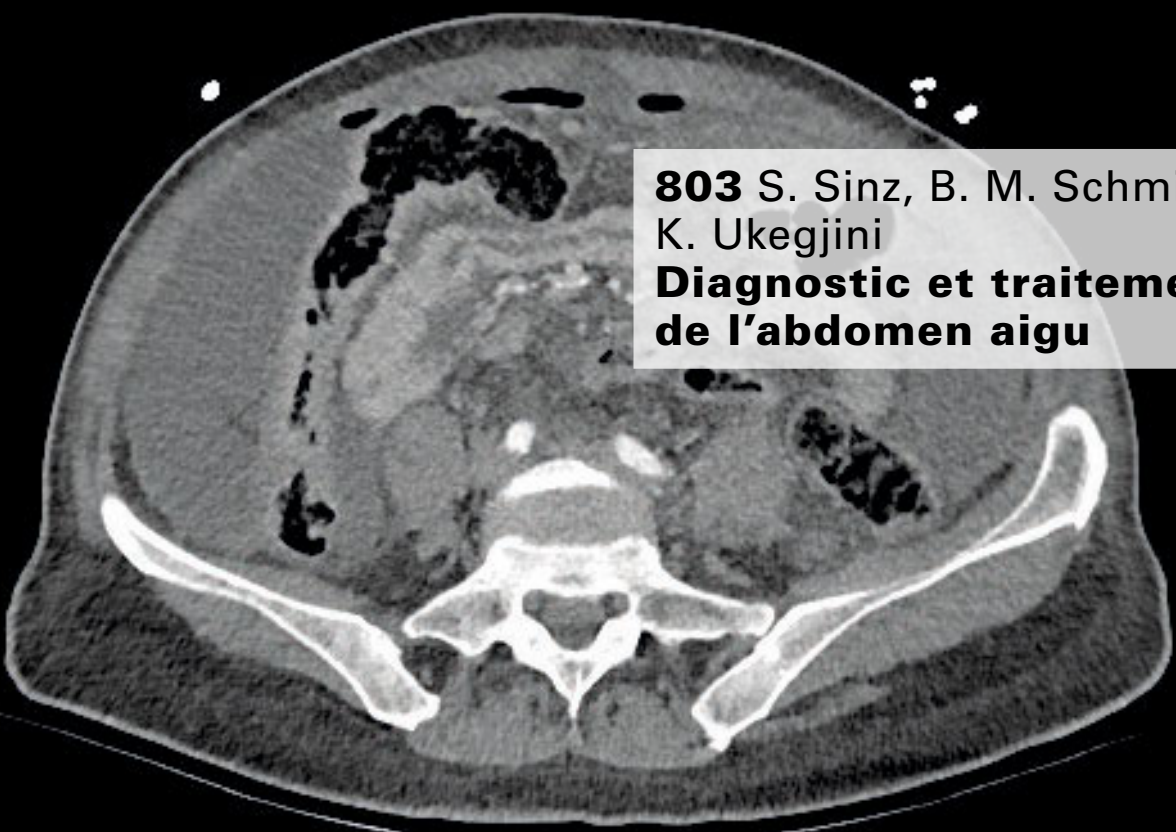


Swiss Medical Forum

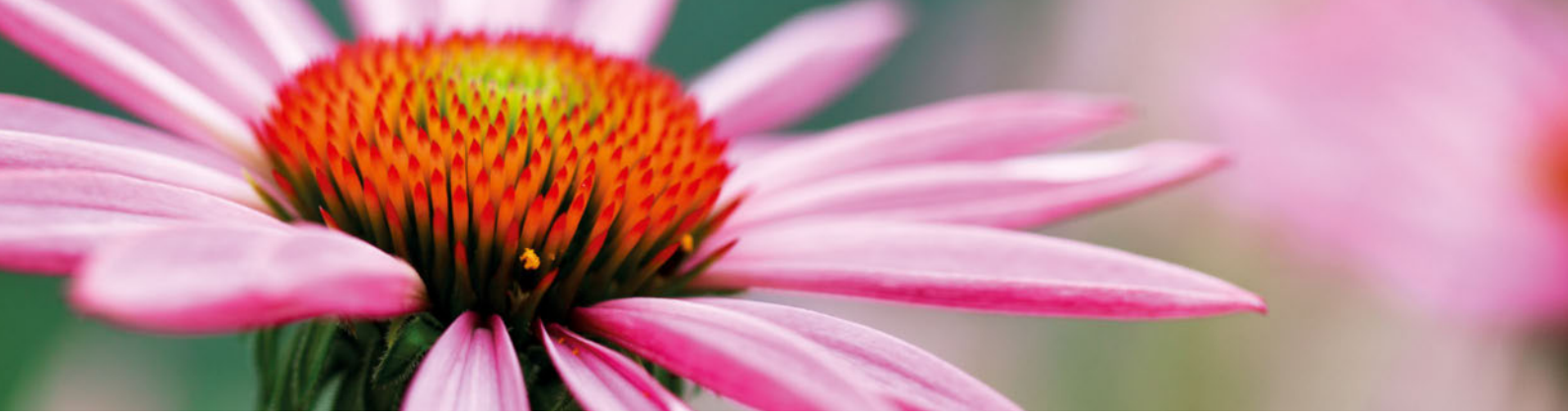
813 G. E. Papadakis, L. Marino,
N. Rouiller, N. Pitteloud
**Prise en charge des adénomes
hypophysaires**

820 A. Salvi, S. Bugnon,
C. Manca, et al.
**Un épanchement péricardique
trompeur**

825 M. Pisaturo, O. Lamy,
M. Benmachiche
**Une hypokaliémie sévère
avec tétraparésie**



803 S. Sinz, B. M. Schmied,
K. Ukegjini
**Diagnostic et traitement
de l'abdomen aigu**



Infections respiratoires virales ?

Prophylaxie et thérapie

EchinaMed® forte

- ▶ Réduit les risques d'infections récurrentes de 35% ($p < 0.001$)
- ▶ Réduit les risques globaux de complications de 50% ($p < 0.001$)
- ▶ Réduit les risques de complications par pneumonies de 65% ($p < 0.001$)

Admis
par les caisses
de l'assurance
de base !



Avant toute prescription, veuillez consulter les informations professionnelles détaillées du Compendium suisse des Médicaments.

Informations professionnelles abrégées: EchinaMed® forte comprimés renforçant la résistance, médicament phytothérapeutique. **C** 1 comprimé contient les extraits (Extr. spissum) correspondant à 1'140 mg de teinture de plantes fleuries fraîches de rudbeckie rouge (Echinaceae herbae extr. spiss. corresp. Echinacea purp.: Herba T.) ainsi que 60 mg de teinture de racines fraîches de rudbeckie rouge (Echinaceae radices extr. spiss. corresp. Echinacea purp.: Radix T.) et des excipients (Excip pro compr.) **I** Pour renforcer les systèmes de défense endogène lors de refroidissements et d'états fébriles. **P** Prévention : Adultes et adolescents à partir de 12 ans en cas de prédisposition aux refroidissements : environ une demi-heure avant les repas 1 comprimé 2 fois par jour, à faire fondre dans la bouche ou à prendre avec un peu de liquide. Thérapie : Adultes 2 comprimés 2 fois par jour. **CI** Allergie aux composées. Par principe, ne pas utiliser EchinaMed® forte en cas de maladies auto-immunes, leucoses ou scléroses multiples. Grossesse et allaitement : le médecin jugera de l'opportunité d'un traitement. **EI** On a observé quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité, comme des éruptions cutanées, lors de l'utilisation de préparations à base d'Echinacea. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement interrompu. Liste [D]. **Emballages à 40 et 120 comprimés. Admis par les caisses. A.Vogel SA, CH-9325 Roggwil, www.avogel-company.ch**

Literature:

Schapowal A, Klein P, Johnston SL. Echinacea reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Ther. 2015; 32(3):187-200.

Rédaction scientifique: Prof. Nicolas Rodondi, Berne (Rédacteur en chef); Prof. Martin Krause, Kreuzlingen (Rédacteur en chef adjoint); Prof. Stefano Bassetti, Bâle; Prof. Idris Guessous, Genève; Prof. Lars C. Huber, Zurich; Prof. Reto Krapf, Liestal; 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, Winterthur; Prof. Claudio Sartori, Lausanne; PD Dr Stefan Weiler, Zurich

Rédaction dans la maison d'édition: Dr Ana M. Cettuzzi-Grozaj; Magdalena Mühlemann; Dr Susanne Redle

Peer reviewed journal: Les articles sont vérifiés par la rédaction scientifique du FMS; tous les articles scientifiques font l'objet d'un «peer reviewing» externe.

Sans détour

R. Krapf

797 Sans détour

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

Editorial

M. Krause

800 Le syndrome d'Austrian

De l'histoire des pneumocoques.

Articles de revue MIG

S. Sinz, B. M. Schmied, K. Ukegjini

803 Diagnostic et traitement de l'abdomen aigu

L'abdomen aigu est l'une des principales pathologies de chirurgie viscérale. L'objectif de cet article est de fournir un aperçu basé sur l'évidence des possibilités diagnostiques et thérapeutiques.

G. E. Papadakis, L. Marino, N. Rouiller, N. Pitteloud

813 Prise en charge des adénomes hypophysaires

L'hypophyse se distingue par sa sécrétion multi-hormonale et sa localisation à proximité des voies optiques et des nerfs crâniens. La prise en charge des adénomes hypophysaires constitue par conséquent une problématique complexe.

Quel est votre diagnostic?

A. Salvi, S. Bugnon, C. Manca, R. Stettler, M. Coronado

820 Un épanchement péricardique trompeur

Un patient de 79 ans se présente aux urgences en raison d'une dyspnée de stade NYHA III associée à des œdèmes des membres inférieurs, une asthénie, une inappétence et des myalgies diffuses depuis la semaine précédente.

Herausforderung für die Biomedizin:

Das biopsychosoziale Konzept



Rolf H. Adler
Herausforderung für die Biomedizin
Das biopsychosoziale Konzept
 2017. 171 Seiten
 CHF 24.50
 ISBN 978-3-03754-110-4

EMH Schweizerischer Ärzteverlag

Rolf H. Adler

Seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts hat die Medizin dank Einbezug psychischer und sozialer Faktoren wesentliche Fortschritte gemacht. Im Sinne der Vordenker in diesem Bereich, leistet Rolf H. Adler in seinem Buch einen Beitrag zum Paradigmenwechsel von einem biologischen zu einem biopsychosozialen Konzept der Medizin, das durch Technisierung und die Sparanstrengungen in eine Krise gerät.

Weitere Informationen finden Sie unter shop.emh.ch

Ihre Bestellmöglichkeiten: +41 (0)61 467 85 55 | auslieferung@emh.ch | shop.emh.ch
 FMH Schweizerischer Ärzteverlag AG | Farnsbuergstrasse 8 | CH-4132 Muttenz

Quel est votre diagnostic?

M. Pisaturo, O. Lamy, M. Benmachiche

825 Une hypokaliémie sévère avec tétraparésie

Une patiente de 68 ans se présente pour une tétraparésie à prédominance proximale associée à des troubles sensitifs des quatre membres, qui sont apparus subitement au retour d'une promenade.

M. Nickler, S. Lüthi, M. J. Kim

829 Une association médicamenteuse potentiellement fatale

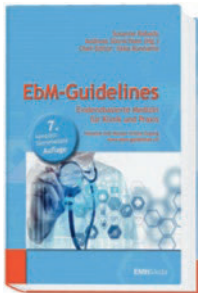
Un patient de 71 ans a été amené en urgence en raison d'un état général diminué avec des nausées, une prise alimentaire réduite depuis quatre jours, ainsi qu'un vomissement à une reprise le jour de l'admission.

Swiss Medical Events

Manifestations du calendrier des congrès sur events.emh.ch.

EbM-Guidelines

Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis



Susanne Rabady, Andreas Sönnichsen
EbM-Guidelines
Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis
 7., komplett überarbeitete Auflage, 2018. 1568 Seiten, mit zahlreichen, hauptsächlich schwarz-weißen Abbildungen und Tabellen.
 Gebunden.
 CHF 171.–
 ISBN 987-3-03754-115-9
 EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG

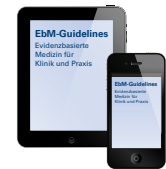
Das Buch
 Das gesamte Fachwissen der allgemeinmedizinisch-internistischen Grundversorgung. Das Standardwerk – über 1600 Seiten sicheres Wissen.

Die Online-Version
 Fortlaufend aktualisiert, noch mehr Inhalte, Bilder, Videos und Audiobeispiele. Links zu den Cochrane-Library-Beiträgen, Evidence Summaries. Jahresabonnement online CHF 158.–, mehr Info und Bestellung auf www.ebm-guidelines.ch

Die Mobile-Version
 Die EbM-Guidelines sind für alle mobilen Endgeräte wie Tablets und Smartphones ohne Zusatzkosten nutzbar.

