de l'intervalle QT et un QTc selon la formule de Framingham à 500 ms. Le sédiment urinaire est sans anomalie, des hémocultures sont prélevées et une radiographie du thorax met en évidence un infiltrat interstitiel de la base gauche. La recherche de l'antigène urinaire de *Legionella pneumophila* est négative.



Charles Payot

Devant l'association d'un état fébrile, d'une toux grasse depuis deux jours et d'un infiltrat radiologique, une pneumonie acquise en communauté est retenue comme diagnostic le plus probable et un traitement antibiotique par amoxicilline-acide clavulanique est initié. En raison de l'hypokaliémie sévère avec un allongement du QTc, le patient est admis aux soins intermédiaires pour une surveillance rythmique et une substitution potassique intraveineuse. A 48 heures d'hospitalisation, malgré la correction de la kaliémie et l'initiation d'une antibiothérapie, l'évolution clinique est défavorable avec la persistance des symptômes et une augmentation du syndrome inflammatoire.

**Question 1: A ce stade quel examen est le moins pertinent?**

- a) De nouvelles hémocultures
- b) Une tomodensitométrie (CT) thoraco-abdominal
- c) Un scanner cérébral
- d) Une ponction lombaire
- e) Un lavage broncho-alvéolaire (LBA)

De nouvelles hémocultures sont prélevées et un CT cérébro-thoraco-abdominal est réalisé. Ce dernier montre la lésion tumorale endobronchique lobaire inférieure gauche, un épanchement pleural gauche de 1,4 cm d'épaisseur maximale associé à un infiltrat en verre dépoli du parenchyme pulmonaire adjacent. Au niveau abdominal, on observe de multiples métastases hépatiques intéressant l'ensemble du parenchyme hépatique. Le CT cérébral est normal et une ponction lombaire est effectuée. On observe un liquide céphalo-rachidien (LCR) limpide sans leucorachie, sans protéinorachie ni de germes à l'examen direct. Les analyses virologiques et bactériennes du LCR par «polymerase chain reaction» (PCR) ainsi que la culture sont également négatives. Des cultures de selles sont prélevées et reviennent aussi négatives. Un lavage broncho-alvéolaire n'est pas réalisé en raison de l'absence d'anomalie des échanges gazeux et du résultat du scanner.

**Question 2: A ce stade, quel est la diagnostic le plus probable?**

- a) Une diarrhée bactérienne
- b) Une pneumonie bactérienne
- c) Une méningite virale ou bactérienne
- d) Un syndrome carcinoïde sévère
- e) Une fièvre tumorale

Au vu de l'absence d'arguments pour une origine infectieuse après un bilan exhaustif, de la présence d'un important flush cutané, de diarrhées six à huit épisodes par jour et de symptômes pulmonaires, un syndrome carcinoïde (SC, fig. 1) est évoqué. Une fièvre tumorale semble peu probable au vu de la cinétique rapide d'apparition et des symptômes associés.

**Question 3: Quelle hormone est principalement responsable des symptômes du syndrome carcinoïde?**

- a) La sérotonine
- b) L'insuline
- c) L'adrénaline
- d) La rénine
- e) L'aldostérone

Bien que de nombreuses molécules comme les bradykinines, les tachykinines, les prostaglandines et l'histamine puissent être sécrétées par les cellules tumorales, la sérotonine joue un rôle primordial dans le développement du SC [1].

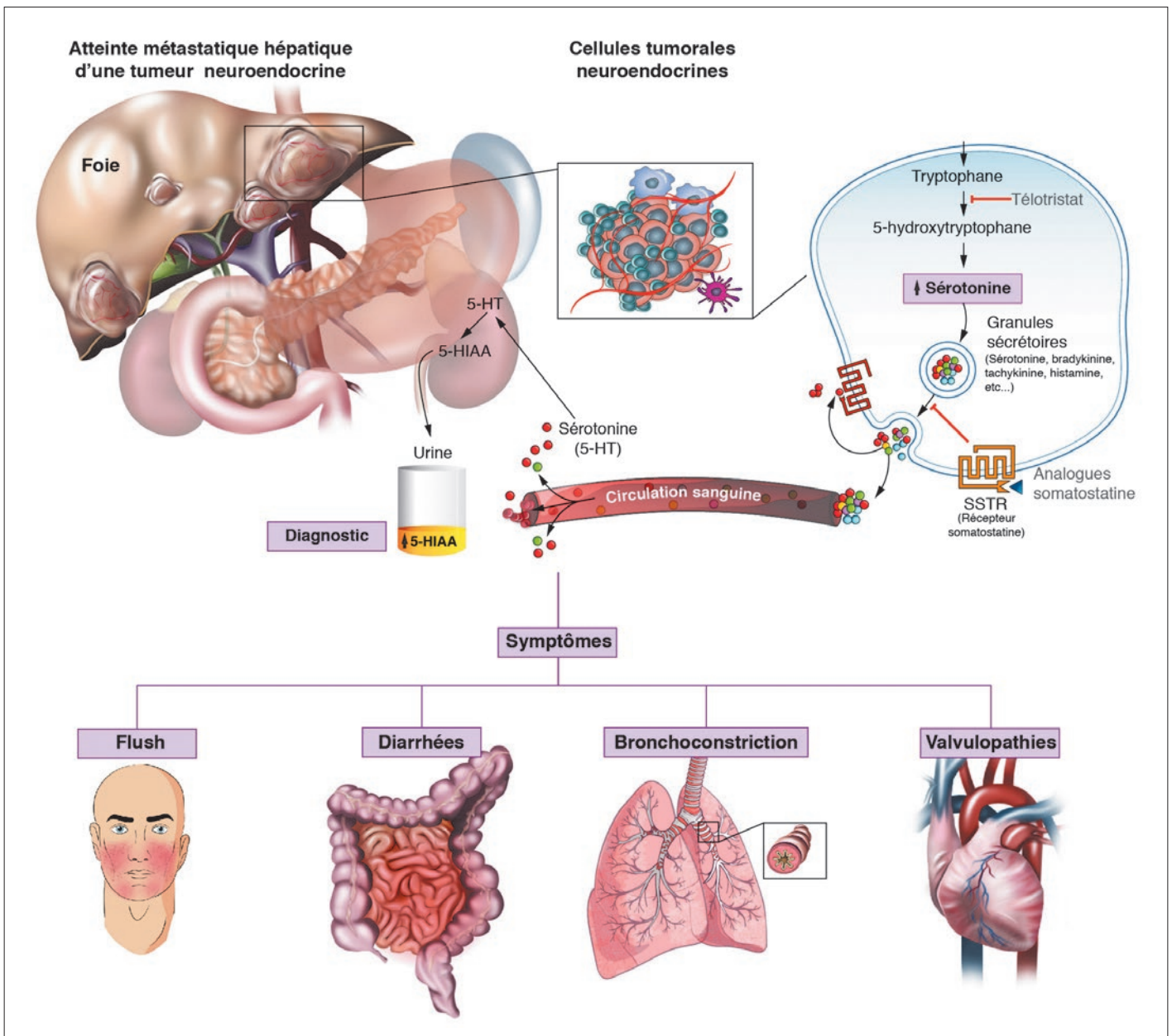


Figure 1: Le syndrome carcinoïde (© Laurence Zulianello).

---

**Question 4: Lequel de ces symptômes n'est pas associé au syndrome carcinoïde ?**

---

- a) Un flush facial
- b) Des diarrhées
- c) Des sibilances
- d) Des arthralgies
- e) Des œdèmes aux membres inférieurs

Le SC (fig. 1) se caractérise par un flush au niveau du visage observé chez plus de 90% des patients, des diarrhées sécrétoires et un bronchospasme chez 70% et 15% des patients respectivement [1]. Les symptômes apparaissent de manière abrupte et durent en générale quelques minutes. Il est également important de savoir que jusqu'à 60% des patients souffrant d'un SC vont développer un cœur carcinoïde [2]. Cette atteinte cardiaque se caractérise par la formation d'une plaque fibreuse au niveau des feuillets valvulaires et de l'appareil sous valvulaire du cœur droit. Ce dépôt fibreux provoque progressivement le développement d'une insuffisance tricuspide et d'une sténose/insuffisance pulmonaire menant à une insuffisance cardiaque droite [2].

---

**Question 5: Quel examen effectuez-vous pour confirmer le diagnostic de syndrome carcinoïde?**

---

- a) Dosage de la chromogranine A
- b) Dosage de l'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA) dans les urines de 24 heures
- c) Dosage de la sérotonine plasmatique
- d) Un Ga-68 DOTATATE tomographie par émission de positrons (PET)
- e) Dosage du NT-pro-BNP («brain natriuretic peptide»)

L'acide 5-hydroxyindoleacétique est un métabolite de la sérotonine sécrété dans l'urine et reflète sa sécrétion par les cellules de la TNE. Chez des patients atteints d'un SC, le dosage de l'excrétion urinaire du 5-HIAA dans les urines de 24 heures présente une sensibilité de 70% et une spécificité de 90% ainsi qu'une valeur prédictive positive et négative de 60% et 92% respectivement [3]. L'éviction d'une alimentation riche en sérotonine (pamplemousse, banane, kiwi, noix) et du paracétamol est impérative afin d'éviter les faux positifs [4]. La sensibilité et la spécificité du dosage de la sérotonine plasmatique n'étant pas bien établies, ce test n'est pas recommandé [3]. Le NT-pro-BNP a une valeur prédictive et pronostic d'une atteinte cardiaque chez les patients connus pour un SC [2].

Les tumeurs neuroendocrines sont souvent associées à une élévation de la concentration plasmatique de la chromogranine A. Néanmoins, ce marqueur est peu spécifique et une augmentation de la chromogranine A peut également être observée lors de la prise d'in-

hibiteurs de la pompe à protons, de corticostéroïdes ou en cas d'insuffisance rénale. Concernant le Ga-68 DOTATATE PET, il s'agit de l'examen radiologique le plus performant pour l'évaluation morphologique des TNE, mais il n'apporte aucune information concernant une éventuelle composante sécrétoire [4].

Chez notre patient, au vu de la sévérité du tableau clinique, un traitement d'octréotide sous cutané 3x/j est introduit. Dans les 12 heures suivantes on observe une résolution des symptômes. L'évolution biologique se révèle également favorable avec la normalisation de la formule sanguine et la diminution de la CRP.

## Discussion

Le SC fait partie de l'éventail des syndromes sécrétoires associés aux tumeurs neuroendocrines bien différenciées au même titre que le gastrinome (syndrome de Zollinger Ellison), le VIPome, le glucagonome ou d'autres encore. Il s'observe chez 50% des patients présentant une atteinte métastatique hépatique d'une TNE le plus souvent lorsque cette dernière est d'origine de l'intestin grêle. Les cellules tumorales métastatiques sécrètent alors les différentes hormones directement dans la circulation systémique en évitant ainsi leur inactivation au niveau du foie [1]. Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées présentent une incidence annuelle de cinq à sept cas pour 100 000 personnes avec une origine le plus souvent du tractus gastro-intestinal (55%) ou bronchique (30%) [5]. Elles sont habituellement de croissance lente et souvent découvertes fortuitement lors d'une chirurgie abdominale.

L'interruption d'un traitement d'analogue de la somatostatine, l'induction d'une anesthésie générale, l'utilisation de médicaments inotropes ou des procédures invasives peuvent induire une libération massive de sérotonine menant à une crise carcinoïde pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. Ce tableau clinique se caractérise par un flush sévère, une instabilité hémodynamique, parfois une hypertension artérielle, des arythmies cardiaques, un bronchospasme, un état confusionnel et occasionnellement de la fièvre [4].

Le traitement médicamenteux du SC repose sur les analogues de la somatostatine, lanréotide et octréotide, qui en se liant à leur récepteur inhibent la sécrétion des différentes hormones [6]. En cas de crise carcinoïde, l'introduction sous cutanée ou intraveineuse d'octréotide permet de diminuer la libération de substances vasoactives et ainsi la sévérité des symptômes. Plus récemment, en cas de SC insuffisamment contrôlé sous analogue de la somatostatine, le télo-tristat, un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase

bloquant la synthèse de la sérotonine, a démontré une diminution de la fréquence des diarrhées chez 44% des patients [7].

En conclusion, le SC s'observe chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine le plus souvent métastatique. Il peut associer un flush facial, des diarrhées et des symptômes respiratoires. Sa reconnaissance est importante car l'introduction d'un traitement d'analogie de la somatostatine permet une amélioration rapide des symptômes et diminue le risque de développer des complications cardiaques [2].

#### Remerciement

Les auteurs remercient Madame Laurence Zulianello pour la réalisation de la figure. Son travail a enrichi l'article.

#### Réponses:

Question 1: e; Question 2: d; Question 3: a; Question 4: d; Question 5: a.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

- 1 Schnirer, Il, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid – a comprehensive review. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2003;42:672–92.
- 2 Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment – «Something in the Way It Moves». *Neuroendocrinology*. 2015;101:263–73.
- 3 Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemse PH, de Vries EG. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clinical chemistry*. 2000;46:1588–96.
- 4 Michael J. Raphael MD DLCD, Calvin Law MD, Simron Singh MD. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ*. 2017;189.
- 5 Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Annals of surgery*. 2004;240:117–22.
- 6 Wymenga AN, Eriksson B, Salmela PI, Jacobsen MB, Van Cutsem EJ, Fiasse RH, et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17:1111.
- 7 Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Oberg K, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *Journal of clinical oncology*. 2017;35:14–23.

---

Correspondance:  
Dr méd. Eugenio Fernandez  
Service d'oncologie médicale  
Hôpitaux Universitaires  
Genève  
Rue Gabrielle-Perret Gentil 4  
CH-1205 Genève  
eugenio.fernandez[at]  
hcuge.ch

De la prévention par la vaccination, au diagnostic et aux traitements

# Maladie virale fréquente avec des complications sévères possibles

**Dr méd. Sabine Galland<sup>a\*</sup>, PhD; Magali Neves<sup>a\*</sup>, médecin diplômée; Dr méd. Loïc Lhopitallier<sup>b</sup>; Prof. Dr méd. Peter Vollenweider<sup>a</sup>**

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne: <sup>a</sup> service de médecine interne, <sup>b</sup> service des maladies infectieuses

\* Les deux auteures ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.



## Présentation du cas

Il s'agit d'un patient de 84 ans, en bonne santé habituelle, qui présente des nuchalgies droites lui évoquant un torticolis, en l'absence de faux-mouvement, pour lesquelles il utilise un anti-inflammatoire topique en gel. Trois jours après le début des douleurs, et 24 heures après l'application du traitement local, des lésions cutanées érythémateuses douloureuses, à caractère de brûlures, non prurigineuses apparaissent sur le cou et l'oreille droite, avec un œdème localisé. Il consulte alors une permanence où un diagnostic d'allergie est retenu. Le patient se voit prescrire de la prednisone per os 50 mg pour trois jours. Après quatre jours de douleurs, le patient constate une progression des lésions avec développement d'un aspect vésiculaire. Il contacte alors son médecin traitant, qui l'adresse aux urgences du centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) à cinq jours du début des symptômes.

A l'admission, le patient rapporte une progression des lésions cutanées qui s'étendent de l'épaule droite à la nuque et au cuir chevelu. Elles sont maintenant indolores mais atteignent l'oreille droite avec une tuméfaction locale. Le patient décrit une hypoacousie nouvelle, associée à des vertiges en aggravation rendant la marche impossible, ainsi que des céphalées. Il rapporte également une asthénie. Son épouse s'inquiète d'une ptose labiale droite nouvelle et d'un œdème facial depuis l'introduction des corticoïdes. Ces signes et symptômes neurologiques sont apparus rapidement dans les dernières 24 heures.

A l'examen clinique, le patient est hémodynamiquement stable. Il présente un ralentissement psychomoteur avec ataxie à la marche, une atteinte du nerf VII avec une chute de la commissure labiale droite et une hypoacousie. Le test de Weber est latéralisé à droite et le test de Rinné est négatif à droite (surdité de transmission). Au niveau cutané, on observe la présence de vésicules en bouquet sur fond érythémateux sur les territoires C2 à C5 à droite, d'âges différents ainsi qu'une nécrose cutanée et une tuméfaction du pavillon de l'oreille droite obstruant l'orifice auriculaire.



Sabine Galland



Magali Neves

### Question 1: Quel est le diagnostic le plus probable parmi les propositions suivantes?

- a) Eczéma de contact allergique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques
- b) Réactivation du varicella-zoster-virus (VZV) (zona)
- c) Primo-infection à VZV (varicelle)
- d) Réactivation du herpès simplex virus-1 (HSV-1)
- e) Périchondrite dans le cadre d'une pathologie inflammatoire systémique

L'eczéma de contact est une manifestation des allergies cutanées, avec typiquement des lésions érythémateuses, vésiculeuses et prurigineuses, mais non douloureuses. Le virus VZV (HHV-3) est à l'origine de la varicelle (primo-infection avec éruption vésiculeuse généralisée associée à un prurit et à une fièvre modérée) et du zona (réactivation avec éruption cutanée vésiculaire et douloureuse délimitée selon les dermatomes correspondant à la racine nerveuse du ou des ganglion(s) rachidien(s) touchés). Une réactivation HSV-1 cause typiquement une atteinte cutanéomuqueuse vésiculeuse mais dont la topographie ne respecte pas le territoire d'un dermatome. La périchondrite de l'oreille est une inflammation, non nécessairement infectieuse, aboutissant à un œdème diffus, avec érythème et douleur intense. Le patient présente une éruption vésiculaire douloureuse, étendue sur plusieurs dermatomes (C2 à C5) et compliquée d'une atteinte neurologique. Cette constellation évoque premièrement un zona.

### Question 2: A ce stade, quel examen vous paraît le plus pertinent?

- a) Recherche d'ADN viral VZV et HSV par «polymerase chain reaction» (PCR) sur frottis de vésicule
- b) Immunofluorescence par microscopie électronique d'un frottis de vésicule
- c) IRM cérébrale et ponction lombaire
- d) Cytodiagnostic sur frottis de vésicule (test de Tzanck)
- e) Recherche d'une immunosuppression (HIV, dosage des immunoglobulines, ...)

Le zona est avant tout un diagnostic clinique. Il peut certes être confirmé par une PCR VZV faite sur un frottis

de vésicule, mais cet examen n'est pas requis [1]. Le test cytodiagnostics de Tzanck (frottis montrant des cellules géantes multi nucléées) est utile pour orienter le diagnostic vers une origine virale [2]. Cependant ce dernier n'est pas spécifique et ne distingue pas le virus HSV du virus VZV. L'immunofluorescence est moins spécifique (90 versus >95%) et nettement moins sensible que la PCR (80 versus 95%) [3, 4]. A noter que le test de Tzanck et l'immunofluorescence sont des examens surannés dans le cadre d'un centre ayant accès à la PCR. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et la ponction lombaire sont à effectuer dans le contexte de complications neurologiques (multinévrite ou méningo-encéphalite par exemple). Le patient présente des troubles neurologiques potentiellement centraux (ralentissement psychomoteur, ataxie), pouvant être associés à un zona. L'IRM cérébrale et la ponction lombaire semblent donc indiqués. Si ces examens se révèlent positifs (lésions cérébrales / cérébelleuses à l'IRM, leucorachie augmentée, PCR VZV positive dans le liquide céphalo-rachidien), un traitement d'acyclovir IV à hautes doses est requis.

Bien que cela ne soit pas nécessaire au diagnostic, un test de Tzanck est réalisé pour notre patient, se révélant positif, ainsi qu'une recherche d'ADN VZV et HSV par PCR, qui revient positive pour VZV. En raison de la sévérité de l'atteinte, une immunosuppression est recherchée, avec entre autres des sérologies pour le HIV, et peut être écartée. Vu l'incidence élevée du zona dans la population âgée (3,15/1000 dans la population générale, 6,25/1000 chez les >60 ans) et son augmentation avec l'âge [5], la recherche d'une immunosuppression n'est à effectuer qu'en cas d'atteinte sévère ou chez les patients de moins de 50 ans (office fédéral de la santé publique, 2015). L'anamnèse détaillée révèle que le patient a reçu des injections de cellules souches «anti-aging», sous la forme de cocktails boostant. La présence de corticoïdes dans ces mélanges n'est pas exclue. La prise initiale de stéroïdes durant trois jours pourrait également avoir contribué au caractère floride et extensif des lésions.

A noter que dans certaines situations, le recours aux sérologies peut s'avérer utile. C'est le cas dans des formes pauci-vésiculaires ou herpétiformes mais surtout dans des formes avésiculaires ou lors de douleurs sans substrat évident. Les douleurs prodromales peuvent mimer un grand nombre de pathologies (cholécystite, sciatique, etc.) et le zona devrait faire partie du diagnostic différentiel. Une analyse comparative des taux d'IgG, d'IgM et d'IgA permet de poser un diagnostic plus précoce. Cela peut être également utile face à des lésions cutanées cicatricielles ou des ulcères chroniques dont l'origine est mal identifiée afin de poser un diagnostic à

posteriori dont l'intérêt est avant tout pronostic et thérapeutique pour les douleurs [6, 7].

Le diagnostic de zona des dermatomes C2 à C5 droits avec atteinte des nerfs crâniens VII et VIII est retenu, motivant l'introduction d'un traitement antiviral par valacyclovir 1000 mg 3x/jour pour une semaine ainsi que d'une antalgie. Le traitement est débuté dès son arrivée à l'hôpital, à cinq jours de l'apparition des premiers symptômes. L'évolution est marquée par la progression des lésions cutanées, leur apparition dans le territoire C3 controlatéral et une augmentation de la tuméfaction du pavillon auriculaire droit. On constate également une aggravation de l'hypoacousie droite et de la paralysie faciale droite présentes à l'entrée. L'ataxie et le ralentissement psychomoteur persistent. Une IRM cérébrale est alors demandée.