Verkauf der EbM-Guidelines durch EMH nur innerhalb der Schweiz.
 Weitere Informationen finden Sie unter shop.emh.ch

Ihre Bestellmöglichkeiten: +41 (0)61 467 85 55 | auslieferung@emh.ch | shop.emh.ch
 EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG | Farnsburgerstrasse 8 | CH-4132 Muttenz



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 Générale

Peer reviewed journal
 Le Forum Médical Suisse 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, Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttenz, tél. +41 (0)61 467 85 55, office@medicalforum.ch, 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^e mercredi

Editions: EMH Editions médicales suisses SA, Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttenz, tél. +41 (0)61 467 85 55, www.emh.ch

© EMH Editions médicales suisses SA (EMH), 2021. 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 uniquement 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

Autres abonnements:
 Les Editions médicales suisses EMH, Postfach, 4601 Olten
 Tél.: +41 (0)44 305 82 38,
 E-Mail: emh@asmq.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 99.– plus frais de port

Annonces:
 Markus Will
 Responsable des ventes
 Tél. +41 (0)61 467 85 97
markus.will@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

printed in
 switzerland



Image de couverture:
 Exemple d'abdomen aigu: Perforation d'un ulcère gastrique avec air libre et ascite dans les 4 quadrants. Avec nos remerciements aux auteurs.

L'amyloïdose ATTR héréditaire

Une maladie à évolution rapide et fatale.¹

ONPATTRO® (patisiran) est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2.²



Références : 1. Adams D, et al. Neurology. 2015; 85(8):675-682 2. Onpattro® Information professionnelle, état actuel

Avant toute prescription/tout traitement, veuillez consulter l'information professionnelle complète que vous trouverez sur www.swissmedinfo.ch.

Information professionnelle abrégée pour ONPATTRO® (principe actif : patisiran) Nom de la préparation : ONPATTRO®. Principe actif : Patisiran. **Indication :** Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. **Posologie :** Sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'amylose. 300 microgrammes par kg de poids corporel, par voie IV, une fois toutes les 3 semaines (patient ≥ 100 kg : dose max. 30 mg). Supplémentation en vitamine A d'env. 2500 UI par jour. Administration par voie intraveineuse. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Mises en garde et précautions :** Des réactions liées à la perfusion (RLP) ont été observées. Les patients doivent recevoir une prémédication le jour de la perfusion. Si une RLP se produit, il faut envisager de ralentir ou d'interrompre la perfusion et d'instaurer une prise en charge médicale. En cas de RLP grave ou mettant en jeu le pronostic vital, la perfusion doit être arrêtée. En réduisant le taux de transthyrétine (TTR) sérique, Onpattro entraîne une diminution des taux sériques de vitamine A (rétinol). Les taux sériques de vitamine A inférieurs à la valeur normale doivent être corrigés avant le début du traitement. Toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable. **Interactions :** Aucune étude n'a été réalisée. Onpattro réduit les taux sériques de TTR, ce qui entraîne une réduction des taux de protéine de liaison au rétinol et de vitamine A dans le sérum. **Effets indésirables :** Très fréquents : Œdèmes périphériques (29,7%), réaction liée à la perfusion (18,9%); Fréquents: Bronchite, sinusite, rhinite, vertiges, dyspnée, dyspepsie, érythème, arthralgie, spasmes musculaires; Occasionnels: Extravasation. **Présentation :** Onpattro 10 mg/ 5 ml en flacon (B). **Mise à jour de l'information :** Mars 2021. **Titulaire de l'autorisation :** Alnylam Switzerland GmbH, Zoug.

Limitation actuelle : Pour la monothérapie des patients hATTR symptomatiques (score PND ≥ 1 et ≤ 11 b ou FAP > 0 et ≤ 2) présentant une mutation TTR pathogène héréditaire (amylose hATTR) et une manifestation polyneuropathique primaire (polyneuropathie de stades 1 et 2, NIS entre 5 et 130) avec apparition confirmée de la maladie. Il est obligatoire de préciser les autres causes de neuropathie périphérique telles que le diabète sucré ou la carence en vitamine B12. Si de tels cas se présentent, il doit être démontré que malgré un traitement adéquat des autres causes de polyneuropathie, une nouvelle progression de la polyneuropathie s'est produite (Limité jusqu'au 30.11.2023). Pour la limitation détaillée, veuillez consulter la liste des spécialités de l'OFSP.

▼ Ce médicament est soumis à une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, voir les informations médicales/informations aux patients d'Onpattro® sur www.swissmedinfo.ch.

Alnylam Switzerland GmbH | Grafenauweg 4 | 6300 Zug | www.alnylam.ch

Profiter de la vie en prenant soin de soi.

NOU-
VEAU

Magnesium-Diasporal® 100 CitraCaps pour la prophylaxie et le traitement d'arythmies tachycardiques, et comme médication concomitante des coronaropathies.¹

La **seule capsule au goût neutre**, avec du citrate de magnésium pur à haute dose pour une biodisponibilité exceptionnelle, **admise par les caisses maladie**.³

Une performance approuvée dans une nouvelle forme galénique.

Magnesium-Diasporal® 100 CitraCaps

- goût neutre¹
- admis par les caisses maladie²
- seulement 1 x 3 capsules par jour¹



1) Information professionnelle Magnesium-Diasporal® 100 CitraCaps sous www.swissmedicinfo.ch 2) Liste des spécialités de l'OFSP sous www.spezialitaetenliste.ch 3) Walker AF et al. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double blind study. Mag Research 2003;16:183-191

Résumé de l'information aux professionnels: Magnesium-Diasporal® 100 CitraCaps, capsules / Magnesium-Diasporal® 300, granulés / Magnesium-Diasporal® 300 sans sucre, granulés. **Principe actif:** Magnesium ut Magnesii citras; 100 mg Magnesium (= 4.0 mmol) par capsule resp. 301 mg Magnesium (= 12.4 mmol) par sachet. **Indication:** Prophylaxie et traitement des troubles du rythme à caractère tachycardique, en cas de maladie coronarienne, hyperexcitabilité neuromusculaire, syndrome tétanique, contractures musculaires, myosite ossifiante, prophylaxie des récurrences des urolithiases oxalocalciques, pré-éclampsie, éclampsie, carences en magnésium, lors de besoins accrus en magnésium. **Posologie:** Adultes et adolescents dès 12 ans 1 x 3 capsules resp. 1 sachet par jour. Durée du traitement: au moins 6 semaines. **Contre-indications:** Insuffisance rénale aiguë ou chronique, prédisposition à la lithiase phospho-ammoniac-magnésienne; exsiccose. **Précautions:** En cas de troubles bradycardiques de la conduction intracardiaque, en cas d'insuffisance rénale. **Interactions:** Tétracyclines, fluorures, cholécalférol. **Grossesse/Allaitement:** peut être administré. **Effets indésirables:** occasionnels: des selles molles. **Présentation:** Emballage de 120 capsules resp. 20 et 50 sachets; Liste: B; remboursé; Doetsch Grether AG, 4051 Bâle; mise à jour de l'information: août 2017. Pour des informations détaillées, voir www.swissmedicinfo.ch.

DG
DOETSCH GRETHER
PHARMA · OTC · CONSUMER CARE



admis par les caisses maladie

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur... Stéatose hépatique non alcoolique

- Maladie métabolique complexe touchant jusqu'à 25% de la population générale.
- Relations causales avec l'obésité et le diabète sucré.
- Histologie hépatique avec un spectre allant de la stéatose hépatique simple à la stéatohépatite.
- Cette dernière est caractérisée histologiquement par une accumulation de graisses dans les hépatocytes, des infiltrats inflammatoires, des hépatocytes ballonnés et différents stades de fibrose.
- La mortalité toutes causes confondues a été évaluée prospectivement et les décompensations hépatiques (hémorragies variqueuses, ascites) étaient plus fréquentes aux stades plus avancés de fibrose (F3 et F4, cf. «Le saviez-vous?»), mais pas aux stades précoces [1, 2].
- Il existe un grand nombre d'interventions thérapeutiques, dont la plupart ont pour l'instant uniquement été évaluées dans des études.
- La plus récente d'entre elles est un agoniste qui active tous les récepteurs PPAR* («pan-PPAR agonist»), le lanifibranor [3].

* PPAR: «peroxisome proliferator-activated receptor»

1 *N Engl J Med.* 2021, doi.org/10.1056/NEJMe2110989.

2 *N Engl J Med.* 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2029349.

3 *N Engl J Med.* 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2036205.

Rédigé le 23.10.2021.

Pertinent pour la pratique

Prévention des chutes et fractures par l'alimentation dans les établissements médico-sociaux

Dans de telles institutions, les chutes et les fractures consécutives, qui sont très déstabilisantes, représentent un problème majeur. Dans cette grande étude australienne (60 établissements médico-sociaux, un peu plus de 7000 individus, âge moyen de 86 ans, un peu plus de 60% de femmes), des apports optimisés en calcium et en protéines ont entraîné une réduction significative de la probabilité de chutes et de fractures chez les individus ayant des réserves suffisantes de vitamine D, mais dont les apports journaliers en protéines étaient inférieurs à 1 g et ceux en calcium étaient de seulement environ 600 mg; l'effet le plus prononcé a été observé pour les fractures de la hanche. Dans le cadre de l'intervention diététique, les apports provenaient essentiellement de sources naturelles (produits laitiers) et l'effet a commencé à devenir significatif après cinq mois.

Voilà une étude intéressante avec une intervention relativement simple, même si les résidents des établissements médico-sociaux de ce groupe d'âge ne sont souvent pas faciles à convaincre lorsqu'il est question de changements alimentaires.

BMJ. 2021, doi.org/10.1136/bmj.n2364.

Rédigé le 25.10.2021.

Prévention des accidents vasculaires cérébraux par dépistage de la fibrillation auriculaire dans la population générale

Chez 10% des individus, une fibrillation auriculaire est uniquement diagnostiquée au moment d'un accident vasculaire cérébral (AVC); par ailleurs, 20% des individus présentant une fibrillation auriculaire ne sont pas anticoagulés, alors que l'anticoagulation peut réduire la probabilité d'AVC à environ un tiers.

Dans une étude conduite dans la population générale suédoise (STROKESTOP, près de 29 000 individus, âge de 75–76 ans, suivi d'une durée de 7 ans), des enregistrements ECG répétés sur une période de 14 jours, suivis d'une anticoagulation orale en cas de diagnostic positif, ont uniquement entraîné une réduction modeste des AVC (5,45 vs. 5,68 pour 100 patients-années dans le groupe non dépisté), avec une signification statistique marginale ($p = 0,045$, [1]).

Dépistage ciblé de la fibrillation auriculaire dans une population à risque

Cette étude danoise a randomisé un peu plus de 1500 individus âgés de 75 ans en moyenne dans un groupe avec dépistage intensif (au moyen d'un moniteur cardiaque ou «loop recorder» en anglais, étude LOOP) et les a comparés avec 4500 individus sans dépistage (randomisation 1:3). Les participants à l'étude devaient présenter un facteur de risque supplémentaire (diabète, hypertension, antécédents d'AVC, insuffisance cardiaque). Bien que trois fois plus de cas de fibrillation auriculaire aient été détectés et traités par anticoagulation dans le groupe avec dépistage par moniteur cardiaque, cela ne s'est pas traduit, contrairement aux attentes publiées, par une réduction des AVC (suivi d'env. 5,5 ans); un nombre significativement plus élevé d'hémorragies pertinentes a en revanche été constaté dans ce groupe [2].



Fibrillation auriculaire à l'électrocardiogramme.

Nous remercions chaleureusement la Dre Christine Roten, Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Berne, pour l'aimable mise à disposition de l'image.

Ces deux grandes études bien conduites s'achèvent donc sur une certaine désillusion. Le dépistage de la population suscite des espoirs, mais sans plus pour l'instant. Les résultats pourraient gagner en importance avant tout si l'on considère les épisodes de fibrillation auriculaire qui peuvent être diagnostiqués plus facilement sur des périodes prolongées au moyen des montres connectées ou des smartphones. Sur la base de l'étude LOOP, il est possible de conclure que les facteurs de risque cardiovasculaire sélectionnés exercent un effet plus important sur le plan biologique que les fibrillations auriculaires en soi.

1 *Lancet*. 2021, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01637-8.

2 *Lancet*. 2021, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01698-6.

Rédigé le 25.10.2021.

Pour les médecins hospitaliers

Les mauvaises expériences conduisent à une plus mauvaise évolution... chez la patiente suivante

Comment une expérience négative ou une complication chez un patient influence-t-elle votre façon de procéder lors du cas comparable suivant et cela a-t-il des conséquences sur l'évolution?

Comme le montre l'exemple de la césarienne, les obstétriciens qui ont été confrontés à des complications lors d'une césarienne ont une probabilité plus élevée de recommander et de pratiquer un accouchement vaginal chez la parturiente suivante. L'inverse est également valable: un accouchement vaginal compliqué augmente la probabilité de privilégier une césarienne chez la parturiente suivante.

Une analyse rétrospective a révélé des indices suggérant que les décisions erronées et les complications sont plus fréquentes lorsque l'autre méthode est retenue pour le cas suivant. Ce mécanisme joue un rôle important dans la psychologie de l'analyse décisionnelle et une sensibilisation à ce sujet serait sans doute judicieuse lors de la discussion des complications. À l'inverse, on peut se demander si une évolution favorable suite à une décision clinique risquée augmente la probabilité de procéder à nouveau de la même manière chez la patiente suivante, ce qui pourrait ne pas être nécessairement opportun...

Science. 2021, doi.org/10.1126/scienceabc9818.

Rédigé le 20.10.2021.

Cela nous a réjouis

Traitement efficace en cas de cardiomyopathie hypertrophique

Cette maladie est la conséquence de diverses mutations dans des gènes du sarcomère et elle se manifeste cliniquement par des arythmies, des morts subites et une insuffisance cardiaque. Dans une étude relativement petite, l'antagoniste des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II établi valsartan (320 mg par jour chez les adultes, 80–160 mg chez les enfants) a entraîné une amélioration hautement significative de la structure cardiaque et de la fonction cardiaque après deux ans par rapport au placebo.

Questions ouvertes: Effet sur les complications cliniquement pertinentes mentionnées? Et l'effet s'observe-t-il et est-il aussi bon pour toutes les mutations?

Nat Med. 2021, doi.org/10.1038/s41591-021-01505-4.

Rédigé le 25.10.2021.

Cela ne nous a pas réjouis

Performance personnelle ou plagiat?

Les sources d'informations actuellement disponibles en ligne sont des sources de connaissance quasiment inépuisables, dans lesquelles il est également possible de puiser ad hoc dans un contexte aigu, par exemple dans le cadre d'une discussion sur des thèmes spécialisés.

Une étude révèle à présent que cette pratique brouille la frontière entre les sources de savoir externes («Google») et internes (personnelles). Une conséquence est apparemment que l'on pense posséder personnellement une grande partie des connaissances internet. Une autre conséquence est la surestimation des capacités personnelles, notamment des capacités intellectuelles et mnésiques. La conclusion inéluctable et désagréable de l'in-

compétence personnelle pourrait ainsi uniquement s'imposer en cas d'absence d'accès à internet.

*Proc Natl Acad Sci U S A. 2021, doi.org/10.1073/pnas.2105061118.
Rédigé le 26.10.2021.*

Risques associés au fait de grandir en dehors du cercle familial

En cas de problèmes de santé ou d'agressivité/criminalité, etc. chez un parent ou les deux, l'enfant doit, du moins temporairement, être placé dans un foyer ou dans une autre famille.

Une grande étude finlandaise a comparé le parcours de vie d'environ 30 000 enfants dans une telle situation à celui de plus de 850 000 contrôles. Tous les enfants étaient nés entre 1986 et 2000. L'avancement social et la qualité de la santé à l'âge adulte étaient à peu près deux fois plus mauvais chez les enfants issus de familles à problèmes. L'augmentation du risque était tout particulièrement élevée (augmentation d'un facteur 4) pour les troubles psychiatriques (entre autres dépression), la criminalité, la suicidalité, ainsi que la dépendance aux prestations sociales. D'après les auteurs, l'élévation du risque était maintenue lorsque la situation qui a justifié le retrait du milieu familial était prise en compte dans l'analyse et exclue, ce qui suggère que la situation de déracinement en soi constituerait un facteur de risque indépendant.

La situation est délicate: la protection immédiate des enfants doit être mise en balance avec les conséquences à long terme d'un déracinement. Sur la base de cette observation, le retrait du milieu familial, lorsqu'il est incontournable, doit encore être individualisé et amélioré davantage.

*JAMA Pediatr. 2021, doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4324.
Rédigé le 26.10.2021.*

Cela nous a également interpellés

Antibiotiques ou pas chez les enfants présentant une infection des voies respiratoires inférieures?

Cette étude prospective, randomisée, en double aveugle, qui a été réalisée avec la collaboration de médecins de 56 cabinets de médecine de famille anglais, n'a pas retrouvé d'avantage de l'amoxicilline orale (50 mg/kg 3x/jour durant 7 jours) par rapport au placebo chez des enfants (n = 432, âge allant de 6 mois à 12 ans, âge médian de 3 ans) qui présentaient une infection des voies respiratoires inférieures «non compliquée», définie comme la présence d'une toux plus expectorations, d'une dyspnée ou de douleurs. Les pneumonies (suspectées sur la base des résultats de l'examen clinique et du plus mauvais état général) étaient exclues.

L'étude semble avoir été bien conduite et être importante pour la médecine de famille, étant donné qu'elle a été réalisée dans ce contexte précis. Précisément l'exclusion des pneumonies, qui ont «uniquement» été diagnostiquées cliniquement, amène cependant à se demander si les degrés de sévérité des infections étaient véritablement répartis équitablement entre les deux groupes.

*Lancet. 2021, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01431-8.
Rédigé le 20.10.2021.*

Double confirmation: hypertension et hygiène des toilettes

Nous sommes bien souvent rassurés de recevoir rétrospectivement la confirmation que nous avons correctement assuré la formation de la relève médicale ou même l'éducation de nos propres enfants.

La supériorité de la prescription de différents antihypertenseurs à dose faible à modérée par rapport à la stratégie consistant à prescrire un seul antihypertenseur à dose élevée a également été confirmée pour la population des individus qui présentent une maladie rénale mais ne sont pas dialysés [1]. Dans cette population, il convient néanmoins de renoncer à l'association d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et/ou d'inhibiteurs de la rénine.

Une étude réalisée dans les toilettes publiques britanniques a révélé que la contamination bactérienne était inversement corrélée à la qualité de l'aération (mesurée par la teneur en CO₂ de l'air intérieur) [2]. Des colonies bactériennes particulièrement nombreuses ont été mises en évidence au niveau de la lunette, des bords du lavabo, des urinoirs, ainsi que dans et autour de la cuvette. Dans ces endroits également, une aération (et désinfection) intensive peut protéger contre des infections supplémentaires, dans cette étude de nature bactérienne.

1 Ann Intern Med. 2021, doi.org/10.7326/M21-2571.

2 Sci Rep. 2021, doi.org/10.1038/s41598-021-00166-0.

Rédigé le 22.10.2021.

Le saviez-vous?

Quels stades de fibrose distingue-t-on dans la stéatose hépatique non alcoolique?

F0 Absence de fibrose

F1 Fibrose dans les espaces portes

F2 Fibrose également autour des espaces portes («péri-portale»)

F3 Nécroses en pont portales-centrolobulaires

F4 Cirrhose

Le «Sans détour» est également disponible en podcast (en allemand) sur emh.ch/podcast ou sur votre app podcast sous «EMH Journal Club»!



De l'histoire des pneumocoques

Le syndrome d'Autrian

Prof. Dr méd. Martin Krause

Rédacteur en chef adjoint, Forum Médical Suisse

Dans le dernier numéro du *Forum Médical Suisse*, une patiente atteinte du syndrome d'Autrian a été présentée [1]. Il y a plus de 150 ans, un pathologiste autrichien de Graz avait déjà attiré l'attention sur ce syndrome, une triade associant pneumonie, endocardite et méningite [2]. Mais c'est un médecin du nom de Robert Autrian, de Baltimore, qui a donné son nom au syndrome correspondant. Ce chercheur spécialisé dans les pneumocoques a établi le lien entre la triade susmentionnée et *Streptococcus pneumoniae* [3].

La combinaison pneumonie-endocardite-méningite est considérée comme la cascade clinique la plus grave d'une infection invasive à pneumocoques. Elle n'était probablement pas rare dans l'ère pré-antibiotique et dans l'ère pré-vaccinale. A l'époque, les pneumonies à pneumocoques et toutes leurs variantes étaient associées à une morbidité et mortalité élevées. Face aux victimes de ces infections, que ce soit dans la construction des mines, durant les pandémies grippales ou pendant la Première Guerre mondiale, les médecins ont entrepris de développer un vaccin, faute de traitement spécifique. Ce vaccin était initialement composé de pneumocoques inactivés, mais son efficacité n'a jamais vraiment convaincu. Lorsque l'efficacité de la pénicilline contre les pneumocoques a épaté tous les médecins il y a environ 80 ans, la perspective de victoire a balayé temporairement l'intérêt pour la vaccination. Cet intérêt s'est uniquement ravivé lorsque le développement de résistances de *Streptococcus pneumoniae* a réduit le succès des antibiotiques et lorsqu'il a été constaté que le taux de mortalité de l'infection à pneumocoques restait élevé chez les nourrissons, les enfants en bas âge et les personnes âgées. Entre-temps, l'importance de la capsule polysaccharidique en tant que facteur de virulence décisif a été reconnue et >80 sérotypes ont été définis. Il est apparu logique de miser sur des vaccins polysaccharidiques (Pneumovax®). La déconvenue suivante a été que ces vaccins offraient trop peu de sécurité précisément dans les populations à risque. Toutefois, une amélioration décisive a plus tard pu être obtenue par la conjugaison des polysaccharides à des protéines. Le vaccin conjugué 13-valent (Prevenar® 13) utilisé en Suisse depuis 2011 protège contre les sérotypes responsables de maladies graves chez les enfants en bas âge avec une efficacité très élevée (>95%). Il est aujourd'hui recommandé dans les lignes directrices vaccinales en tant que vaccina-

tion de base chez les enfants âgés de <5 ans et pour de nombreux groupes à risque [4].

Les pneumocoques ne menacent pas uniquement notre vie, mais ils peuvent également nous accompagner de façon symbiotique en tant que colonisateurs inoffensifs de l'épithélium respiratoire. La proportion de porteurs asymptomatiques de pneumocoques s'élève à 20–60% durant l'enfance et à 5–10% à l'âge adulte. On ne sait pas encore précisément si et comment les colonisateurs pacifiques se transforment en agresseurs. Les infections respiratoires virales préalables, qui ouvrent la voie à une invasion bactérienne, semblent jouer un rôle. Des infections, telles que l'otite moyenne, la sinusite aiguë et la pneumonie, surviennent alors fréquemment. Les pneumocoques ne provoquent pratiquement jamais d'infections dans le tractus gastro-intestinal, peut-être parce que leur «solubilité dans la bile» (test à l'optochine!) les empêche de se propager sous le diaphragme.

Comment la triade d'Autrian survient-elle? Environ 20% de toutes les pneumonies à pneumocoques s'accompagnent d'une bactériémie. Cette dernière est la condition requise pour que les valves du cœur gauche soient colonisées et qu'une endocardite à pneumocoques survienne. En cas d'endocardite provoquée par cet agent pathogène, il est fréquent que de volumineuses végétations se développent ou que d'importantes destructions valvulaires se produisent. Il est à postuler que des embolies émanant des valves atteintes atteignent le cerveau et déclenchent finalement une méningite ou une méningo-encéphalite. Les facteurs de risque de développer cette cascade catastrophique sont aujourd'hui l'abus d'alcool, l'immunosuppression et les opérations récentes des valves cardiaques [5]. Autrefois, l'infection était toujours fatale; aujourd'hui, la mortalité s'élève à 50% malgré les antibiotiques et la chirurgie cardiaque.

Le cas rappelle que même à l'époque moderne de la prévention et des antibiotiques, les infections à pneumocoques sévères restent toujours un sujet de préoccupation [6].

Disclosure statement

L'auteur a déclaré ne pas avoir d'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.2021.08844>.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Martin Krause
Rédacteur en chef adjoint,
Forum Médical Suisse
[office\[at\]medicalforum.ch](mailto:office[at]medicalforum.ch)



Martin Krause

DÉPART



AIDEZ VOS PATIENTS À RÉDUIRE LES RISQUES D'HYPOGLYCÉMIE – AVEC TRESIBA® – PAR RAPPORT À L'INSULINE GLARGINE U100¹⁻⁵



longue durée d'action
de plus de 42h¹



profil d'efficacité
plat et stable¹



sécurité cardiovasculaire
démontrée³

POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 1:⁵

35%

DE RÉDUCTION DU TAUX
D'HYPOGLYCÉMIES SÉVÈRES AVEC
TRESIBA® PAR RAPPORT
À L'INSULINE GLARGINE U100⁵

POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 2:³

40%

DE RÉDUCTION DU TAUX
D'HYPOGLYCÉMIES SÉVÈRES AVEC
TRESIBA® PAR RAPPORT
À L'INSULINE GLARGINE U100³

Références: **1.** Tresiba® Information professionnelle, www.swissmedinfo.ch. **2.** Ratner et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175–84. **3.** Marso et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017;377:723–32. **4.** Wysham et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):45–56. **5.** Lane et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(1):33–44.

Information professionnelle abrégée Tresiba® C: Insuline dégludec. **I:** Diabète sucré de type 1 des adultes, des adolescents et des enfants à partir de 1 an. Diabète de type 2 des adultes. **P:** Tresiba® est une insuline basale destinée à l'administration sous-cutanée une fois par jour, si possible toujours à la même heure. Dans les cas où une dose a été oubliée ou le moment habituel de l'injection ne peut pas être respecté, la dose peut être administrée à un autre moment. Un minimum de 8 heures entre les injections doit toutefois être respecté. Chez les patients ayant un diabète de type 1, la posologie de Tresiba® doit être adaptée individuellement, en fonction des besoins du patient. Chez les patients atteints de diabète de type 2, la dose initiale recommandée est de 10 unités de Tresiba® par jour et peut être administrée seule, en association avec des antidiabétiques oraux ou en association avec une insuline en bolus. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition. **MP:** Pour le diabétique traité à l'insuline, il existe en principe un risque d'hypoglycémie légère ou sévère. Une posologie insuffisante ou un arrêt du traitement chez les patients qui ont besoin d'insuline peuvent entraîner une hyperglycémie. **IA:** Certains médicaments peuvent influencer le métabolisme du glucose. Le besoin en insuline peut être réduit lors de l'utilisation en même temps, entre autres, d'antidiabétiques oraux, d'alcool, d'IEC, de β-bloquants, d'IMAO, de salicylates. Le besoin en insuline peut être augmenté lors de l'utilisation en même temps, entre autres, de corticostéroïdes, de danazol, d'hormones thyroïdiennes, de sympathicomimétiques, de diurétiques. L'efficacité de l'insuline peut être accrue ou réduite, en fonction de la dose, lors de l'utilisation des substances suivantes: lanréotide, dérivés d'octréotide ou salicylés, sels de lithium. **EI:** Hypoglycémie, réactions au site d'injection, lipodystrophie, œdèmes périphériques, urticaire, réactions allergiques. **P:** FlexTouch® 100 U/ml de 3 ml, FlexTouch® 200 U/ml de 3 ml, Penfill® 100 U/ml de 3 ml (B). Pour des informations détaillées, consulter www.swissmedinfo.ch.