**Question 3: Au vu de la présentation clinique, quel diagnostic est premièrement suspecté ?**

- a) Paralysie faciale idiopathique (de Bell)
- b) Syndrome de Guillain-Barré
- c) Syndrome de Ramsay-Hunt
- d) Neurosyphilis
- e) Encéphalite à VZV avec cérébellite

Une atteinte faciale périphérique peut être d'origine idiopathique, ou encore associée à une polyradiculonévrite dans le syndrome de Guillain-Barré ou à une atteinte infectieuse de type zona ou borréliose. La neurosyphilis est une manifestation rare et tardive de la syphilis tertiaire, avec des troubles neuro-psycho-comportementaux et une ataxie locomotrice (tabès) ou une méningo-encéphalite. Devant un diagnostic d'infection au virus varicelle-zona accompagnée d'une paralysie faciale nouvelle chez notre patient, le diagnostic retenu est le syndrome de Ramsay-Hunt. Il s'agit d'une forme compliquée de zona (comme le zona ophtalmique, ou le zona avec complications neurologiques). Le syndrome de Ramsay-Hunt (également appelé zona géniculé ou zona otique) est caractérisé par une paralysie faciale périphérique, des douleurs au niveau du pavillon de l'oreille, et un rash érythémateux vésiculaire de l'oreille (conduit externe ou tympan). Les symptômes et signes fréquemment associés sont le tinnitus, l'hypoacousie ou surdité, les nausées et vomissements, les vertiges et le nystagmus [8-10]. Au niveau anatomopathologique, ce syndrome reflète la réactivation du VZV latent dans le ganglion géniculé, qui reçoit les branches du nerf facial, avec dissémination secondaire de l'infection au nerf VIII. Ce syndrome peut s'associer à une multinévrite avec atteinte des nerfs V, IX et X [9]. Cependant, la présence de signes centraux fait suspecter une atteinte centrale (encéphalite ou cérébellite) associée à la névrite faciale périphérique. Une

imagerie cérébrale par IRM normale la rend moins probable, bien que la ponction lombaire soit plus adaptée pour écarter une atteinte du système nerveux central. Le traitement du syndrome de Ramsay-Hunt est habituellement le valacyclovir (1000 mg 3×/jour pour 7 à 10 jours). Dans les cas les plus sévères (vertiges, tinnitus, perte auditive) un traitement d'acyclovir IV est donné en association à de la prednisone (1 mg/kg pour 5 jours). De plus, toute complication neurologique centrale (méningite, encéphalite et myélite) doivent être traitées IV pour 10 à 14 jours [11]. Chez notre patient, le traitement de valacyclovir est relayé par de l'acyclovir IV 10 à 15 mg/kg/dose 3×/jour en raison de la progression clinique.

Dans le cadre d'un zona disséminé, le patient nécessite également des mesures additionnelles d'isolement contact et aérosols, jusqu'à l'absence de nouvelles vésicules et au minimum pour cinq jours. Pour un zona localisé, qui est contagieux par contact direct avec les vésicules, par l'intermédiaire du personnel (mains) ou par contact indirect avec des objets contaminés, il n'y a pas besoin de mesures additionnelles, mais il faut couvrir les lésions. La contagiosité s'étend pour une durée de sept jours, ou plus si de nouvelles lésions actives apparaissent.

Quelques jours plus tard, l'apparition d'une hypophonie avec dysarthrie est constatée. Dans le même temps, le patient présente des signes de détresse respiratoire (tirage, balancement thoraco-abdominal et tachypnée) rapidement progressifs, motivant une surveillance aux soins intensifs durant quelques jours. L'évolution est favorable et le patient réintègre le service de médecine interne. L'origine retenue à cette insuffisance respiratoire aiguë est une progression de la multinévrite zostérienne avec atteinte des nerfs crâniens VII, VIII, IX et X à droite avec atteinte du diaphragme. En raison de l'atteinte de plus de trois dermatomes, on peut même parler alors de zoster multiplex (ou zona disséminé).

**Question 4: Laquelle des complications suivantes n'est pas associée au zona?**

- a) Pneumonie
- b) Dissémination viscérale
- c) Méningo-encéphalite et cérébellite
- d) Vasculopathie (dont AVC ischémiques)
- e) Toutes les complications ci-dessus sont associées au zona

Grâce à un traitement consistant d'antiviraux, antibiotiques, antalgiques et traitements locaux, l'évolution permet un transfert dans une clinique de réadaptation après un mois d'hospitalisation en milieu aigu. Les séquelles fonctionnelles et psychologiques restent pourtant importantes, avec persistance de troubles de

la marche et de névralgies difficilement contrôlables avec l'arsenal habituel, dont des antidépresseurs, des agonistes des canaux calciques (gabapentine, prégabaline) et les opiacés, malheureusement d'efficacité limitée.

**Question 5: Parmi les propositions suivantes au sujet de la vaccination, laquelle est incorrecte?**

- a) La vaccination contre le zona (ZostaVax® ou Shingrix®) est recommandée pour toutes les personnes immunocompétentes âgées de 65 à 79 ans.
- b) Les coûts de la vaccination sont remboursés par l'assurance obligatoire des soins.
- c) Les vaccins contre le zona ne sont pas destinés à la prévention de la varicelle, au traitement du zona et des névralgies post-zostériennes.
- d) Si l'anamnèse et la sérologie sont négatives pour la varicelle, il est recommandé de vacciner contre la varicelle (Varilix®).
- e) Pour notre patient, on préconise une vaccination à distance contre le zona.

Concernant la question 5, les réponses a, c, d et e sont correctes. En effet, les vaccins contre le zona sont destinés à la prévention contre le zona (et non celui de la varicelle) et pas à son traitement, et ne protègent pas contre les douleurs post-zostériennes.

La vaccination contre le zona par le vaccin ZostaVax®, un vaccin vivant atténué, est recommandée en Suisse pour les personnes âgées de 65 à 79 ans [12] car la fréquence et la sévérité des maladies à herpès zoster et leurs complications sont élevées dans cette tranche d'âge. La recommandation se limite à 79 ans, car l'efficacité du vaccin est moindre à partir de 80 ans. Le vaccin ZostaVax® a été autorisé en Suisse en 2006, est disponible depuis 2013 et est inscrit au plan vaccinal en 2018, mais reste actuellement sans remboursement par les caisses (tab. 1).

L'administration du vaccin contre le zona 3-10 ans après un épisode est considérée sûre et efficace [13, 14]. Néanmoins, il n'existe pas de recommandations explicites sur le délai à respecter pour la vaccination après un épisode de zona. Cette latence de plusieurs années s'explique par le fait qu'il y a un risque d'induire un zona avec ce vaccin vivant atténué, et également parce que la réactivation provoque généralement une réponse immunitaire suffisante pour protéger le patient dans les premiers mois suivant l'épisode. Actuellement, un délai d'au moins cinq ans semble faire consensus auprès des collègues infectiologues suisses, et c'est ce délai qui a été proposé à notre patient. Cette vaccination ne devrait être pratiquée que dans le cadre des recommandations formulées à l'échelle du pays, à savoir chez les patients de 65 à 79 ans.

**Tableau 1:** Recommandations 2018 pour la vaccination contre l'herpès zoster pour deux groupes par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP)/la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV).

<b>Vaccination recommandée complémentaire contre l'herpès zoster</b>	La vaccination contre l'herpès zoster est recommandée avec une seule dose du vaccin à virus vivant atténué pour les personnes immunocompétentes entre 65 et 79 ans. Cela, indépendamment du fait que la personne ait contracté la varicelle et/ou le zona par le passé. Il n'est pas nécessaire de tester l'immunité à l'égard du virus varicelle-zoster avant une vaccination.
<b>Vaccination recommandée pour les groupes à risque</b>	La vaccination contre l'herpès zoster est recommandée avec une seule dose du vaccin à virus vivant atténué pour les personnes âgées de 50 à 79 ans, qui actuellement ne présentent aucune immunodéficience ou seulement une immunodéficience «légère» et chez lesquelles on s'attend à une immunodéficience en raison de l'introduction prochaine d'un traitement immunosuppresseur. La vaccination devrait être administrée au moins quatre semaines avant un déficit immunitaire modéré ou sévère possible. Cette recommandation doit faire l'objet d'une évaluation précise des risques (âge, présence de polymorbidité et de polymédication) et des bénéfices attendus de la vaccination contre le zona et si nécessaire d'un conseil auprès d'un spécialiste en immunologie et/ou vaccinologie.

Le vaccin vivant atténué ZostaVax® confère une protection chez 50–60% des personnes vaccinées [15]. La «U.S. Food and Drug Administration» (FDA) a approuvé un vaccin recombinant (Shingrix®) avec adjuvant contre le VZV pour la prévention du zona chez les adultes dès 50 ans aux USA [16]. Ce vaccin a montré une efficacité d'environ 90% en termes de protection vaccinale [15]. Le comité des médicaments à usage humain de l'agence européenne EMA a aussi donné un avis positif à la mise sur le marché de Shingrix®. Le Shingrix® est disponible, mais encore de façon très limitée et nous ne disposons pas de recommandations officielles sur son usage. Il est ainsi possible de l'obtenir en Suisse par l'intermédiaire d'une pharmacie zurichoise le faisant livrer depuis l'Allemagne. Ce vaccin recombinant (contenant deux protéines virales mais pas de virus entiers vivants atténués) a l'avantage par rapport au Zostavax® d'être plus efficace (>90% de protection), même chez les sujets les plus âgés, et de pouvoir être aussi donné aux sujets immunosupprimés qui en ont le plus besoin. L'arrivée du Shingrix® pourrait changer la donne en matière de recommandation vaccinale [17]. La question du délai de la vaccination après un épisode de zona devrait également être simplifiée avec l'utilisation du Shingrix®, pour lequel il est spécifié qu'il n'y a pas de délai à respecter si ce n'est de ne pas vacciner en phase active [18]. Par contre, contrairement au ZostaVax®, il nécessite deux doses à un et trois mois d'intervalle, et son administration est associée à des effets indésirables plus fréquents et plus intenses au point d'injection, ce qui en fait une stratégie de prévention qui pourrait, malgré sa plus grande efficacité, ne pas contribuer à majorer les taux de couverture vaccinale sur le plan populationnel.

### Discussion

Le patient présente un zona multiplex compliqué d'une atteinte neurologique (une multinévrite des nerfs crâniens VII, VIII, IX et X avec un syndrome de Ramsay-Hunt, une paralysie de la corde vocale droite et une paralysie diaphragmatique droite), d'une atteinte ophtalmique (kératite superficielle) ainsi que d'une péricondrite du pavillon auriculaire droit. Les multiples complications présentées par le patient sont rares, mais rappellent la nécessité de ne pas banaliser cette infection et ses conséquences. Un traitement antiviral rapidement instauré est la seule manière de limiter le risque de complications, qui sont, dans la majeure partie des cas, imprévisibles. Par ailleurs, la présence de douleurs prodromales, d'atteinte de multiples dermatomes et d'atteinte céphalique sont des critères de mauvais pronostic.

Par rapport au traitement du zona, il est recommandé d'initier une thérapie antivirale per os pour sept jours chez les personnes de plus de 50 ans et à ≤72 h de présentation clinique, ainsi que chez les patients immunosupprimés, quel que soit le délai depuis l'apparition des symptômes. L'utilisation du traitement IV est réservée aux formes ophtalmiques, otiques ou neurologiques ainsi que dans les formes étendues ou compliquées, comme illustré ici par notre patient. Le traitement antiviral de choix est le valacyclovir (moins de doses par jour) ou l'acyclovir IV adaptés à la fonction rénale. La thérapie antivirale accélère la résolution des lésions cutanées ainsi que la durée et sévérité des névralgies aiguës. Cependant, les résultats sur les douleurs post-herpétiques sont moins claires [8, 19, 20, 10]. Concernant l'utilisation des corticostéroïdes, ceux-ci peuvent jouer un rôle dans les situations compliquées,



par exemple dans le cas du syndrome de Ramsay-Hunt. Cependant, deux revues systématiques de la «Cochrane Library» publiées en 2008 et 2010 concluent que les corticostéroïdes prescrits à la phase aiguë du zona sont inefficaces dans la prévention des névralgies post-zostériennes à six mois. Les corticostéroïdes ne doivent pas être utilisés en routine et sont donc à réserver aux formes ophtalmiques graves du zona ou neurologiques compliquées, sous la forme intraveineuse [21, 22].

Ce cas clinique rappelle la nécessité de reconnaître rapidement une infection par VZV afin d'initier au plus vite un traitement antiviral et de limiter ainsi les séquelles fonctionnelles sévères que peuvent engendrer les névralgies post-zostériennes. Le diagnostic de zona est avant tout clinique. Les complications sévères

restent rares, mais, dans le cas de ce patient, très invalidantes. La prévention par la vaccination, et la diffusion des recommandations suisses à ce sujet, devraient permettre de diminuer ces situations.

**Disclosure statement**

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

**Références recommandées**

- Cohen JI. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2013;369(3):255–63.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 1:1–26.
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1019–32.
- Meylan P, Gerber S, Kempf W, Nadal D. Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster. *Rev Med Suisse.* 2007;3:32552.
- Lang PO, Zarate-Lagunes M, Pautex S. Zona et névralgies postzostériennes de la personne âgée. *Rev Med Suisse.* 2008;4: 2398–404.

**Références**

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08329>.

---

Correspondance:  
 Dr méd. Sabine Galland, PhD  
 Service de Médecine Interne  
 Centre hospitalier  
 universitaire vaudois (CHUV)  
 Rue du Bugnon 46  
 CH-1011 Lausanne  
 sabine.galland[at]chuv.ch

---

**Reponses:**

Question 1: b; Question 2: c; Question 3: c; Question 4: e;  
 Question 5: b.

Quelques diagnostics différentiels

# Une hypertrophie parotidienne

Muriel Salamin, médecin diplômée<sup>a</sup>; Dr méd. Romain Messe<sup>b</sup>; Dr méd. Benoit Morisod<sup>c</sup>; Dr méd. Marc Uhlmann<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine, Hôpital Riviera-Chablais, site de Monthey, Monthey; <sup>b</sup> Service de pneumologie, Hôpital du Valais, Sion; <sup>c</sup> Service d'ORL, Hôpital Riviera-Chablais, site de Monthey, Monthey



## Présentation du cas

Un homme de 41 ans, connu pour un diabète de type I, vous consulte pour une tuméfaction mandibulaire douloureuse bilatérale. Il rapporte que la tuméfaction a débuté à droite il y a plusieurs semaines puis à gauche le matin même. Son statut vaccinal est inconnu. A l'examen clinique, il est en bon état général, apyrétique. On retrouve une hypertrophie parotidienne symétrique, douloureuse à la palpation. Il n'y a pas d'écoulement purulent à l'embouchure du canal de Sténon.

### Question 1: Lequel de ces diagnostics vous semble le moins probable?

- a) Une parotidite ourlienne aiguë
- b) Un syndrome de Sjögren
- c) Une parotidite bactérienne aiguë
- d) Une hypertrophie parotidienne dans un contexte de diabète
- e) Une sarcoïdose

Les oreillons sont causés par un paramyxovirus, qui provoque une tuméfaction bilatérale douloureuse des parotides. Elle est normalement précédée de symptômes grippaux.

Le syndrome de Sjögren est une maladie inflammatoire auto-immune caractérisée par la destruction de la fonction exocrine des glandes salivaires et lacrymales entraînant une sécheresse oculaire et buccale. Il touche principalement les femmes entre 40 et 50 ans. La tuméfaction parotidienne est en générale douloureuse et exacerbée par les repas.

Lors de parotidite bactérienne aiguë l'atteinte est le plus souvent unilatérale. Elle atteint principalement des personnes âgées polymorbides et déshydratées. Les patients sont en mauvais état général, fébriles et du pus se retrouve à l'orifice du canal de Sténon. Notre patient est jeune en bon état général, apyrétique, avec une atteinte bilatérale. Tous ces arguments parlent contre une parotidite bactérienne aiguë.

Lors de diabète, d'alcoolisme ou de troubles du comportement alimentaire, le patient peut présenter une hypertrophie parotidienne bilatérale, indolore et chronique.

Bien que rare, la sarcoïdose peut atteindre les parotides et provoquer une hypertrophie parotidienne en gé-

rale bilatérale. Les granulomes remplaçant le parenchyme parotidien, la production salivaire peut à long terme être diminuée [1].

Au laboratoire, on note une pancytopénie et une perturbation modérée des tests hépatiques. La protéine C-réactive est basse. Les sérologies montrent une infection ancienne pour les oreillons, le cytomégalovirus humain (CMV) et le virus Epstein-Barr (EBV) et sont négatives pour les hépatites A, B et C et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

### Question 2: Quel est le prochain examen que vous réalisez?

- a) Un dosage des anti-SSA et anti-SSB
- b) Une rt-PCR du liquide salivaire pour le virus ourlien
- c) Une radiographie du thorax
- d) Aucun, vous considérez que l'hypertrophie parotidienne survient dans un contexte de diabète
- e) Une mise en culture de salive prélevée à l'embouchure du canal de Sténon

Les anti-SSA et anti-SSB sont dosés lors d'une suspicion de maladie de Sjögren. Notre patient ne présente ni xérostomie ni xérophtalmie. Ce diagnostic nous semble moins probable et nous n'effectuons pas ce dosage.

Les IgM lors d'une infection au virus ourlien se positivent entre cinq à sept jours après le début des symptômes, alors que la rt-PCR sur un prélèvement salivaire entre le premier et le onzième jour [2]. Notre patient a des symptômes depuis plusieurs semaines. Une rt-PCR négative ne nous permettrait pas d'exclure le diagnostic d'oreillons. Au vu des différents arguments cités précédemment, une culture bactérienne n'est pas justifiée. Lors de diabète, l'hypertrophie parotidienne est progressive, indolore et ne fluctue pas en taille.

Bien que rare, une sarcoïdose avec atteinte parotidienne reste possible et nous demandons une radiographie du thorax. Elle montre des hiles pulmonaires proéminents et un syndrome interstitiel. Le bilan est complété par un scanner thoraco-abdominal qui met en évidence de nombreuses adénopathies médiastinales supérieures et hilaires bilatérales, un infiltrat interstitiel et une splénomégalie (fig. 1).



Muriel Salamin



Figure 1: Coupe coronale du scanner thoracique du patient.

**Question 3: A quel spécialiste adressez-vous le patient pour poursuivre les investigations?**

- a) L'oto-rhino-laryngologiste (ORL)
- b) Le pneumologue
- c) L'ophtalmologue
- d) Le rhumatologue
- e) L'hématologue

La clinique et l'imagerie sont suspectes d'une sarcoïdose avec comme diagnostic différentiel une tuberculose, un lymphome ou une infection d'origine fongique. Il faut confirmer le diagnostic de sarcoïdose par des examens cytologiques appropriés.

L'ORL peut pratiquer une biopsie des glandes salivaires accessoires, qui permet de poser le diagnostic de sarcoïdose dans 60% des cas lors d'atteinte des glandes salivaires [1]. Elle se fait en anesthésie locale par une incision de 2 mm au versant interne de la lèvre inférieure. Le pneumologue peut réaliser un lavage broncho-alvéolaire, des biopsies de la muqueuse bronchique et/ou transbronchiques, des ponctions à l'aiguille sous échographie bronchique (EBUS) ou des cryobiopsies.

Dans environ 25% des cas de sarcoïdose on retrouve une atteinte oculaire. Le syndrome d'Heerfordt associe la parotidite à une uvéite et une paralysie faciale. Le patient devra être adressé à l'ophtalmologue dans un deuxième temps. Le rhumatologue peut être sollicité si le patient présente des arthralgies. Le syndrome de Löfgren est une manifestation aiguë caractérisée par la triade arthralgies/arthrites, érythème noueux et lymphadénopathie biliaire.

Un lymphome semble moins probable. Le lymphome primaire de la parotide est rare et une infiltration secondaire se retrouve dans 1–8% des cas [3].

Le patient est adressé au pneumologue. Les fonctions pulmonaires sont normales. Une bronchoscopie avec biopsies bronchiques, transbronchiques, cytoponctions médiastinales par EBUS et lavage broncho-alvéolaire est effectuée. L'histopathologie montre une inflammation granulomateuse non nécrosante (fig. 2). Aucun élément

mycélien ou mycobactérien ne sont mis en évidence. Les prélèvements ne montrent pas de cellules tumorales. Le diagnostic de sarcoïdose est posé. L'ophtalmologue écarte une atteinte oculaire sarcoïdique. L'ORL effectue un ultrason pour visualiser le parenchyme parotidien afin d'exclure un processus tumoral.

**Question 4: Parmi les anomalies retrouvées chez le patient laquelle n'est pas décrite dans la sarcoïdose?**

- a) La thrombopénie
- b) Le diabète
- c) La leucopénie
- d) La splénomégalie
- e) La perturbation des tests hépatiques.

La sarcoïdose peut atteindre le foie engendrant une perturbation des tests hépatiques, une hépatomégalie et dans de rare cas une cirrhose. Elle peut également toucher la rate, entraînant une splénomégalie. L'hyper-splénisme peut lui-même expliquer une anémie, une leucopénie et une thrombopénie. Il n'y a pas de lien décrit entre le diabète et la sarcoïdose. Une atteinte pancréatique est rare.

**Question 5: Quel traitement vous semble indiqué?**

- a) Aucun
- b) Une corticothérapie systémique
- c) De l'azathioprine
- d) De l'infliximab
- e) Du methotrexate

L'évolution de la sarcoïdose est le plus souvent spontanément favorable. Lorsqu'un traitement est indiqué, les corticoïdes systémiques sont prescrits en première intention. Lors d'atteinte parotidienne un traitement est proposé uniquement lors de tuméfaction parotidienne persistante avec xérostomie [3]. Chez notre patient, la tuméfaction s'est résolue après plusieurs semaines et il ne se plaint pas de sécheresse buccale. Dans son cas, il

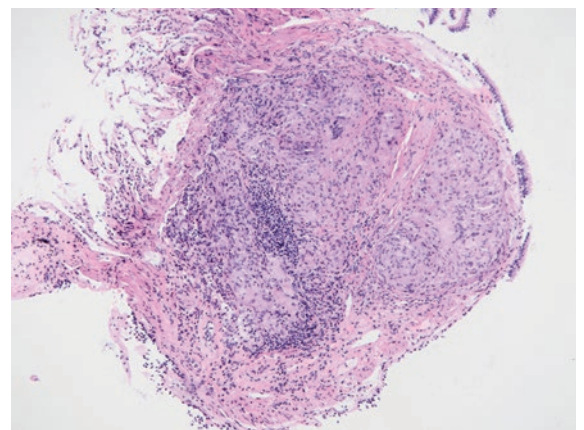


Figure 2: Biopsie transbronchique montrant des granulomes épithélioïdes giganto-cellulaire, sans nécrose (coloration hématoxyline éosine, x100).