CH2-ITSM00011_04/2021

www.tresiba.ch



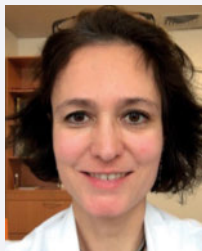
Novo Nordisk Pharma AG
The Circle 32/38
8058 Zurich

Tél.: 044 914 11 11
Fax: 044 914 11 00
www.novonordisk.ch



TRESIBA®

insulin degludec



Interview de PD Dr méd. Marie Théaudin

Département de neurologie – Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Amylose hATTR : Changement fondamental de la prise en charge grâce au patisiran

Mots-clés : amylose héréditaire, hATTR, gène TTR, interférence par ARN, iARN, polyneuropathie, dépôts d'amyloïde, Swiss Amyloidosis Network, SAN, patisiran

Quel rôle joue le centre de référence du CHUV pour la collaboration avec les médecins-traitants dans l'optique du diagnostic et du traitement des patients atteints d'amylose hATTR ?

L'amylose hATTR est une maladie rare. Vu le nombre de cas extrêmement faible, les médecins ne sont de loin pas tous au courant des nouveaux tests diagnostiques et des nouvelles méthodes thérapeutiques. Le centre de référence du CHUV contribue à la mise sur pieds d'une compétence spécifique. Ceci permet aux patients concernés de trouver à tout moment dans le centre des conseils et un traitement approprié. Les troubles multi-systémiques requièrent aussi une approche multidisciplinaire. En ce sens, une coordination centralisée permet une prise en charge plus globale et plus professionnelle. Notre approche commence d'ailleurs déjà à payer puisque de plus en plus de collègues nous adressent des patients. Nous attachons une grande importance à la sensibilisation des médecins installés, car il est essentiel que les symptômes précoces de l'amylose soient reconnus et que nous puissions introduire le traitement aussi tôt que possible. Lorsque le traitement choisi est le patisiran, selon les recommandations de l'OFSP, la première perfusion est toujours administrée au CHUV. Les perfusions subséquentes peuvent ensuite se faire soit chez nous, soit dans un autre hôpital, plus proche du domicile, sous réserve qu'il fasse partie du réseau Suisse d'amylose. Toujours selon les recommandations de l'OFSP, les patients traités par patisiran doivent avoir un suivi annuel au CHUV pour valider la poursuite du traitement. Le suivi semestriel peut se faire au CHUV ou dans un centre compétent plus proche du domicile.

Quelles sont les disciplines représentées dans le réseau multidisciplinaire du CHUV qui prend en charge les patients avec amylose hATTR ?

Le réseau multidisciplinaire du CHUV comprend des neurologues, des cardiologues, des gastro-entérologues, ainsi qu'un ophtalmologue. Occasionnellement l'avis d'un néphrologue est nécessaire. L'unité des transplantations fait naturellement partie du réseau dans la mesure où nous soignons aussi des patients greffés du foie. Par ailleurs, le réseau suisse de l'amylose (SAN), impliquant des médecins avec les spécialisations susmentionnées et, en outre, des médecins internistes et hématologues, en provenance de divers hôpitaux suisses a émis des guidelines destinées à unifier les approches diagnostiques et thérapeutiques au niveau national.

L'information professionnelle abrégée de Onpatro® se trouve en face du sommaire.

Interlocuteur

Alnylam Switzerland GmbH, Grafenauweg 4, 6300 Zoug
Téléphone +41 41 561 35 10, Fax +41 41 560 81 54
info@alnylam.ch, www.alnylam.ch

Interview et rédaction: just-medicalll, Baar. Réalisation avec le soutien financier d'Alnylam Switzerland GmbH, www.alnylam.ch. Les opinions exprimées dans cette interview sont celles de la spécialiste et ne reflètent pas forcément celles d'Alnylam.

Take Home Messages

- Le patisiran est le premier représentant de la classe des iARN à recevoir l'autorisation de mise sur le marché en Suisse dans l'indication du traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints d'une polyneuropathie de stade 1 ou 2¹
- Le patisiran a amélioré la polyneuropathie et la qualité de vie de patients souffrant d'une amylose héréditaire ATTR versus placebo²
- L'amylose hATTR doit être diagnostiquée dès que possible, car le traitement est d'autant plus efficace que le diagnostic est précoce
- Les réseaux locaux et nationaux de l'amylose contribuent à la prise de conscience de l'existence de cette affection chez les médecins praticiens

Qu'est-ce qui a changé dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (hATTR) depuis l'introduction du patisiran ?

Nous n'avons certes pas encore de données sur le long terme, mais nous avons pu constater que le patisiran est efficace à court et à moyen terme. Les patients disposent maintenant d'une alternative thérapeutique moins agressive que la greffe du foie. Nous suivons actuellement au CHUV une quarantaine de patients malades ou porteurs asymptomatiques de l'anomalie génétique responsable d'amylose hATTR et nous utilisons le patisiran depuis 2018. Onze patients ont reçu ce traitement depuis 2018, et nous tachons à chaque fois de le débiter dès que les premiers symptômes de la maladie ont commencé.

Pourquoi est-il important que les patients avec amylose hATTR soient identifiés dès le stade précoce de la maladie et qu'un traitement ciblé leur soit proposé ?

Les dépôts d'amyloïde qui se forment dans l'organisme entraînent des dégâts pour la plupart irréversibles (dans les nerfs, le cœur, parfois les reins). Le traitement permettant de ralentir franchement la progression de la maladie, il y a intérêt à le débiter le plus tôt possible après l'apparition des premiers symptômes, pour limiter les séquelles liées à la maladie.

Quels sont les principaux critères diagnostiques de l'amylose hATTR ?

Les patients peuvent débiter leur maladie soit par des symptômes neurologiques, soit par des symptômes cardiaques. Sur le plan neurologique, l'ap-

parition de douleurs neuropathiques, associées à des troubles sensitifs déficitaires avec mise en évidence d'une neuropathie axonale rapidement évolutive doit faire suspecter le diagnostic, a fortiori si s'y ajoutent des signes dysautonomiques (hypotension orthostatique, troubles digestifs, troubles de l'érection). Chez les patients d'origine portugaise avec anamnèse familiale positive, le diagnostic est en général facilement suspecté. Chez les patients ne venant pas d'une région typiquement endémique de l'amylose hATTR, comme le Portugal, la Suède ou le Japon⁴, on ne trouve en revanche pas d'antécédents familiaux dans 50% des cas. Ces cas sont particulièrement difficiles à diagnostiquer et ils sont d'ailleurs souvent identifiés très tardivement. Des décès de cause inconnue parmi les proches, parents/fratrie, peuvent faire suspecter l'existence d'une amylose familiale méconnue. Le test génétique donne la solution. Il est en général pris en charge par l'assurance de base. En cas de désir d'enfant, nous recommandons aux porteurs et porteuses de la mutation TTR un conseil génétique, que les patients ne suivent toutefois pas toujours.

Quelles sont les paramètres de la qualité de vie des patients avec amylose hATTR que le patisiran permet d'améliorer ?

Autrefois, la crainte d'une progression de la maladie et la perspective d'une greffe du foie étaient constamment présentes dans l'esprit des patients. Cette épée de Damoclès n'est plus suspendue sur les têtes aujourd'hui et les personnes touchées peuvent voir l'avenir plus sereinement. Le plus important est certainement que le médicament est clairement efficace, ce qui explique l'excellente compliance de nos patients s'agissant de leurs rendez-vous pour les perfusions. Les jeunes patients chez qui le traitement a pu être démarré précocement ont pu continuer à travailler. D'autres, qui ont développé la maladie avant l'arrivée du patisiran, n'ont malheureusement pas eu cette chance. Une rencontre d'échanges européenne en langue anglaise, consacrée à l'amylose hATTR, réunit chaque année des patients et des médecins.

Cette manifestation – European ATTR Amyloidosis Meeting for Patients and Doctors – constitue à chaque fois et malgré la barrière linguistique un petit message d'espoir pour les personnes concernées.



Références : 1 Information professionnelle Onpatro®. cf. www.swissmedicinfo.ch, mise à jour mars 2021. 2 Obici L, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid*. 2020 Sep; 27(3): 153–162. 3 Benson MD, Teague SD, Kovacs R, Feigenbaum H, Jung J, Kincaid JC. Rate of progression of transthyretin amyloidosis. *Am J Cardiol* 2011; 108: 285–289. 4 Luigetti M, et al. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 109–123. Published 2020 Feb 21.

Drapeaux rouges et attitude face à une amylose hATTR

L'amylose hATTR est une maladie héréditaire autosomale dominante multi-systémique rare, qui touche des adultes. Il existe à travers le monde de nombreuses mutations conduisant à la formation de dépôts d'amyloïde susceptible d'entraîner des déficits fonctionnels dans le système nerveux et d'autres organes.

- Drapeaux rouges : anamnèse familiale, symptômes gastro-intestinaux et cardiaques, polyneuropathie, insuffisance rénale
- Identification des mutations du gène TTR par test de génétique moléculaire
- Prise en charge multidisciplinaire dans un centre de référence
- Traitement précoce par une thérapie anti amyloïde (dont Patisiran)

Article de revue basé sur l'évidence

Diagnostic et traitement de l'abdomen aigu

Dr méd. Stefanie Sinz, Prof. Dr méd. Bruno M. Schmied, Dr méd. Kristjan Ukegjini

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Endokrin- und Transplantationschirurgie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

Les patients présentant un abdomen aigu côtoient de nombreuses disciplines différentes au service des urgences. Afin de poser un diagnostic correct, il est essentiel d'une part de connaître les causes possibles de l'affection et d'autre part de s'appuyer sur un algorithme relatif à la marche à suivre diagnostique et thérapeutique.

Introduction

Cet article de revue consacré au diagnostic et au traitement de l'abdomen aigu résume la littérature disponible sur cette thématique. Il a pour objectif de fournir un aperçu basé sur l'évidence des possibilités diagnostiques et thérapeutiques en cas d'abdomen aigu. La marche à suivre est résumée dans la figure 2 (voir plus loin dans le chapitre «Marche à suivre diagnostique»).

Dans la mesure où il n'existe pas suffisamment de données de la littérature et de recommandations pour chaque domaine thématique, cet article de revue s'appuie sur les meilleures connaissances internationales disponibles et peut être utilisé comme référence par les médecins qui traitent des personnes présentant un abdomen aigu.

Définition

Dans la littérature francophone, le terme «douleur abdominale aiguë» est souvent employé comme synonyme du terme «abdomen aigu». L'abdomen aigu n'est cependant pas un diagnostic, mais il s'agit bien plus de la désignation temporaire d'un état qui nécessite en urgence une évaluation diagnostique et un traitement. L'«abdomen aigu» se caractérise par trois symptômes principaux: douleur abdominale d'apparition soudaine, forte et persistante, défense abdominale avec rigidité musculaire de la paroi abdominale, ainsi que trouble du péristaltisme [1, 2]. Il est dès lors pertinent d'un point de vue chirurgical de faire la distinction entre l'«abdomen aigu» et la «douleur abdominale aiguë d'origine indéterminée».

Epidémiologie

L'abdomen aigu est l'une des principales pathologies de chirurgie viscérale. Il représente le motif le plus fréquent

de consultation chirurgicale au service des urgences et d'hospitalisation consécutive [3–5]. Des chiffres épidémiologiques concernant la prévalence exacte de l'abdomen aigu ne sont pas disponibles, car les causes de l'abdomen aigu ne sont le plus souvent documentées par organe. Dans jusqu'à 44,3% des cas, la cause ne parvient pas à être déterminée et il est alors question de «douleur abdominale non spécifique» [6–8]. Chez les patients qui remplissent les critères d'un abdomen aigu conformément à la définition, des causes gastro-intestinales sont le plus souvent retrouvées. Environ 10% de tous les cas sont attribuables à des causes extra-intestinales [1, 3, 6, 8, 9]. L'incidence des causes gastro-intestinales d'abdomen aigu dépend de l'âge des patients, car l'abdomen aigu peut ne pas être détecté chez les patients âgés, ce qui peut se solder par une issue fatale [10]. D'après la littérature, les causes gastro-intestinales les plus fréquentes d'abdomen aigu sont l'appendicite aiguë (6,7–28,1%), la cholécystite (2,9–31,5%), la hernie incarcerated (10–18,2%), l'iléus mécanique (4,1–45%), la perforation du tractus gastro-intestinal (2,3–18%), l'hémorragie gastro-intestinale (5%), l'occlusion des vaisseaux mésentériques (9,4%), la diverticulite (8,2–9%), la pancréatite aiguë (3,2–4%) et les maladies inflammatoires de l'intestin (0,6%) (6–8, 11–14). La figure 1 fournit un aperçu des maladies abdominales en fonction de la localisation. Les causes extra-abdominales d'un abdomen aigu peuvent entre autres inclure des pathologies thoraciques ou cardiaques ou des troubles métaboliques. Les causes extra-abdominales ne sont pas abordées plus en détails dans cet article. Un bref aperçu des causes extra-abdominales les plus fréquentes est fourni dans le tableau 1 [1, 3, 6, 8, 9].