**Tableau 1:** Atteintes systémiques de la sarcoïdose et leurs prévalences [9, 11].

Cutané (35%)	Lupus pernio, érythème noueux, lésions papulaires, nodulaires ou en plaque
Oculaire (25%–80%)	Uvéite antérieure
Cardiaque (5%)	Troubles de la conduction, tachycardie ventriculaire, extrasystole ventriculaire.
Nerveuse (10%)	Paralysie des nerfs crâniens, céphalées, ataxie, crise convulsive, troubles cognitifs, faiblesse.
Hépatique (atteinte histologique 60–90%)	Perturbation des tests hépatiques, hépatite sévère, hypertension portale, syndrome hépatopulmonaire
Splénique (atteinte histologique 24–53%)	Splénomégalie
Tube digestif (< 1%)	Dysphagie, trouble de la mobilité, épigastralgies, nausées, vomissements, satiété précoce, perte de poids, diarrhées, douleurs abdominales, malabsorption, hémorragies digestives
Ostéo-articulaire (10%)	Polyarthrite normalement symétriques
Rénal	Hypercalcémie (11%), hypercalciurie (40%), néphrite interstitielle granulomateuse, glomérulopathie

faut déterminer si l'atteinte pulmonaire nécessite un traitement. Pour cela, il faut préciser l'importance des symptômes attribuables à la sarcoïdose, l'impact fonctionnel aux tests respiratoires sériés, la probabilité d'une atteinte d'organe, notamment le cœur, et l'extension des infiltrats du parenchyme pulmonaire. En l'absence d'infiltrat du parenchyme pulmonaire avec des tests fonctionnels normaux, on observe 60–80% de rémission spontanée et un suivi est proposé en première intention. Lors des stades plus avancés avec des fonctions pulmonaires diminuées et peu ou pas de symptômes, on propose un suivi pneumologique aux trois à six mois durant une période de deux ans afin de détecter et traiter une progression de la sarcoïdose. Si les symptômes sont sévères et les fonctions pulmonaires altérées une corticothérapie systémique est indiquée d'emblée. Notre patient ne présente pas de symptôme respiratoire et ses fonctions pulmonaires sont normales. Aucun traitement n'est introduit, mais un suivi à trois mois est programmé.

Les antimétabolites de type azathioprine, méthotrexate, leflunomide ou mycophénolate de mofétil (MMF) font partie de la deuxième et troisième ligne de traitement, lors d'échec ou d'effets indésirables majeurs des corticostéroïdes. L'infliximab est proposé en cas de sarcoïdose non contrôlée et extra-pulmonaire [4].

**Discussion**

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse multi-systémique, d'étiologie indéterminée, impliquant des facteurs génétiques, environnementaux et infectieux. Elle affecte les poumons dans plus de 90% des cas. Des études de cas ont retrouvé une atteinte parotidienne

cliniquement significative chez environ 6% des patients [3].

Les causes de parotidites bilatérales sont multiples. Du point de vu infectieux, en plus des oreillons, il faut rechercher une infection au VIH et à l'hépatite B et C. L'ultrason est l'examen de choix pour visualiser le parenchyme parotidien. Lors de parotidite sarcoïdique, il peut montrer un parenchyme inhomogène avec de multiples plages hypoéchogènes représentatives de sialadénites. Il permet également d'exclure une masse et au besoin de guider une cytoponction. Malgré sa rareté, la sarcoïdose fait partie du diagnostic différentiel des parotidites.

Pour confirmer le diagnostic de sarcoïdose, la biopsie d'un organe atteint est le plus souvent nécessaire. Il est possible de s'en passer lors de syndrome de Löfgren, d'Heerfordt ou lors d'adénopathies hilaires bilatérales asymptomatiques pour autant que les patients soient suivis cliniquement. En histologie on recherche des granulomes non caséeux.

Un diagnostic de sarcoïdose impose la recherche d'atteinte extra-pulmonaire, notamment cardiaque, ophthalmique et cutanée (tab. 1).

La décision d'introduire un traitement est complexe et implique plusieurs spécialistes. Elle prend en considération, les différents organes touchés, leur degré d'atteinte, l'évolution de la maladie et les potentiels effets indésirables liés au traitement.

**Remerciements**

Nous remercions le Dr Stéphane Yerly du service d'histocyto-pathologie, de l'hôpital du Valais, la Dresse Emmanuelle Zanetti-Galletti, ophtalmologue à Monthey et le Docteur Pierre-Antoine Nicklaus du service de radiologie de l'hôpital de Monthey pour leur précieuse collaboration.

**Disclosure statement**

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

**Références**

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08418>.

Correspondance:  
Muriel Salamin,  
médecin diplômé  
Service de médecine  
Hôpital Riviera-Chablais  
CH-1870 Monthey  
muriel.salamin4[at]  
gmail.com

**Réponses:**

Question 1: c; question 2: c; question 3: b; question 4: b; question 5: a.

Faut-il arrêter le traitement?

# Tout à coup elle a entendu des voix

Julie Robert<sup>a</sup>, médecin diplômée; Fanny Blondet<sup>a</sup>, médecin diplômée; Dr méd. Athina Stravodimou<sup>b</sup>; Prof. Dr méd. Thierry Buclin<sup>c</sup>; Dr méd. Matteo Monti<sup>a</sup>

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

<sup>a</sup> Service de médecine interne, <sup>b</sup> Service d'oncologie, <sup>c</sup> Division de pharmacologie clinique



## Présentation du cas

Madame S, 55 ans, avait été diagnostiquée en 2015 d'une tumeur phyllode maligne du sein gauche, traitée par mastectomie et radiothérapie. En 2018, suite à la mise en évidence d'une récurrence sous la forme de métastases pulmonaires droites et ganglionnaires, elle reçoit une première cure de chimiothérapie par ifosfamide (IFOS), administré sur cinq jours et doxorubicine. Comme co-médication dans le cadre de sa chimiothérapie, elle a reçu de l'ondansétron et de l'uromitexan. Le dernier jour d'administration de la chimiothérapie est marqué par l'apparition d'une fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide motivant l'introduction d'une perfusion de diltiazem jusqu'à 10 mg/h. Le lendemain, Madame S développe de façon aiguë des troubles de la lignée psychotique, avec sensation de dépersonnalisation, idées de persécution et hallucinations auditives sans toutefois présenter de désorientation ou de confusion.

### Question 1: Quel est à ce moment le diagnostic le plus vraisemblable?

- a) Schizophrénie inaugurale
- b) Syndrome paranéoplasique
- c) Effet indésirable de la chimiothérapie
- d) Épilepsie focale du lobe temporal
- e) Encéphalite d'origine infectieuse

Une schizophrénie inaugurale semble peu probable. En effet, les symptômes sont apparus subitement chez une patiente ne présentant aucun antécédent de trouble psychiatrique. De plus, pour le diagnostic de schizophrénie, il faut une persistance des symptômes pendant six mois avec l'absence d'une autre origine à la psychose (médicaments, métabolique, etc). La maladie se manifeste en général entre 15 et 30 ans [1].

Lors de crises épileptiques partielles provenant du lobe temporal, des manifestations psychotiques avec des hallucinations peuvent survenir. Celles-ci sont en général brèves et limitées à la crise [2], ce qui n'était pas le cas de notre patiente chez qui les symptômes psychotiques étaient présents en permanence. De plus, les crises d'épilepsie partielle s'accompagnent fréquemment d'automatisme comme des mâchonnements.



Julie Robert

Plusieurs syndromes paranéoplasiques peuvent affecter le système nerveux central comme par exemple: des encéphalites limbiques, des encéphalomyélites ou des dégénérescences cérébelleuses [3]. Généralement, le syndrome paranéoplasique survient avant que la néoplasie n'ait été identifiée, celle-ci étant souvent mise en évidence plusieurs mois plus tard [3]. Ils sont généralement accompagnés d'anomalies à l'examen neurologique, ce qui n'était pas le cas de notre patiente.

Une encéphalite infectieuse est peu probable en l'absence de déficits neurologiques focaux, de trouble de l'état de conscience, d'épisode viral récent ni d'immunosuppression. De ce fait nous n'effectuons pas de ponction lombaire.

L'IFOS est associé à une neurotoxicité, attribuée à certains de ses métabolites, qui peut affecter 10–30% des patients [5]. Cette neurotoxicité peut se manifester par plusieurs symptômes en particulier une confusion, une désorientation, des troubles de la vigilance et plus rarement des troubles psychotiques [4, 5]. Les effets neurotoxiques apparaissent généralement entre 12 et 146 heures après le début d'administration de l'IFOS et se résolvent 48 à 72 heures après sa suspension, bien que des cas d'encéphalopathie chronique et de décès aient été rapportés [4].

### Question 2: Quelle démarche est, à ce stade, pas indiquée?

- a) Tests de la fonction hépatique
- b) Dosier le taux plasmatique des électrolytes
- c) Imagerie cérébrale
- d) Traitement antibiotique et antiviral empirique
- e) Avis spécialisé de pharmacologie clinique

Devant des troubles neuropsychiatriques aigus, une origine métabolique doit être recherchée. Le laboratoire n'a pas montré de trouble électrolytique, d'insuffisance rénale ou de dysfonction hépatique. Nous avons également effectué une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, qui a permis d'exclure la présence de métastases, d'ischémie, de saignement ou de signes d'encéphalite. L'évaluation par nos collègues neurologues a confirmé l'absence de déficit focal et sur la base de la sémiologie, ceux-ci n'ont pas retenu d'indication à effectuer un électroencéphalogramme (EEG). Au vu de l'absence d'arguments cliniques et paracli-

niques pour une origine infectieuse, un traitement empirique n'est pas introduit.

L'analyse des effets et des interactions médicamenteuses de l'IFOS n'est pas facilement accessible à des non experts et s'est révélée incomplète dans les programmes, autrement très utiles, d'interactions médicamenteuses (par exemple Lexicomp®). L'IFOS est un pro-médicament qui nécessite une bio-activation via les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5. Parallèlement, le médicament est soumis à une deuxième voie métabolique, qui amène à la production de métabolites inactifs mais neurotoxiques, via le CYP3A4 et le CYP2B6 [6]. Nos collègues du service de pharmacologie clinique ont confirmé la présence d'une interaction entre le diltiazem et l'IFOS. Le diltiazem est un inhibiteur modéré du CYP3A4, ce qui d'une part amène à une diminution de la bio-activation de l'IFOS, mais en même temps le rend plus disponible pour une transformation en ses métabolites toxiques, d'autant plus que le CYP2B6 n'est pas inhibé par le traitement anticalcique [7]. Le diltiazem peut aussi rarement occasionner en lui-même des modifications neuropsychiques. Concernant les autres traitements, l'ondansetron et l'uromitexan n'ont pas d'effets secondaires neuropsychologiques et n'ont pas d'interaction avec l'IFOS. A ce stade, après avoir exclu toutes les autres causes potentielles, l'hypothèse principale pour ces symptômes psychotiques d'apparition aiguë est donc celle d'une neurotoxicité liée à la chimiothérapie par IFOS et favorisée par le traitement concomitant de diltiazem.

**Question 3: Quelles sont les attitudes à adopter?**

- a) Arrêt de la chimiothérapie
- b) Halopéridol au besoin
- c) Bleu de méthylène intra veineux
- d) Perfuser du G5%
- e) Toutes les réponses sont correctes

En cas de suspicion de neurotoxicité sévère (stade 3–4, tab. 1) l'IFOS doit être mis en suspens immédiatement. En cas de hallucinations ou d'agitation comme seules manifestations de la toxicité, de l'halopéridol peut être essayé [5]. Certains métabolites de l'IFOS pouvant inhiber la gluconéogenèse, une supplémentation en glucose peut être envisagée [5]. La neurotoxicité de l'IFOS est imputable à un de ses métabolites, la chloroethylamine, qui bloque le transport d'électrons au niveau de

la chaîne respiratoire mitochondriale, menant à une accumulation de NADH. L'accumulation de NADH empêche la déshydrogénation du chloroacetaldehyde (CAA), qui à son tour, a une action neurotoxique (fig. 1) [4, 9]. Le bleu de méthylène est capable de diminuer la production de CAA via deux mécanismes (fig. 2): a) le rétablissement, en tant qu'accepteur d'électrons, de la chaîne de respiration mitochondriale et b) l'inhibition de la monoamine-oxydase extrahépatique [8].

En cas de neurotoxicité légère (grade 0–2 selon tableau 1), la chimiothérapie peut être poursuivie mais à un débit plus lent avec adjonction de bleu de méthylène [8]. Il n'y a actuellement pas de consensus précis quant aux critères d'introduction du bleu de méthylène. En effet, les symptômes neurologiques sont fréquemment réversibles dans les 48 à 72 heures après l'arrêt de la chimiothérapie [5]. Toutefois, au vu de son efficacité avec peu d'effets secondaires, celui-ci est généralement rapidement introduit. Chez notre patiente, le bleu de méthylène a été introduit à raison de 50 mg i.v. aux quatre heures et le diltiazem a été arrêté. Moins de 24 heures après, les troubles psychotiques ont complètement régressé et la patiente a retrouvé son état clinique habituel.

**Question 4: Quels sont les facteurs de risque de développer une neurotoxicité à l'IFOS?**

- a) L'âge
- b) Le sexe féminin
- c) Insuffisance rénale ou hépatique
- d) Maladie neurologique concomitante
- e) Toutes les réponses sont correctes

Tous les facteurs décrits augmentent le risque de développer une neurotoxicité. D'autres ont aussi été décrits, comme une insuffisance rénale ou hépatique, une irradiation cérébrale préalable ou d'autres traitements interagissant avec le CYP3A4 [4, 5]. L'hypoalbuminémie est le facteur de risque le mieux documenté: elle peut refléter tant la dysfonction hépatique que la modification de la liaison des métabolites neurotoxiques aux protéines [6]. A noter que la plupart de ces facteurs sont associés à un risque augmenté d'effets secondaires médicamenteux de manière générale. Chez notre patiente plusieurs facteurs étaient présents: âge, le sexe féminin, un inhibiteur du CYP3A4 et une albumine basse.

**Tableau 1:** Stades de neurotoxicité selon «National Cancer Institute Toxicity Grading for Encephalopathy» [9].

0	1	2	3	4	5
Aucun symptôme	Somnolence légère, agitation	Somnolence modérée ou agitation	Somnolence sévère, agitation, confusion, désorientation ou hallucination	Coma, épilepsie, psychose	Décès

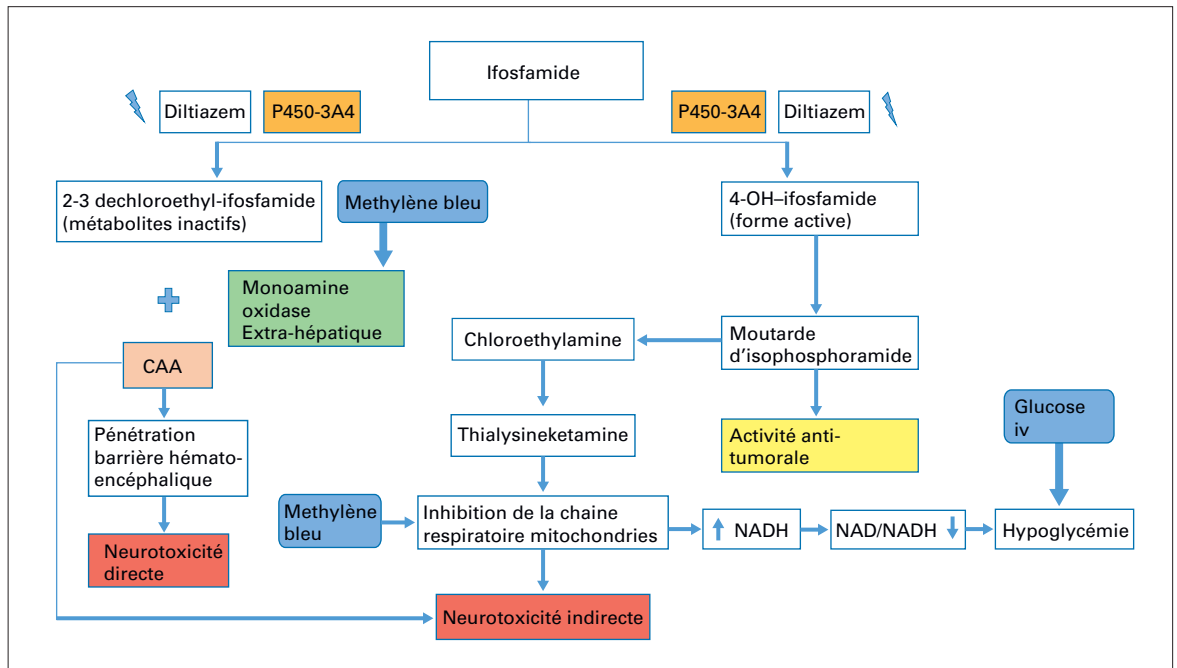


Figure 1: métabolisme de l'ifosfamide (adapté de [11]). CAA: chloroacétaldéhyde.

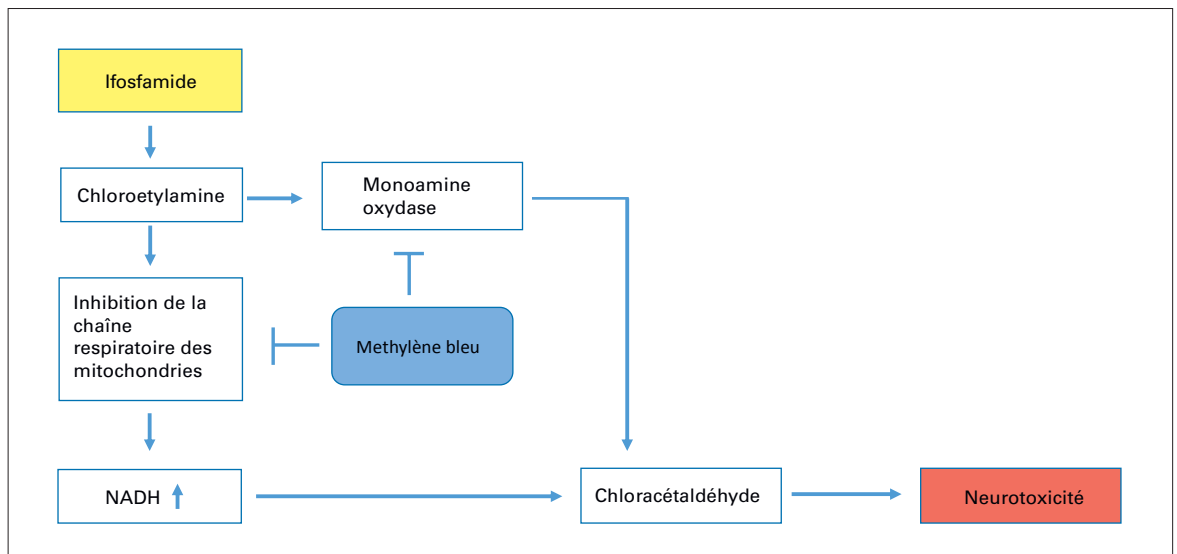


Figure 2: Effet thérapeutique du bleu de méthylène (adapté de [4]).

**Question 5: Que faire lors du prochain cycle de chimiothérapie?**

- a) Ne plus administrer d'IFOS chez cette patiente
- b) Reprendre l'IFOS à dose réduite
- c) Reprendre l'IFOS uniquement en perfusion continue
- d) Reprendre l'IFOS avec une prophylaxie de bleu de méthylène
- e) La reprise d'IFOS doit faire l'objet d'un partage de décision avec la patiente

L'état actuel des connaissances ne permet pas de savoir quelle est la meilleure stratégie après le développement d'une neurotoxicité grave à l'IFOS. Les options b, c et d ont été étudiées, mais malheureusement unique-

ment dans des séries de cas ou lors d'études rétrospectives, avec des collectifs très restreints et des résultats peu encourageants [7, 8]. Si l'option la plus prudente semble être celle de ne pas re-administrer d'IFOS, il faut encore qu'une alternative thérapeutique, en terme d'efficacité anti-tumorale, soit disponible. A ce stade la meilleure option est celle d'un partage de décision avec la patiente, après lui avoir expliqué les avantages, les risques et les possibles modalités de la reprise d'un traitement d'IFOS, ainsi que des éventuelles alternatives disponibles avec leur profil d'efficacité et de tolérance.

## Discussion

Le cas présent illustre l'apparition de trouble psychotique sur neurotoxicité à l'IFOS, toxicité probablement potentialisée par un traitement de diltiazem. La neurotoxicité de l'IFOS est le principal facteur limitant sa dose. Les effets neurotoxiques peuvent aller d'une simple désorientation jusqu'au coma. De ce fait, les effets neurotoxiques doivent être monitorés de près, avec nécessité parfois d'une réduction de la posologie [5]. En raison du métabolisme et du profil d'interactions complexes de l'IFOS, la collaboration avec les collègues de pharmacologie clinique et d'oncologie est essentielle pour la prévention et la prise en charge des effets secondaires. Les cas particulièrement sévères ou inattendus devraient faire l'objet d'une annonce de pharmacovigilance. L'apparition d'effets neurotoxiques sévères impose l'arrêt immédiat du traitement et, malgré un niveau d'évidence faible, l'administration de bleu de méthylène [4]. Ce dernier est d'ailleurs proposé, tant par

voie orale qu'intraveineuse, aussi pour la prophylaxie primaire ou secondaire de la neurotoxicité [4].

### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

### Références

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). Arlington (VA): The Association. 2013; p. 343.
- 2 Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2 complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Research*. 2009;85(2/3):172–86.
- 3 Darnell R, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1543–54.
- 4 Alici-Evcimen Y, Breitbart WS. IFOS neuropsychiatric toxicity in patients with cancer. *Psycho-Oncology*. 2007;16(10):956–60.
- 5 Nicolao P, Giometto B. Neurological toxicity of IFOS. *Oncology*. 2003;65(2):11–6.
- 6 Schmidt R, Baumann F, Knupfer H, Brauckhoff M, Horn LC, Schonfelder M, et al. CYP3A4, CYP9C9 and CYP2B6 expression and IFOS turnover in breast cancer tissue microsome. *Br J Cancer*. 2004;90(4):911–6.
- 7 Sweiss KI, Shord SS. Encephalopathy after high-dose IFOS: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf*. 2008;31(11):989–96.
- 8 Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prove A, Vermoker JB. Methylene blue in the treatment and prevention of IFOS-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *British Journal of Cancer*. 2000; 82(2): 291–4.
- 9 Sejourne A, Noal S, Boone M, Bihan C, Sassier M, Andreja M, et al. Two Cases of Fatal Encephalopathy Related to IFOS: An Adverse Role of Aprepitant? *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):669–72.

Correspondance:  
Julie Robert,  
médecin diplômée  
Service de médecine interne  
Centre hospitalier universitaire  
vaudois (CHUV)  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
julie.robert[at]chuv.ch

### Réponses:

Question 1: c; Question 2: d; Question 3: e; Question 4: e;  
Question 5: d.



Telle est la question!

# Gammopathie ou non?

Dr méd. Christophe Cisarovsky<sup>a</sup>, PhD; Dr méd. Elisabeth Stamm<sup>b</sup>; PD Dr Vincent Aubert<sup>c</sup>;  
Prof. Dr méd. Pierre-Alexandre Bart<sup>a</sup>

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

<sup>a</sup> Service de médecine interne, Département de médecine, ; <sup>b</sup> Service de gériatrie, Département de médecine; <sup>c</sup> Service d'immunologie et allergie, Département des Laboratoires



## Description du cas

Il s'agit d'un patient de 81 ans, connu pour un syndrome métabolique complet et traité par radio-chimiothérapie (cétuximab) pour un carcinome épidermoïde de la base de la langue de stade 4. Dans ce contexte, il est au bénéfice d'une nutrition entérale.

Lors d'un bilan sanguin, les résultats montrent des protéines sériques totales à la limite supérieure de la norme (79 g/l), une anémie (hémoglobine 94 g/l) normochrome normocytaire arégénérative avec légère anisocytose («red cell distribution width» [RDW] 18,3%), une légère lymphopénie (0,79 G/l soit 16% des leucocytes), des tests de cholestase perturbés (gamma-GT 179 U/l, phosphatase alcaline 124 U/l) ainsi qu'une lactate déshydrogénase (LDH) augmentée (277 U/l), créatinine 48 µmol/l (eGFR 116 ml/min).

Devant ces résultats, une électrophorèse et une immunosoustraction complétée par une immunofixation

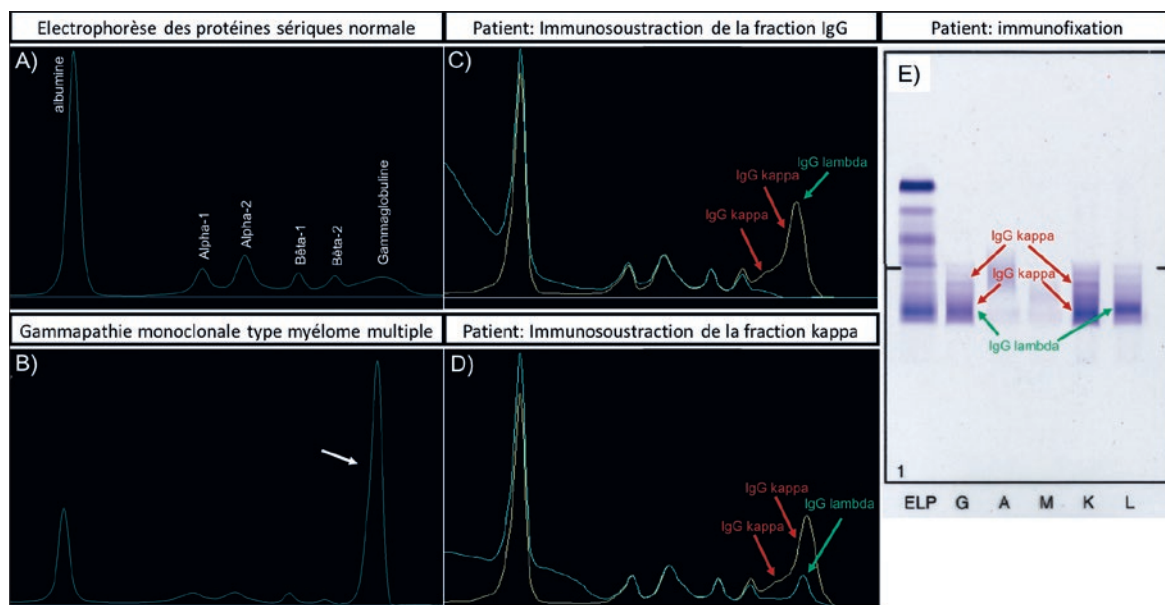
des protéines sériques sont réalisées et donnent les valeurs suivantes: IgG 24,1 g/l (7,00–14,50), IgA 1,85 g/l (0,71–4,07), IgM 0,89 g/l (0,34–2,41), Ig-Kappa libre 157 mg/l (3,30–19,40), Ig-Lambda libre 46,2 mg/l (5,71–26,30), rapport Kappa/Lambda libre 3,40 (0,26–1,65).

## Comment interprétez-vous ce résultat?

- Gammopathie polyclonale d'origine infectieuse (sérologie pour HSV IgM limite, sérologies EBV positives en IgG et en IgM)
- Triple gammopathie monoclonale: double IgG Kappa et mono IgG Lambda
- Gammopathie polyclonale avec des chaînes lourdes (IgG) et des chaînes légères (Kappa et Lambda) dans un contexte oncologique métastatique
- Myélome multiple de type IgG Kappa

## Réponse:

La réponse correcte est b.



**Figure 1:** Analyse des protéines sériques: **A)** électrophorèse normale avec 6 pics de protéines; **B)** électrophorèse d'un patient avec myélome multiple; **C)** profil de notre patient avec tracé d'immunosoustraction pour la fraction IgG et **D)** pour la fraction kappa. La ligne jaune indique l'électrophorèse sans immunosoustraction, la ligne bleu turquoise l'électrophorèse avec immunosoustraction. Meilleure visualisation de la double gammopathie monoclonale IgG kappa et de la gammopathie monoclonale IgG lambda sur l'immunofixation (**E**).



Christophe Cisarovsky

## Discussion

Les résultats montrent la présence inhabituelle d'une triple gammopathie monoclonale à IgG Kappa et IgG Lambda. En effet, l'immunosoustraction de la fraction IgG (fig. 1 C) révèle sur le tracé la disparition des trois pics d'immunoglobulines, avec la disparition du principal pic à l'immunosoustraction de la fraction Kappa (flèches rouges sur fig. 1 C et D). Présence également d'une fine bande Lambda à l'immunofixation (flèche verte sur fig. 1 C et D).

Les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques (prix: CHF 31.–, selon la Liste des Spécialités de l'Office fédéral de la santé publique) sont transmis sous forme quantitative (calcul de l'aire sous la courbe). En cas d'anomalie de la zone des gammaglobulines, une immunosoustraction (CHF 53.–) est réalisée. Cette dernière permet de précipiter, et donc soustraire, la fraction d'immunoglobuline souhaitée (IgG, IgM, IgA, kappa  $\kappa$ , lambda  $\lambda$ ) et de réaliser à nouveau l'électrophorèse afin de préciser l'origine du pic monoclonal (ou bi-tri-/polyclonal). En cas de doute à l'immuno-

soustraction, une immunofixation (CHF 53.–) est réalisée où les classes d'immunoglobulines sont révélées par des anticorps spécifiques, augmentant la sensibilité. L'interprétation du résultat est donnée sous forme d'une remarque précisant le type de gammopathie, en prenant en considération les deux techniques utilisées. Enfin, un dosage des chaînes légères libres sériques (FLC [«free light chain assay»], CHF 37.– x2) permet de calculer le rapport  $\kappa$ : $\lambda$ . Un rapport (ratio) anormal suggère un excès ou une diminution de l'une des deux chaînes légères libre qui, en principe, traduit une expansion clonale. Il permet également de diagnostiquer une maladie des chaînes légères libres (en général kappa) ou une amyloïdose primaire (en général lambda). En cas d'insuffisance rénale chronique, il convient d'utiliser des normes de références adaptées. En effet, on observe une augmentation des chaînes légères libres polyclonales dans ce contexte [1]. L'électrophorèse des protéines sériques est composée de 6 pics principaux détaillés dans la figure 1 A [2] et dont les caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1:** Caractéristiques, composition et conditions physiologiques et pathologiques modifiant les différents pics observés sur une électrophorèse des protéines sériques (c.f. figure 1).

	<b>1<sup>er</sup> pic: Albumine</b>	<b>2<sup>ème</sup> pic: Protéines alpha-1</b>	<b>3<sup>ème</sup> pic: Protéines alpha-2</b>	<b>4<sup>ème</sup> pic: Protéines bêta-1</b>	<b>5<sup>ème</sup> pic: Protéines bêta-2</b>	<b>6<sup>ème</sup> pic: Protéines gamma</b>
<b>Caractéristiques</b>	Pic majeur (55–65%) Rare bisalbuminémie héréditaire ou acquise (bêta-lactames ou pancréatite chronique)	Pic mineur (1–4%)	Pic mineur (6–10%)	Pic mineur (4–7%)	Pic mineur (4–7%)	Pic intermédiaire (12–20%)
<b>Protéines</b>	Albumine	Alpha-1-antitrypsine, prothrombine, HDL, thyroglobuline	Antithrombine, haptoglobine, plasminogène, céruloplasmine, A2M	Transferrine, fibrinogène, hémopexine, LDL	Complément C3–C4, IgA	Immunoglobulines IgA, IgG, IgM, IgD, IgE; chaînes légères kappa et lambda
<b>Facteurs augmentant</b>	Toujours fausse (hémococoncentration ou perfusion d'albumine)	Maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, syndrome néphrotique	Hémolyse intravasculaire (complexe hémoglobine-haptoglobine), syndrome néphrotique, maladie inflammatoire	Infection, inflammation, anémie ferriprive, paraprotéïnémie dans la zone des bêta-globulines, grossesse, contraception hormonale	Hypercomplémentémie d'origine inflammatoire, cholestase intra- ou extra-hépatique, gammopathie monoclonale à IgA, cirrhose éthylique/hépatite virale chronique (fusion des zones bêta-2 et gamma par augmentation des IgA polyclonales connue sous le terme de «bloc bêta-gamma»)	c.f. tableau 2, anticorps monoclonaux
<b>Facteurs diminuant</b>	Dénutrition, néphropathies (syndrome néphrotique), hépatopathies (cirrhose, carcinome hépatocellulaire), pertes digestives (malabsorption) ou cutanées (brûlures étendues)	Hyperthyroïdie, hépatopathies, déficit congénital en alpha-1-antitrypsine, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition	Insuffisance hépatocellulaire, dénutrition	Insuffisance hépatique, dénutrition, surcharge martiale, pertes digestives ou rénales	Hypocomplémentémie par consommation ou déficit congénital	Déficit immunitaire commun variable (CVID), immunodéficience primaire (PID), médicaments (immunosuppresseurs, AINS, phénytoïne, sulfasalazine ou D-pénicillamine)