Marche à suivre diagnostique

Lors du premier contact avec des patients présentant un abdomen aigu, la règle d'or consiste à limiter au



Stefanie Sinz

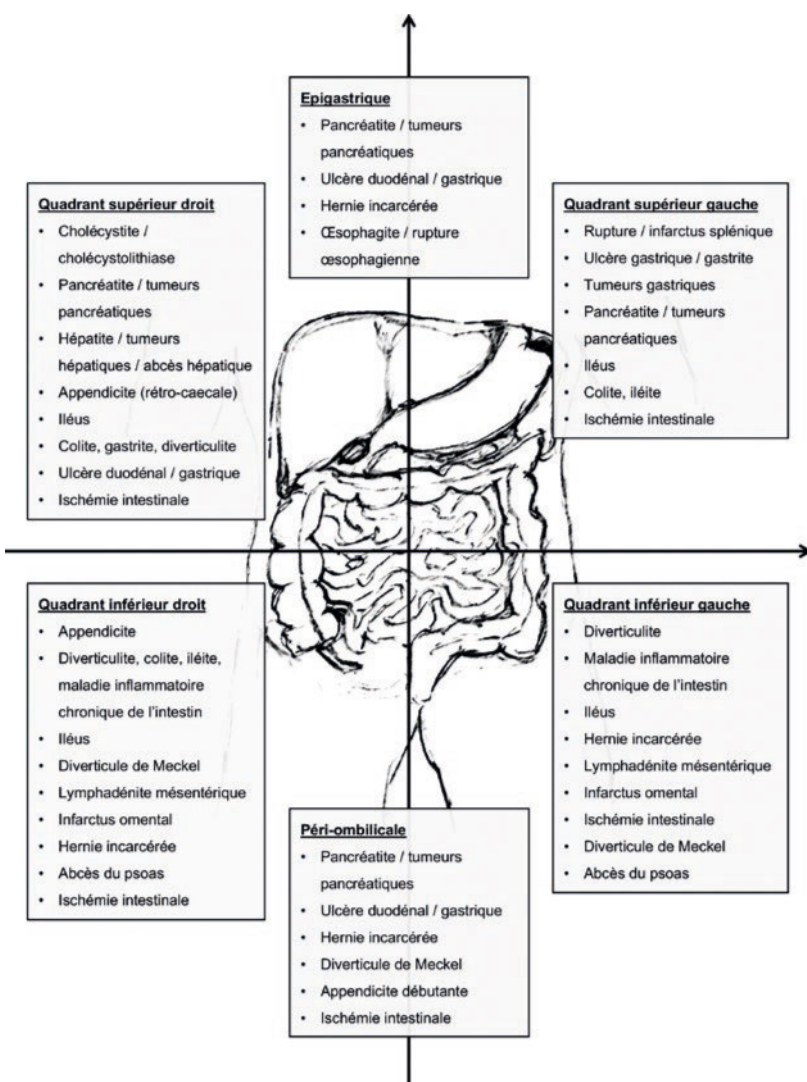


Figure 1: Localisation de la douleur et causes, modifié d'après les lignes directrices de l'«Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.» (AWMF) relatives aux douleurs abdominales [15].

maximum l'intervalle de temps entre le début des symptômes, la pose du diagnostic et l'initiation du traitement [16]. Au vu de la complexité de l'ensemble du complexe symptomatique de l'abdomen aigu, la démarche diagnostique doit être axée sur le problème et les priorités. Cela doit également permettre à des cliniciens non expérimentés de prendre des décisions ciblées et reproductibles dans l'urgence pour l'évaluation diagnostique et la détermination de la priorité thérapeutique. Certains auteurs se sont intéressés à cette thématique complexe et ont émis des recommandations correspondantes [2, 17, 18]. Des algorithmes cliniques qui décrivent de tels processus décisionnels selon des règles strictes peuvent apporter une amélioration dans cette situation. Sur la seule base de l'évaluation clinique, le diagnostic correct parvient à être posé avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 41% [19].

Anamnèse

L'anamnèse détaillée représente le principal outil pour l'évaluation de l'abdomen aigu. Le symptôme principal de l'abdomen aigu est la douleur, sachant que la distinction est faite entre trois types de douleurs [18, 20]:

- La *douleur viscérale* est typiquement due à une irritation des organes abdominaux lorsque ceux-ci sont soumis à une extension, à une tension, à une torsion ou à une contraction. Du fait du développement embryonnaire de l'intestin, la douleur viscérale qui survient
 - proximale au ligament de Treitz (segment caudal de l'intestin antérieur embryonnaire; par ex. système hépatobiliaire ou rate), est perçue dans l'épigastre;
 - entre le ligament de Treitz et l'angle colique droit (intestin moyen embryonnaire, territoire d'irrigation de l'artère mésentérique supérieure) est plutôt perçue au niveau péri-ombilical;
 - distalement à l'angle droit (intestin terminal embryonnaire) est plutôt perçue au niveau hypogastrique.
- La *douleur somatique (pariétale)* survient directement au niveau du péritoine et est décrite comme une douleur aiguë ou lancinante. Les patients concernés parviennent bien mieux à la localiser.
- La *douleur projetée* résulte de la convergence d'afférences somatiques et viscérales. La douleur n'est pas perçue là où elle prend son origine, mais elle se projette dans les zones de Head.

Lors de l'anamnèse, il est utile de clarifier systématiquement les cinq questions suivantes: *quand* (Après quel événement? La nuit?), *comment* (Caractère de la douleur? Irradiation?), *combien de temps* (Début? Evolution temporelle?), *pourquoi* (Rapport avec des événements passés? Maladies préalables? Prise de médicaments?) et *où* (Localisation dans la cavité abdominale?) [15].

En fonction du caractère de la douleur, de la localisation de la douleur perçue, des facteurs concomitants qui influencent les douleurs et de la dynamique temporelle, il est possible de formuler des diagnostics différentiels typiques (fig. 1) [20].

Dans une étude observationnelle conduite avec 1000 patients atteints d'abdomen aigu, les facteurs de risque suivants de causes pouvant être traitées par chirurgie ont été identifiés: douleurs depuis moins de 48 heures; douleur suivie de vomissements; défense abdominale et douleurs à la décompression lors de la palpation; âge avancé (≥ 65 ans); antécédents d'intervention chirurgicale [21, 22]. Chez les enfants, les sujets âgés et les personnes immunodéprimées (attention: corticothérapie) et en cas d'ischémie mésentérique aiguë, les symptômes sont souvent masqués [10].

Tableau 1: Causes extra-abdominales fréquentes d'abdomen aigu.

Thoraciques	Pneumonie
	Pleurite
	Embolie pulmonaire
	Pneumothorax
	Empyème
Cardiaques	Infarctus du myocarde
	Ischémie
	Péricardite/myocardite
	Insuffisance cardiaque
Uro-génitales	Pyélonéphrite
	Néphrolithiase
	Infarctus rénal
Métaboliques	Acidocétose diabétique
	Porphyrie
	Crise addisonienne
	Crises hémolytiques
	Déficit en inhibiteur de la C1-estérase
	Fièvre méditerranéenne familiale
Diverses	Intoxication au plomb
	Traumatisme
	Zona
	Dissection aortique
	Radiculite
	Ostéomyélite
	Typhus
	Maladies psychiatriques

Des symptômes concomitants, tels que douleurs thoraciques, maux de dos, dyspnée ou hémorragie vaginale, peuvent survenir en lien avec des causes extra-abdominales (tab. 1) et dès lors nécessiter l'implication d'autres disciplines spécialisées [1, 3, 6, 8, 9].

Examen clinique

Avant de débiter l'examen physique, il convient de déterminer les paramètres vitaux (pouls, pression artérielle, fréquence respiratoire, température et vigilance). Une instabilité hémodynamique chez des patients présentant un abdomen aigu constitue un signal d'alarme. Une tachycardie (fréquence cardiaque >95/min), une hypotension (pression artérielle systolique ≤90 mm Hg) et une hypothermie (température corporelle <36,5 °C) dans le cadre d'un abdomen aigu sont d'une manière générale associées à une morbidité et mortalité accrues [17, 23–27].

L'examen physique englobe une inspection minutieuse, une auscultation, une palpation et une percussion. Les patients souffrant d'une péritonite adoptent souvent une posture de ménagement typique avec les jambes repliées en chien de fusil lorsqu'ils sont allongés sur la table d'examen [17]. Lors de l'inspection, outre la posture de ménagement, il convient égale-

ment d'être attentif à d'autres anomalies pertinentes pour le diagnostic, comme par ex. la présence de cicatrices, de hernies, de stomies ou d'un ictère. La valeur de l'auscultation est controversée, car l'absence de bruits intestinaux n'exclut pas une fonction intestinale normale. L'auscultation peut cependant être utile pour diagnostiquer un iléus [20, 28, 29].

Bien que l'auscultation soit une composante obligatoire de l'examen abdominal, il n'y a pas de consensus concernant la méthode standard d'auscultation abdominale. L'évaluation de la présence de bruits intestinaux «normaux», «réduits» ou «augmentés» est subjective et aucune concordance entre les examinateurs n'a été obtenue dans les études cliniques [30–32]. Des critères définitifs pour l'évaluation des bruits intestinaux par auscultation doivent encore être déterminés afin que l'auscultation acquière une pertinence clinique [33, 34].

La palpation de la paroi abdominale est probablement la partie la plus importante de l'examen physique (défense abdominale, douleurs à la décompression et péritonisme) pour évaluer l'urgence d'un traitement. La palpation profonde permet de détecter des hypertrophies d'organes ou des masses par ex. dans la vésicule biliaire, le foie, la rate ou la vessie. Un bon moyen pour provoquer des douleurs liées à une péritonite consiste à faire tousser la personne examinée (douleur accentuée par la toux), à la faire se cogner au lit ou simplement à exercer une légère percussion sur la paroi abdominale (douleurs à la percussion) [1, 2, 17]. Les signes péritonéaux peuvent cependant aussi être manqués, en particulier chez les patients âgés avec peu de muscles abdominaux. Une analyse ayant porté sur 2 121 autopsies a révélé un abdomen aigu non détecté en tant que cause de la mort dans 5% des cas chez les personnes âgées de >70 ans [10].

Analyses de laboratoire

Etant donné qu'au minimum un tiers de tous les patients souffrant de douleurs abdominales présentent des manifestations cliniques atypiques, il est nécessaire de recourir à des outils supplémentaires, tels que des analyses de laboratoire [35]. Divers paramètres peuvent servir à apprécier la sévérité de l'affection ou être utilisés comme valeur de référence pour suivre l'évolution thérapeutique ultérieure. La détermination des paramètres suivants est recommandée: hémogramme partiel, protéine C réactive (CRP), valeurs hépatiques (bilirubine, phosphatase alcaline [PA], aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT], gamma-glutamyltransférase [GGT]), lipase/amylase, électrolytes, glucose sérique, lactate, paramètres de la coagulation, ainsi qu'analyse urinaire

plus sédiment [2, 17, 23, 35–38]. Chez les femmes en âge de procréer, il convient en outre de réaliser un test de grossesse. Chez les personnes âgées avec abdomen aigu, il faut garder à l'esprit que les résultats de laboratoire peuvent être faussement négatifs dans jusqu'à 33% des cas [39]. D'autres paramètres de laboratoire, tels que la thyroïdostimuline (TSH) ou la créatinine, doivent être déterminés dans le cadre d'étapes diagnostiques ou thérapeutiques ultérieures [23]. Les analyses de laboratoire doivent être étendues en fonction du diagnostic de suspicion présumé ou de ses diagnostics différentiels et être adaptées à la problématique individuelle. En cas de sepsis ou de fièvre, il convient en outre de prélever des hémocultures avant l'initiation d'une antibiothérapie [4].

Imagerie

Afin de confirmer ou d'approfondir le diagnostic de travail, des examens d'imagerie sont fréquemment réalisés. Ils jouent un rôle central dans l'évaluation. En plus de la problématique concrète, le choix de la modalité d'imagerie optimale devrait en outre tenir compte des coûts et de la disponibilité, ainsi que d'une éventuelle exposition aux rayonnements [2].

Le point fort de la *radiographie conventionnelle de l'abdomen* réside dans la détection de niveaux hydro-aériques et d'air libre à la fois en position debout (à privilégier) et en décubitus latéral gauche. Alors que la radiographie conventionnelle de l'abdomen était autrefois l'examen standard, elle a aujourd'hui été reléguée au second plan par l'échographie et la tomodensitométrie [19, 40]. La radiographie conventionnelle de l'abdomen présente un faible intérêt diagnostique en cas d'abdomen aigu en raison du taux élevé de résultats faussement positifs et faussement négatifs [19, 41–43]. Il a en outre été montré dans de nombreuses études que la radiographie conventionnelle de l'abdomen aboutissait à un changement du diagnostic chez seulement 4–7,2% des patients avec douleurs abdominales aiguës [41, 44–46]. Une étude multicentrique prospective [19] menée chez 1 021 personnes avec abdomen aigu a montré que le diagnostic clinique ne changeait pas après la réalisation d'une radiographie conventionnelle de l'abdomen. Ainsi, la radiographie conventionnelle de l'abdomen ne présente pas d'intérêt pour le diagnostic, car la sensibilité et la spécificité de l'examen clinique seul versus examen clinique en association avec une radiographie de l'abdomen sont restées identiques [19]. Le recours à une radiographie de l'abdomen à blanc présente uniquement un intérêt chez les patients avec suspicion de perforation d'un organe creux. En cas de mise en évidence d'air libre, l'indication d'une opération peut être directement posée, sans

devoir impérativement recourir à des examens complémentaires [47].