Abréviations: AINS: anti-inflammatoire non stéroïdien; A2M: alpha-2 microglobuline; CVID: «common variable immune deficiency»; HDL: «high-density lipoprotein»; LDL: «low-density lipoprotein»; PID: «primary immunodeficiency»

La sensibilité de la combinaison 1) *électrophorèse* des protéines sériques avec 2) *immunofixation* des protéines sériques et 3) *dosage des chaînes légères libres* est de 97,4% pour toutes les gammopathies monoclonales, 100% pour les myélomes multiples (symptomatiques ou non) et 97,1% pour les gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Elle est donc similaire voire supérieure à l'utilisation de l'immunofixation des protéines *urinaires* (sensibilités de 97%, 98,7%, et 100%, respectivement) [3]. Cette dernière technique n'est en principe plus à utiliser. En effet, elle ne permet de détecter des chaînes légères qu'en présence d'un dépassement de la capacité tubulaire de réabsorption de celles-ci (environ 30 mg/l). Notons encore que la prévalence d'une paraprotéinémie retrouvée dans la population générale augmente avec l'âge. Elle est globalement de 1% dans la population générale, de 5% chez les personnes de >70 ans et jusque 10% chez les personnes de >80 ans. Cet examen ne sera donc réalisé qu'en cas d'indication claire (cf. ci-dessous).

Les indications médicales fréquemment rencontrées motivant la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques sont [3] (abréviations dans le tab. 2):

- Suspicion et suivi thérapeutique d'un *myélome multiple* (atteinte de type CRAB – i.e. hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse) [4].
- Bilan d'adénopathie/cytopenie avec suspicion d'*hé-mopathie maligne lymphomateuse* (leucémie lym-

phoïde chronique [LLC], lymphome de Hodgkin [LH], lymphomes non-Hodgkiniens [LNH]).

- Bilan d'une *néphropathie* d'origine indéterminée ou d'un syndrome néphrotique.
- Bilan d'une *neuropathie périphérique chronique* d'origine indéterminée et/ou d'un syndrome du tunnel carpien (10% de gammopathie monoclonale lors des investigations) [5].
- Bilan d'une *insuffisance cardiaque réfractaire* (amyloïdose primaire).
- *Infections récurrentes* suspectes d'un déficit immunitaire humoral de type «common variable immune deficiency» (CVID) ou «primary immunodeficiency» (PID) se manifestant par un «trou d'immunoglobulines» ou thrombopénie immunitaire (CVID).
- Lors d'infection de type *HIV* (aspect oligoclonal en «dents de scie» par synthèse inefficace d'immunoglobulines, myélome ou lymphome induit par le HIV), ou *HBV/HCV* (aspect polyclonal, myélome ou lymphome induit par le HBV/HCV).
- *Bilan post-greffe* (reconstitution immunitaire avec aspect oligoclonal).

Etant donné les nombreux paramètres influençant le tracé d'électrophorèse des protéines sériques, le cas clinique présenté plus haut est très illustratif. En effet, notre patient souffre d'une dénutrition (hypoalbuminémie à 27 g/l, protéines totales à 79 g/l dans un contexte de gammopathie monoclonale, hypoproté-

**Tableau 2:** Etiologies (par ordre croissant de prévalence de bas en haut) cancéreuses et non cancéreuses retrouvées le plus fréquemment lors d'électrophorèses des protéines sériques anormales. Les pathologies cancéreuses sont divisées selon les immunoglobulines produites, les pathologies non cancéreuses par catégories cliniques.

Type d'immunoglobuline	Immunoglobuline monoclonale (pathologies hémato-oncologiques)	Immunoglobuline polyclonale (pathologies non cancéreuses)	Catégories
IgG	- <b>MGUS (très fréquent)</b> - <b>Myélome multiple (MM) (fréquent)</b> - Plasmocytome - Syndrome de POEMS/Castelman (rare)	- Arthrite rhumatoïde - Lupus érythémateux systémique - Sclérodermie - Hypothyroïdie de Hashimoto	Auto-immune
IgM	- <b>MM ou MGUS (très fréquent)</b> - <b>Macroglubulinémie de Waldenström (lymphome lymphoplasmocytaire)</b> - <b>Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</b> - Lymphome de bas grade - Plasmocytome	- HIV (lymphome, MM ou amyloïdose sous HIV) - HBV/HCV (lymphome, MM ou amyloïdose sous HBV/HCV) - Endocardite bactérienne - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - EBV	Infectieuse
IgA	- <b>MM ou MGUS (très fréquent)</b> - Plasmocytome - Syndrome de POEMS/Castelman (rare)	- Cirrhose (alcoolique, virale, toxique, NASH) - Hépatite - Syndrome de dépendance à l'alcool	Hépatique
Autres	- <b>Pathologies lymphoprolifératives</b> → LNH et LH - Maladie des chaînes lourdes (IgG, IgM, IgA, pas de dépôt amyloïde)(rare)	- Pyoderma gangrenosum - Xanthogranulomatose nécrobactérienne	Cutanée
Chaînes légères	- <b>Maladie des chaînes légères (en général kappa, pas de dépôt amyloïde)</b> - Amyloïdose primaire AL (en général lambda, dépôt amyloïde)	- Reconstitution immunitaire après greffe de moelle auto-logue/allogreffe - CVID ou PID	Autres

Abréviations: CVID: «common variable immune deficiency»; EBV: Epstein-Barr virus; HIV: «human immunodeficiency virus»; HBV/HCV: hepatitis B/C virus; LH: lymphome de Hodgkin; LNH: lymphome non-Hodgkinien; MGUS: «monoclonal gammopathy of unknown significance»; MM: myélome multiple; PID: «primary immunodeficiency»; POEMS: «polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes»; PP: paraprotéinémie.

Correspondance:  
Dr méd.  
Christophe Cisarovsky, PhD  
Service de médecine interne,  
Département de médecine  
CHUV  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
christophe.cisarovsky[at]  
chuv.ch

inémie alpha-1/2 et bêta-1), d'une carence martiale (hyperprotéinémie bêta-1 avec transferrine mesurée à 15 mmol/l dans un contexte inflammatoire avec une ferritine dont la valeur est de 1115 mg/l), d'un carcinome épidermoïde traité par anticorps monoclonal chimérique IgG1 (pic monoclonal gamma observé uniquement avec certains anticorps monoclonaux). De plus, il présente une LDH augmentée à 277 U/l (lymphome, tumeur, hémolyse: hyperprotéinémie alpha-2, pic gamma), une atteinte hépatique cholestatique (gammopathie polyclonale, hypoprotéinémie alpha-1/2 et bêta-1), d'une infection par EBV (gammopathie polyclonale, hypoalbuminémie à 27 g/l, hyperprotéinémie alpha-1/2 et bêta-1). Devant la suspicion de métastases hépatiques chez notre patient, un PET-CT est réalisé et révèle deux zones hépatiques hypermétaboliques ac-

cessibles à des biopsies. L'histologie révèle la présence inattendue d'un lymphome diffus à grandes cellules B IgM-kappa CD30 négatif, Myc et Bcl-2 positifs.

Cette situation permet d'illustrer les limites de l'électrophorèse avec immunosoustraction ou immunofixation. Quoique très sensible, elle ne permet pas à elle seule de différencier, par exemple, entre un myélome multiple ou un syndrome lymphoprolifératif. Le Tableau 2 illustre les étiologies les plus fréquentes triées par clonalité (mono- ou polyclonale), prévalence, catégories étiologiques et type d'immunoglobuline.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

- 1 Katzmann J, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clinical Chemistry*. 2006;55(8):1517–22.
- 2 Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac J-P, Gibaud C, Poulin G, Rivière H, et al. Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin*. 2006;64(4):367–80.
- 3 Retornaz F, Potard I, Franqui C, Benezech L, Halfon P, Rousseau F, et al. Diagnosis and management of monoclonal gammopathies detected on electrophoresis. *Ann Gerontol*. 2010;3(1):15–21.
- 4 Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538–48.
- 5 Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral Neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010;81(7):887–92.

## Messages principaux

- L'électrophorèse des protéines sériques, couplée à l'immunosoustraction, est l'examen de choix pour le diagnostic des paraprotéinémies.
- L'électrophorèse des protéines sériques devrait également être demandée devant un tableau de neuropathie périphérique ou de néphropathie d'origine indéterminée, ainsi que lors d'infections récurrentes.
- L'électrophorèse des protéines sériques est susceptible d'être modifiée par de nombreuses conditions physiopathologiques, il est dès lors important d'en mentionner l'indication retenue lors de chaque demande afin d'obtenir une interprétation optimale par le laboratoire.

# Leserbrief

## «Social Freezing» als weiterer Schritt zur Selbstbestimmung der vermögenden Frau

Leserbrief zu: Imthurn B, Schiessl K. «Social Egg Freezing». Swiss Med Forum. 2019;19(43–44):709–12.

Natürlich habe ich mich über das Editorial [1] und den ausführlichen Bericht von Herrn Prof. Imthurn und Frau Dr. Schiessl [2] im *Swiss Medical Forum* zum Thema «Social Freezing» sehr gefreut. Nur haben mich die letzten Sätze sowohl im Editorial wie auch im Hauptartikel irritiert:

Richtig ist es, dass «Social Freezing» die Selbstbestimmung der Frau ihre Fertilität betreffend einen bedeutenden Schritt weiterbringt. Aber wer trägt die Kosten? Wie Prof. Imthurn und Dr. Schiessl in ihrem Übersichtsartikel schön aufgezeigt haben, liegen die Kosten nur für das «Freezing» selbst schon bei 10 000 CHF. Weitere beträchtliche Kosten fallen dann noch für die Lagerung und die anschliessende IVF/ICSI (In-vitro-Fertilisationsbehandlung/intrazytoplasmatische Spermieninjektion) an. Und wieder ist es also die Frau, die – wie bei der Pille – die Kosten für ihre Selbstbestimmung selbst zu tragen hat. In diesem Sinne also eine teuer erkaufte Selbstbestimmung!

Kann dies wirklich das Ziel der doch so sehr propagierten Gleichberechtigung der Geschlechter sein? Ich sehe hier noch einen grossen politischen Handlungsbedarf – sicher aus Sicht der Frauen!

*Dr. med. Raffael Guggenheim,  
Kinderarzt, Zürich*

### Literatur

- 1 Wunder D. «Social Freezing» – die elektive Kryokonservierung von Eizellen. *Swiss Med Forum*. 2019;19(43–44):701–2.
- 2 Imthurn B, Schiessl K. «Social Egg Freezing». *Swiss Med Forum*. 2019;19(43–44):709–12.

### Replik

Die Autoren des erwähnten Übersichtsartikels haben auf eine Replik verzichtet, da sie den Leserbrief für eine gute Ergänzung zu ihrem Artikel halten.