L'*échographie abdominale* représente une modalité diagnostique plus efficace. Ses atouts résident dans l'évaluation des organes parenchymateux, du péristaltisme intestinal, de la perfusion vasculaire et des organes gynécologiques, ainsi que dans la détection de liquide libre [41, 48–50]. En particulier lorsqu'elle est réalisée par un examinateur expérimenté, elle constitue une excellente méthode pour l'évaluation diagnostique de l'abdomen aigu. Elle n'implique pas d'exposition aux rayonnements ou d'utilisation de produit de contraste [48], n'est pas invasive et peut être répétée à tout moment [19, 51–53]. Dans une étude randomisée et contrôlée dans laquelle l'échographie abdominale a été réalisée par des chirurgiens, il a pu être montré que le taux de diagnostics corrects était significativement augmenté après la réalisation de l'échographie abdominale. Par ailleurs, l'échographie est utile pour la pose de l'indication chirurgicale [51, 52]. Son inconvénient est qu'il s'agit d'un examen fortement examinateur-dépendant, avec une sensibilité comprise entre 67 et 74% et une spécificité comprise entre 81 et 88% [19, 23, 54]. Qui plus est, l'échographie peut être perturbée par certaines circonstances liées au patient (obésité, manque de coopération, présence d'air) [19].

Une méthode nettement plus objective et bien reproductible est la *tomodensitométrie* (TDM) [55]. La TDM avec injection de produit de contraste intraveineux est une modalité établie pour l'évaluation de l'abdomen aigu et elle possède une sensibilité atteignant jusqu'à 94% et une spécificité atteignant jusqu'à 77% [8, 19, 41, 56–60]. Une combinaison supplémentaire avec l'administration de produit de contraste par voie orale et rectale n'est pas utile en situation d'urgence, car cela n'augmente pas sensiblement la précision diagnostique dans la majorité des cas, mais allonge le délai jusqu'à la pose du diagnostic [48]. Il a été montré dans de nombreuses études que la TDM possédait une sensibilité et une spécificité significativement plus élevées que l'échographie dans le diagnostic de l'appendicite, de la diverticulite, de la pancréatite, de la perforation d'organes creux, de l'iléus et de l'ischémie mésentérique [49, 50, 61–65]. D'autres études ont révélé que la réalisation d'une TDM abdominale modifiait le diagnostic clinique [66, 67]. Grâce à un diagnostic précoce et correct, l'utilisation de la TDM a entraîné une nette réduction des hospitalisations et un raccourcissement de la durée d'hospitalisation [8]. En comparaison, l'échographie présente une sensibilité plus élevée que la TDM pour l'évaluation des voies biliaires [68]. Chez les patients âgés avec abdomen aigu, une présentation clinique banale n'exclut pas une cause potentiellement

fatale. La mortalité et la morbidité sont élevées dans ce groupe de patients. Ainsi, une étude conduite avec 380 patients âgés de plus de 65 ans avec abdomen aigu a rapporté que 5% des patients sont décédés des conséquences de la cause déclenchante et que 22% ont nécessité un traitement chirurgical [69]. Il ne faut dès lors pas hésiter à recourir à la TDM dans ce groupe d'âge [70].

Outre les coûts plus élevés liés à l'entretien des appareils de TDM et à la réalisation des TDM, un inconvénient évident de cette modalité d'imagerie réside dans l'exposition aux rayonnements et dans le risque vie entière potentiel de cancer radio-induit. En fonction de l'appareil et du protocole, la dose de rayonnement d'une TDM abdominale atteint jusqu'à 10 mSv. Le risque de cancer radio-induit lié à une exposition aux

rayonnements de 10 mSv ou moins est jugé extrêmement faible chez les adultes [19, 71]. Les fœtus et les enfants sont toutefois sensibles aux rayonnements. Il est estimé qu'une exposition fœtale aux rayonnements de 10 mGy augmente l'incidence des cancers durant l'enfance de 40% [72–75].

De même, l'utilisation de produits de contraste intraveineux peut être à l'origine d'une néphropathie induite par les produits de contraste (NIPC). La pathogénèse en est indéterminée, mais une combinaison de vasoconstriction, ischémie, hypoxie et action toxique directe sur les cellules tubulaires rénales est suspectée [76]. De nombreuses études ont montré que le risque de NIPC est minime si le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est supérieur à 45 ml/min/1,73 m² [76–80]. Une NIPC est généralement réversible et se manifeste dans la majorité des cas par une légère diminution du DFG, qui se normalise à nouveau en l'espace de trois à sept jours. La fonction rénale peut rester durablement perturbée dans jusqu'à 30% des cas uniquement en cas d'affection rénale sous-jacente, de diabète sucré, d'insuffisance cardiaque, d'affection vasculaire périphérique ou d'hypertension artérielle [79, 81–84]. Dans ces cas, l'indication de la TDM doit être posée strictement. Une exception concerne les patients instables avec abdomen aigu chez lesquels le diagnostic rapide de la pathologie sous-jacente prévaut sur le risque potentiel de NIPC [54].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne présente guère d'intérêt dans l'évaluation de l'abdomen aigu, car les examens prennent beaucoup de temps. De plus, les appareils d'IRM ne sont pas disponibles partout et à tout moment. L'évaluation des clichés d'IRM nécessite en outre une formation spécifique [48, 85–87].

Chez les femmes enceintes avec diagnostic incertain et échographie non concluante, il est conseillé de réaliser une IRM pour éviter les conséquences graves d'un diagnostic manqué [88, 89].

Les autres modalités d'imagerie, telles que l'endoscopie ou l'angiographie, ne sont pas établies dans le diagnostic aigu.

Un algorithme portant sur la marche à suivre diagnostique en cas d'abdomen aigu est présenté dans la figure 2.

Marche à suivre thérapeutique en cas d'abdomen aigu

Alors qu'il était généralement admis jusqu'au début du millénaire que les patients avec perforation gastro-intestinale et choc septique devaient tout d'abord être stabilisés en unité de soins intensifs puis être traités

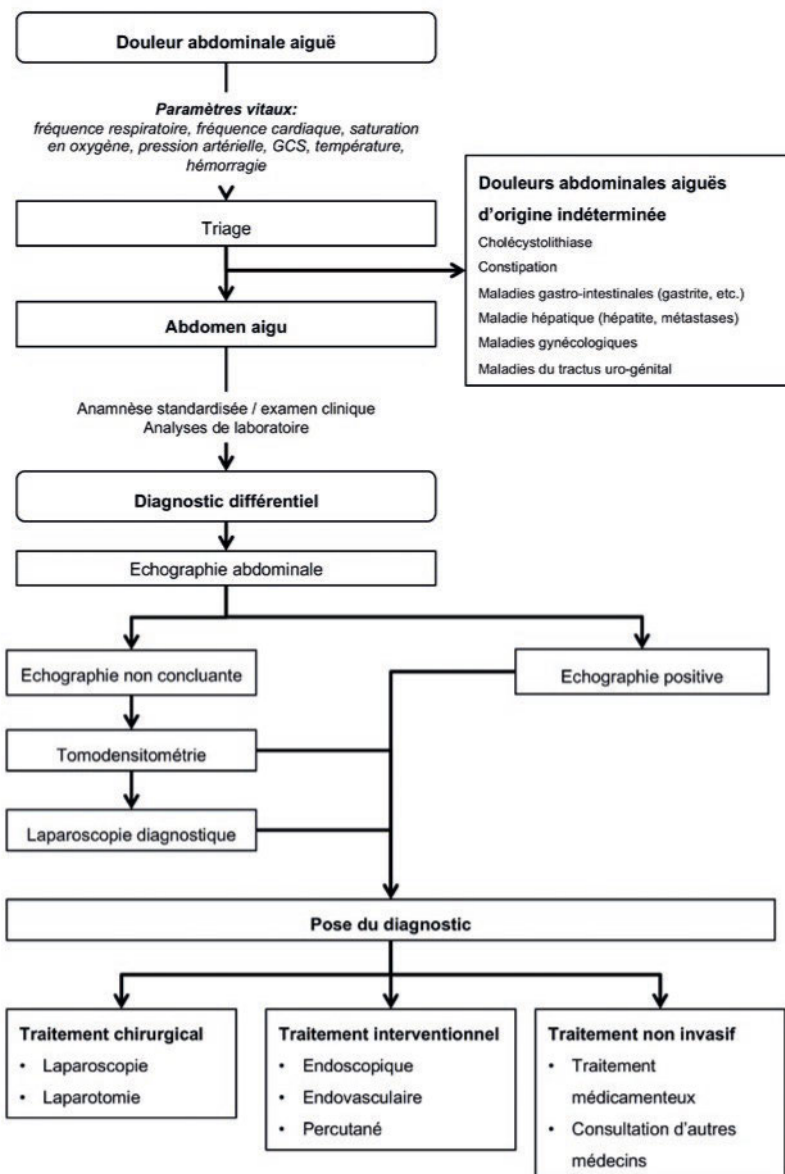


Figure 2: Algorithme relatif à la marche à suivre diagnostique en cas d'abdomen aigu, sur la base des lignes directrices internationales [54]. GCS: Glasgow Coma Scale.

chirurgicalement, une importance sans cesse croissante est aujourd'hui accordée au timing du contrôle du foyer infectieux, à la lumière des nouvelles preuves disponibles. Azuhata et al. [90] ont trouvé une corrélation stricte entre le moment d'admission à l'hôpital, la prise en charge chirurgicale et la létalité.

Pour le traitement de l'abdomen aigu, il convient de faire la distinction entre le traitement immédiatement nécessaire pour stabiliser le patient (par ex. réplétion volémique, analgésie, etc.) et le traitement causal. Le traitement causal dépend du diagnostic sous-jacent, de l'âge du patient, des comorbidités, ainsi que de la morbidité et mortalité du procédé thérapeutique en question. Il convient de déterminer si la pathologie peut être traitée chirurgicalement ou si une prise en charge conservatrice est indiquée. En cas de péritonite diffuse, un traitement chirurgical (élimination du foyer septique/contrôle des dommages), antimicrobien (prise en compte des agents pathogènes pertinents) et médical intensif (traitement du sepsis) au sens d'un modèle à trois piliers s'avère indispensable [91]. En raison des nombreuses causes d'abdomen aigu (cf. fig. 1), le traitement spécifique des différentes affections n'est pas abordé dans cet article. Seuls les principes généraux du traitement sont expliqués.

Antibiothérapie

Parmi les causes chirurgicales les plus fréquentes d'un abdomen aigu figurent des maladies qui sont associées à une infection intra-abdominale ou à une contamination bactérienne. Il est recommandé de réaliser un prélèvement en vue d'un examen bactériologique afin de déterminer le spectre d'agents pathogènes. Le moment d'initiation du traitement joue également un rôle important.

Chez les patients avec choc septique consécutif à une infection intra-abdominale, l'administration retardée d'une antibiothérapie est corrélée à une mortalité accrue [92–95]. Sur la base de ces études et des lignes directrices relatives au sepsis («Surviving Sepsis Campaign Guidelines» (SSCG) 2012) [96], l'administration d'antibiotiques en l'espace d'une heure après l'identification des symptômes de sepsis est recommandée. Toute heure supplémentaire qui s'écoule avant l'administration d'antibiotiques est associée à une augmentation de la mortalité de 7,6% [93].

Les infections intra-abdominales présentent le plus souvent un spectre d'agents pathogènes polymicrobien. Lors du choix de l'antibiotique approprié, il convient de tenir compte de la situation individuelle du patient (par ex. immunosuppression, traitement préalable), du spectre d'agents pathogènes escompté, des statistiques locales en matière d'agents pathogènes

et de résistances, du mode d'administration, de la toxicité des différentes substances, ainsi que des coûts [97]. Le spectre d'agents pathogènes provient généralement de la flore du tractus gastro-intestinal et il dépend de la pathogenèse et de la localisation de la perforation. En milieu ambulatoire, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* et les entérocoques sont les agents pathogènes les plus fréquents [98, 99]. Les espèces résistantes doivent uniquement être prises en compte dans le traitement initial chez les patients préalablement traités par antibiotiques en ambulatoire ou en cas de profil à risque [99].

Les cliniciens sont très souvent amenés à débiter une antibiothérapie empirique avant que les agents pathogènes responsables aient été mis en évidence. Pour le traitement des péritonites communautaires sans facteurs de risque (palier 1), il convient de recourir à des substances de base, telles que les céphalosporines de 2^e génération (par ex. céfuroxime, céfotaxime) ou les fluoroquinolones (par ex. ciprofloxacine), en association avec du métronidazole. Alternativement, il est également possible d'utiliser des aminopénicillines en association avec un inhibiteur de bêta-lactamase (par ex. amoxicilline/acide clavulanique) [98]. En cas de péritonites locales, une administration unique («single shot») est dans la plupart des cas suffisante. Chez les patients avec péritonite locale sans facteurs de risque spécifiques ou infections systémiques plus prononcées, un arrêt de l'antibiotique devrait être envisagé après trois jours en cas d'amélioration de l'état du patient [91]. En cas de péritonite locale avancée, une durée d'antibiothérapie de 4–5 jours n'est pas plus mauvaise qu'une durée de 8–10 jours lorsque le foyer infectieux a été correctement éliminé [100]. Une antibiothérapie de 7 à au maximum 10 jours est uniquement recommandée en cas de péritonite nosocomiale sévère et d'instabilité hémodynamique [98].

Laparoscopie diagnostique

D'après les lignes directrices de la «Society of American Gastrointestinal Surgeons», une laparoscopie diagnostique peut être envisagée lorsque toutes les mesures diagnostiques non invasives ont été épuisées et que le diagnostic reste incertain [101].

La laparoscopie diagnostique présente l'avantage d'exclure ou de confirmer rapidement le diagnostic d'une pathologie intra-abdominale aiguë sans incision abdominale majeure. Une précision diagnostique de la laparoscopie de 70–99% a été démontrée dans de nombreuses études [101–105]. En outre, la laparoscopie diagnostique a entraîné une modification de la stratégie thérapeutique dans 10–58% des cas et les patients ont été traités simultanément dans jusqu'à 83% des cas

[102–104]. Un taux de conversion de 8% est rapporté dans la littérature [106, 107].

Laparoscopie versus laparotomie

Lorsque l'affection peut être traitée chirurgicalement, il se pose la question de la voie d'abord optimale. Il faut choisir entre une intervention à ciel ouvert et une intervention laparoscopique. Dans une étude qui a comparé la précision diagnostique de la laparoscopie à celle de la laparotomie chez les patients avec abdomen aigu, une concordance diagnostique élevée des deux approches a été constatée [108].

La laparoscopie est avant tout utilisée en cas d'appendicite, de cholécystite et de péritonite hypogastrique d'origine indéterminée [109–111]. Par ailleurs, une laparoscopie diagnostique peut être utile en cas de patholo-

gies d'origine indéterminée. Il convient néanmoins de mettre en balance la souffrance et l'urgence d'une opération d'une part et les risques périopératoires d'autre part [109].

En cas d'iléus mécanique de l'intestin grêle et durant la grossesse, l'intérêt de la laparoscopie diagnostique est controversé. En raison de l'espace restreint, le risque de lésions d'organes intra-abdominaux est augmenté. Chez les femmes enceintes, un taux accru d'accouchements prématurés et d'avortements spontanés peut s'observer dans jusqu'à 6% des cas dans le cadre de la laparoscopie, avec une différence significative par rapport à l'intervention à ciel ouvert d'après une revue systématique de la littérature [112].

De même, la résection laparoscopique d'adhérences est associée à une morbidité accrue lorsqu'elle est pratiquée par des chirurgiens inexpérimentés [113].

Chez les patients ayant déjà préalablement subi une opération abdominale, il convient de mettre en balance une laparoscopie et une laparotomie. Lorsque le patient a déjà fait l'objet d'une opération ouverte préalable au niveau de la zone à opérer, une intervention laparoscopique est généralement plus difficile et délicate [113].

En fonction de l'urgence et de l'état clinique des patients, une laparotomie peut néanmoins aussi être pertinente chez les patients non préalablement opérés et son profil bénéfice-risque doit être évalué.

Responsabilité scientifique

Conformément aux dispositions en matière de certification, le Dr Kristjan Ukegijni, Saint-Gall, Suisse, est responsable du contenu scientifique de cet article.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'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.2021.08848>.

Correspondance:

Dr méd. Kristjan Ukegijni
Klinik für Allgemein-,
Viszeral-, Endokrin- und
Transplantationschirurgie,
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
[kristjan.ukegijni\[at\]kssg.ch](mailto:kristjan.ukegijni[at]kssg.ch)

L'essentiel pour la pratique

- L'abdomen aigu est un complexe de symptômes et il représente l'urgence chirurgicale la plus fréquente ainsi que le motif le plus fréquent d'hospitalisation non liée à un accident.
- Il est essentiel de déterminer si la cause constitue une indication urgente voire immédiate d'intervention chirurgicale. Par conséquent, l'examen devrait débiter par une anamnèse précise et un examen physique complet, suivis des analyses de laboratoire appropriées et d'une échographie abdominale. Si ces démarches n'aboutissent pas à un diagnostic, il convient de réaliser une tomodensitométrie avec produit de contraste intraveineux pour poser le diagnostic.
- Une laparoscopie diagnostique est uniquement conseillée lorsque la cause de l'abdomen aigu reste indéterminée malgré la réalisation d'examens d'imagerie.
- En cas de choc septique consécutif à une infection intra-abdominale, un traitement antimicrobien devrait être initié en l'espace d'une heure, faute de quoi la morbidité et la mortalité augmentent significativement.
- Une intervention laparoscopique doit être minutieusement évaluée en cas d'iléus et chez les patients préalablement opérés et elle n'est bien souvent pas recommandée.

Résumé de l'article de formation médicale continue (CME) «Dermatite atopique»

Le rôle de l'IL-13, une cytokine-clé

Prof. Dr Peter Schmid-Grendelmeier Article paru dans *Dermatologie Praxis* 2021; 31¹ et sur medizinonline.ch

La dermatite atopique fait partie des maladies de type 2 dominantes, soit des maladies dues à des interactions complexes entre génétique et environnement. Notre compréhension des mécanismes pathologiques sous-jacents s'est notablement améliorée ces dernières années, de sorte que l'emploi ciblé de médicaments gagne en importance.²

L'une des principales découvertes est le mécanisme de la réponse immunitaire de type 2 par le biais des cytokines: aux côtés des lymphocytes T auxiliaires (helper) de type 2 classiques (lymphocytes TH2), les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC-2), les mastocytes et les basophiles produisent aussi les cytokines IL-4, IL-13 et IL-5.³ L'IL-4 se lie aussi bien au récepteur de type II qu'au récepteur de type I, lequel déclenche la réponse immunitaire humorale.⁴ Dans la peau, la réponse TH2 est médiée par le récepteur de type II qui se charge de transmettre la réponse im-

munitaire dans les tissus périphériques (Fig. 1).⁵⁻⁸

Une cytokine-clé de la dermatite atopique est l'IL-13. Des études ont montré que l'IL-13 est davantage exprimée que l'IL-4 dans la peau lésée des patients atteints de dermatite atopique. Cette surproduction d'IL-13 stimule le système immunitaire à produire davantage d'éosinophiles et de lymphocytes TH2, déclenchant ainsi une inflammation au niveau tissulaire.⁷ Le niveau d'expression de l'ARNm codant pour l'IL-13 est en corrélation positive avec l'indice de gravité SCORAD (SCORing

Atopic Dermatitis).⁹⁻¹¹ Afin d'éviter ce type de lésions cutanées, il faut viser une inhibition aussi ciblée que possible des voies de signalisation moléculaires de l'IL-13.

Les inhibiteurs de kinases (JAKis) ont le potentiel d'inhiber les voies de signalisation intracellulaires en aval et montrent une efficacité étendue et rapide dans diverses maladies auto-inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique.¹² Les agents biologiques constituent une option de traitement ciblée. Un agent biologique de première génération est le dupilumab, un anti-

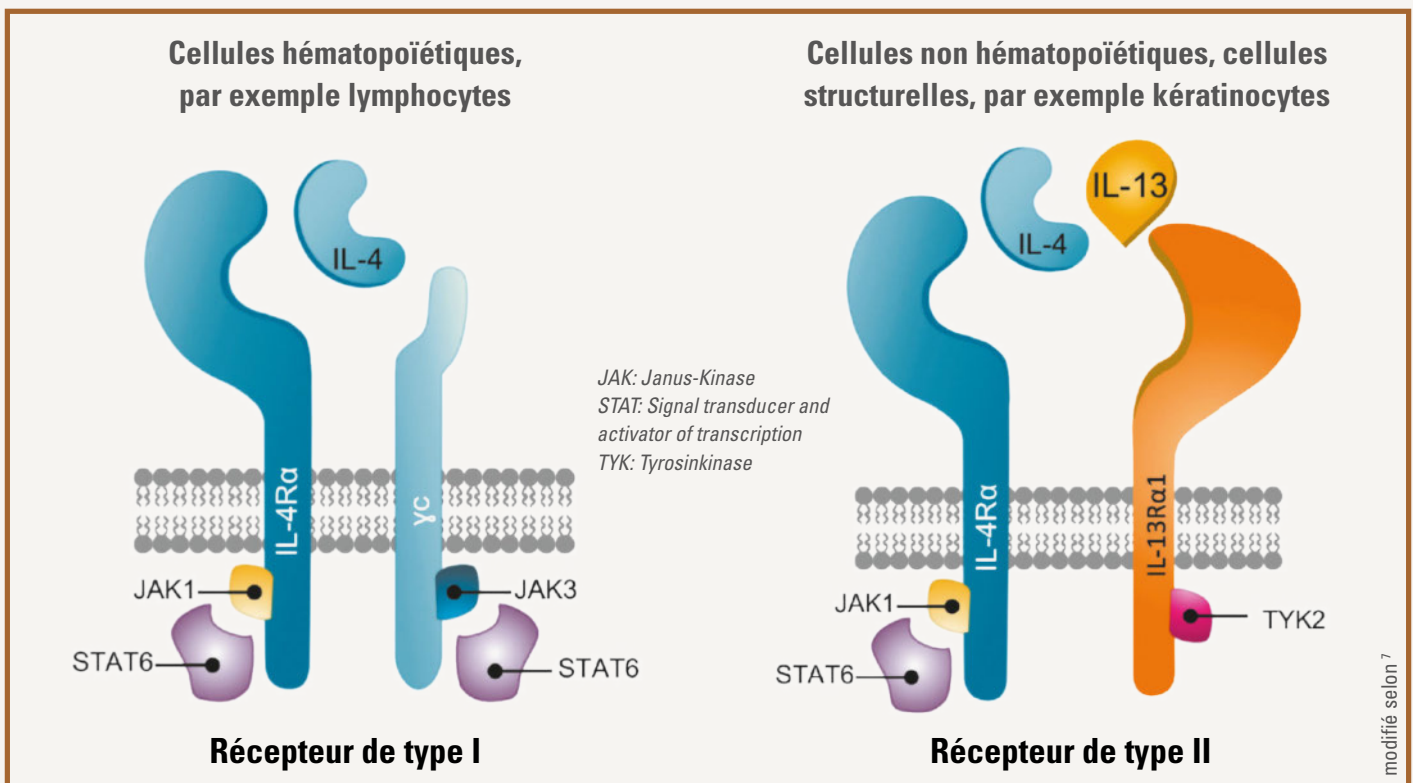


Figure 1: L'IL-4 et l'IL-13 se lient à des récepteurs spécifiques. Les récepteurs de type I (à gauche) se trouvent principalement sur les cellules hématopoïétiques telles que les lymphocytes, tandis que les récepteurs de type II (à droite) se trouvent principalement sur les cellules structurales, par exemple les kératinocytes. Les deux récepteurs partagent une sous-unité réceptrice commune, appelée chaîne IL-13Rα et peut donc activer les deux récepteurs, tandis que l'IL-13 se lie à la chaîne IL-13Rα et n'active que le récepteur de type II.^{4,5}



«L'inhibition de l'IL-13 induit un bénéfice thérapeutique élevé en cas de dermatite atopique et ne semble heureusement pas avoir d'effet défavorable sur la défense immunitaire de la peau.¹

Prof. Dr méd. Peter Schmid-Grendelmeier

corps monoclonal humain administré par voie sous-cutanée, qui se lie à la sous-unité IL-4Ra des récepteurs de types I et II. La substance inhibe ainsi la transmission du signal médiée par l'IL-4 et l'IL-13 via les récepteurs de type I et II. Autorisé en Suisse depuis 2019 pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, le dupilumab se caractérise par un bon profil d'efficacité et de tolérance.¹³ Les agents biologiques lébrikizumab et tralokinumab, qui se lient de manière sélective à la cytokine IL-13, enregistrent de leur côté de premiers succès.¹⁴ Tandis que le lébrikizumab empêche l'hétérodimérisation du complexe de récepteurs de type II, le tralokinumab se limite lui à neutraliser l'IL-13 libre et inhibe ainsi son effet de signal. Les études portant sur la dermatite atopique ont mis en évidence pour ces deux substances une bonne efficacité ainsi qu'un profil de sécurité favorable.^{7,15-18}

En résumé, on retiendra que la dermatite atopique est directement contrôlée par l'IL-13. Une médecine de précision visant à maîtriser la dermatite atopique a donc pour objectif d'inhiber de manière ciblée cette voie de signalisation afin d'influencer de

manière sélective et spécifique, par exemple au moyen d'inhibiteurs de l'IL-13, les mécanismes pathologiques sous-jacents.

Bibliographie

- Schmid-Grendelmeier, Dermatologie Praxis 2021; 31(4) und medizinonline.ch.
- Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, European Academy of Allergy, Clinical Immunology Atopic Dermatitis Guideline group, et al.: European Academy of Allergy, Clinical Immunology Atopic Dermatitis Guideline group. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2021;76:1053-1076.
- Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al.: Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016;15: 35-50.
- Mueller TD, Zhang JL, Sebald W, Duschl A: Structure, binding, and antagonists in the IL-4/IL-13 receptor system. Biochim Biophys Acta. 2002;1592(3): 237-250.
- McCormick SM, Heller NM: Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. Cytokine. 2015; 75: 38-50.
- Leung DY, Bieber T: Atopic dermatitis. Lancet 2003; 361: 151-160. [PubMed: 12531593]
- Bieber T: Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. Review. Allergy 2020; 75: 54-62.
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S: Atopic dermatitis. Lancet. 2020; 396: 345-360.
- Tsoi J, Rodriguez E, Sarkar MK, et al.: Atopic dermatitis is an IL-13 dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. J Invest Dermatol 2019;139: 1480-1489.

- Szegedi K, Lutter R, et al.: Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. J EADV 2015; 29: 2136-2144.
- Ungar B, Garcet S, Gonzalez J, et al.: An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease. J Invest Dermatol 2017; 137: 603-613.
- Mobasher P, Heydari Seradj M, Raffi J, et al.: Oral small molecules for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. J Dermatolog Treat. 2018; 201: 1-8.
- Fachinformation Dupixent® (Dupilumab). www.swissmedicinfo.ch
- Gonçalves F, Freitas E, Torres T: Selective IL-13 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. Drugs Context. 2021;10: 1-7.
- Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al.: Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 2020 Apr 1; 156(4): 411-420.
- Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, et al.: Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 135-141.
- Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al.: Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). Br J Dermatol 2021; 184: 437-449.
- Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al.: Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. Br J Dermatol 2021; 184: 450-463.

Scannez le code QR
ci-dessous pour accéder
à l'article original du Prof. Dr méd.
Peter Schmid-Grendelmeier



D'autres aspects intéressants de cette
cytokine-clé sont expliqués dans nos podcasts.

Code QR pour accéder aux podcasts.

CODE: 2021leo



Toutes les études et références sont disponibles sur demande auprès de LEO Pharmaceutical (adresse postale ci-dessous).

Responsable du contenu de cet article
LEO Pharmaceutical Products Sarath Ltd.,
Eichwatt 5, 8105 Regensdorf, Tel. 043 343 75 75



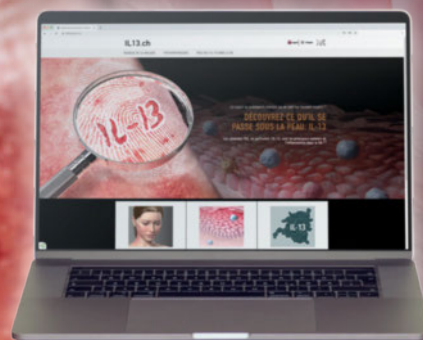
LES FACTEURS DE LA DERMATITE ATOPIQUE
NE SONT PAS TOUJOURS VISIBLES...^{1,2}

PRINCIPAL SUSPECT SUR LA PEAU RECHERCHÉ²



Découvrez ce qui
se passe sous la peau:

il13.ch



MOT DE PASSE: Skin
(veuillez respecter la majuscule)

¹ Suárez-Fariñas M, Tintle S, Shemer A, et al. Non-lesional atopic dermatitis (AD) skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(4):954-964.e1-4. ² Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y, Uehara M. Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. 2004;295(11):459-464.

Une problématique complexe

Prise en charge des adénomes hypophysaires

Dr méd. Georgios E. Papadakis^a, Dr méd. Laura Marino^a, Dr méd. Nathalie Rouiller^b, Prof. Dr méd. Nelly Pitteloud^a

^a Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; ^b Endocrinologue-diabétologue, Hôpital de Nyon, Groupement Hospitalier de l'Ouest Lémanique, Nyon

Parmi les glandes endocriniennes, l'hypophyse se distingue par sa sécrétion multi-hormonale et sa localisation à proximité des voies optiques et des nerfs crâniens. Il n'est dès lors pas surprenant que les adénomes hypophysaires, bien que bénins dans la grande majorité, constituent une problématique complexe pour les médecins impliqués dans leur prise en charge.

Introduction

Les adénomes hypophysaires sont les tumeurs sellaires les plus fréquentes chez les adultes, émergeant de la prolifération clonale des cellules de l'hypophyse antérieure. Des données récentes à l'échelle nationale en Irlande montrent une prévalence en augmentation (115 cas pour 100 000), par rapport à une étude plus ancienne sur l'agglomération fribourgeoise, montrant une prévalence d'environ 80 cas pour 100 000. Récemment, certaines sociétés scientifiques ont suggéré le remplacement du terme adénome par la nomenclature «tumeur neuroendocrine pituitaire» («pituitary neuro-endocrine tumor» [PitNET] en anglais), arguant qu'une proportion substantielle de ces tumeurs sont localement invasives, empêchant une approche curative. En revanche, plusieurs experts endocrinologues ont souligné la connotation négative associée au terme «tumeur» grevée d'un impact psychologique non négligeable sur les patients, dont la grande majorité présentent une maladie curable.

Les adénomes hypophysaires sont classifiés (i) selon leur taille en micro- (<1 cm de diamètre de grand axe) et macroadénomes; et (ii) selon la présence d'une hormone cliniquement et/ou biochimiquement détectable, soit des adénomes décrits comme fonctionnels (ou sécrétants) et non-fonctionnels (ou non-sécrétants). Parmi les adénomes fonctionnels, citons les adénomes à cellules lactotropes (prolactinomes), les adénomes à cellules somatotropes sécrétant l'hormone de croissance (acromégalie), les adénomes à cellules corticotropes sécrétant l'ACTH («adrenocorticotropique hormone»; maladie de Cushing) et les adénomes à cellules thyrotropes (également appelés TSH-omes). Il

convient de préciser que, malgré une expression hormonale de LH («luteinizing hormone») et FSH («follicle-stimulating hormone») détectée à l'examen immunohistochimique, la grande majorité des adénomes gonadotropes ne sont pas responsables d'une sécrétion hormonale rélevante cliniquement et se manifestent donc comme des tumeurs non-fonctionnelles. Récemment, l'identification de facteurs de transcription spécifiques a permis d'affiner la classification des adénomes en déterminant trois lignées principales: PIT1 («pituitary-specific positive transcription factor 1»; lactotrope, somatotrope, thyrotrope), Tpit («T-box transcription factor»; corticotrope) and SF1 («steroidogenic factor-1»; gonadotrope).

Présentation et bilan initial

La présentation initiale dépend du type d'adénome et de sa taille. Outre les diagnostics fortuits, les microadénomes sont principalement découverts en présence d'une sécrétion hormonale associée. Une liste détaillée des symptômes associés aux adénomes fonctionnels ainsi que l'exploration diagnostique à effectuer sont exposées dans le tableau 1. Les tumeurs non-sécrétantes sont quant à elles plutôt diagnostiquées au stade du macroadénome, provoquant des céphalées et/ou des troubles visuels. L'atteinte visuelle classique est une hémianopsie bitemporale due à une compression médiane du chiasma optique. Les atteintes oculomotrices secondaires à la compression des nerfs crâniens III, IV, VI et les branches 1 et 2 du nerf V dans le(s) sinus caverneux sont plus rares. Les macroadénomes peuvent également se manifester par le déficit d'une ou de plusieurs hormones antéhypophysaires (hypo-



Georgios E. Papadakis

pituitarisme) dû à la compression des cellules pituitaires par la tumeur. La présence d'un diabète insipide en-dehors du contexte post-opératoire est très rare et doit inciter à considérer des diagnostics alternatifs (p.ex. craniopharyngiome, métastases). Finalement, environ 10% des patients présentant un macroadénome sont diagnostiqués lors d'un saignement et/ou infarctus tumoral, également appelé «apoplexie». La symptomatologie est alors aiguë sous forme de céphalées explosives, de troubles de l'oculomotricité, de baisse de l'acuité visuelle, ou enfin, dans les cas les plus sévères, de troubles de l'état de conscience. En résumé, l'évaluation d'une masse sellaire doit comprendre a) une IRM hypothalamo-hypophysaire avec injection de gadolinium qui permettra de consolider le diagnostic et d'évaluer l'invasion des structures avoisinantes; b) une évaluation neuro-ophtalmologique comprenant l'analyse des champs visuels et la mesure

de l'acuité visuelle, complétée par une tomographie de cohérence optique dans les cas douteux ou lorsque la collaboration du patient est suboptimale (p.ex. troubles cognitifs); c) la recherche d'une hypersécrétion hormonale (tab. 1) et d) le dépistage d'un hypopituitarisme surtout en présence d'un macroadénome et/ou d'une suspicion clinique avérée.

Particularités des adénomes sécrétants

Les *adénomes à prolactine* constituent le sous-type le plus prévalent. Une élévation de la prolactine >200–300 µg/l est pathognomonique d'un prolactinome avec une bonne corrélation entre le taux de prolactine et la taille de l'adénome. Lorsque l'hyperprolactinémie est plus discrète (<150–200 µg/l), il est impératif d'exclure des causes alternatives (notamment une grossesse ou la prise des médicaments tels que les neuroleptiques,

Tableau 1: Présentation clinique des adénomes fonctionnels et bilan étiologique indiqué. Les fréquences de prévalence relative sont adaptés par [7].

	Prolactinomes	Adénomes somatotropes	Adénomes corticotropes	Adénomes thyroïdiques	Adénomes gonadotropes
Sécrétion hormonale	Prolactine (PRL)	Hormone de croissance (GH)	Corticotrophine (ACTH)	Thyrotrophine (TSH)	«Follicle-stimulating hormone» (FSH), «lutéinizing hormone» (LH) ou sous-unités
Prévalence relative (%)	30–60	8–15	2–6	<1	<1
Phénotype clinique	<i>Hyperprolactinémie</i> – ♂: hypogonadisme, dysfonction érectile, infertilité, galactorrhée – ♀: oligo-aménorrhée, galactorrhée, infertilité, ostéopénie – ♂ and ♀: syndrome compressif	<i>Acromégalie</i> – Début insidieux – Syndrome dysmorphique (faciès typique, élargissement mains et pieds, macroglossie) – Gigantisme (lorsque survenue avant la puberté) – Épaississement de la peau – Paresthésies, hyperhidrose – Arthropathie hypertrophique – Céphalées – Comorbidités associées (p.ex. syndrome d'apnées obstructives du sommeil, hypertension artérielle, polypes coliques)	<i>Maladie de Cushing</i> – Obésité facio-tronculaire, bosse de bison – Faciès lunaire (visage rond, pléthore, érythrothrose) – Amyotrophie proximale – Ecchymoses, peau fine – Vergetures pourpres, larges – ♀: cycles irréguliers, hirsutisme, acné – Comorbidités associées (hypertension artérielle, diabète, fractures)	<i>Hyperthyroïdie</i> – Palpitations, tremblement, intolérance au chaud – Goitre diffus – Galactorrhée – Syndrome compressif – Hypopituitarisme	<i>Hypergonadisme</i> – Très rare, la vaste majorité des adénomes gonadotropes sont non-fonctionnels – ♀: hyperstimulation ovarienne, saignements utérins – ♂: macroorchidie, puberté précoce
Test de dépistage	Prolactine	«Insulin-like growth factor 1» (IGF-1) (normes ajustés pour l'âge)	Cortisol libre urinaire 24 h Cortisol salivaire minuit Freinage Dexaméthasone	TSH, T4 libre, T3 libre	FSH, LH, sous-unité alpha ♀: estradiol ♂: testostérone
Bilan additionnel	– Si PRL <200 µg/l, exclure causes alternatives (effet tige, médicaments) – Si PRL <200 µg/l en présence d'un macroadénome, exclure une sous-estimation par un effet crochet («hook effect») – Exclure co-sécrétion de GH (dosage IGF-1) – Dépistage hypopituitarisme	– Hyperglycémie orale provoqué 75 g pour évaluer le nadir d'hormone de croissance – PRL (co-sécrétion) – Dépistage comorbidités associées à l'acromégalie – Dépistage hypopituitarisme	– ACTH – Cathétérisme sinus pétreux (image douteuse à l'IRM) – Dépistage comorbidités associées à l'hypercorticisme (+ risque thromboembolique et infectieux) – Dépistage hypopituitarisme	– Exclure résistance aux hormones thyroïdiennes (bilans pré-alables, «sex hormone-binding globulin» [SHBG], test «thyrotrophine-releasing hormone» [TRH], freinage à la T3 +/- génétique) – PRL, IGF-1 (co-sécrétion) – Dépistage hypopituitarisme	– Ultrason pelvien ou testiculaire – Dépistage hypopituitarisme

les antiémétiques et certains antidépresseurs) et de revoir attentivement les clichés de l'IRM afin de différencier un microprolactinome d'un processus sellaire comprimant la tige pituitaire. Dans ce cas de figure, l'hyperprolactinémie est générée par l'interruption de l'inhibition induite par la dopamine provenant de l'hypothalamus (mécanisme nommé «effet tige»).

Les *adénomes sécrétant l'hormone de croissance* sont surtout des macroadénomes au vu d'un diagnostic généralement tardif (délai moyen de huit à dix ans par rapport au début anamnestique des symptômes). Hormis les changements dysmorphiques, l'excès d'hormone de croissance peut engendrer de multiples comorbidités spécifiques (tab. 1).

Les *adénomes sécrétant ACTH (ou adénomes corticotropes)* donnent lieu à un hypercorticisme ACTH-dépendant appelé «maladie de Cushing». Ces adénomes sont classiquement des microadénomes avec une prédominance chez les femmes (85%). Le tableau clinique est celui d'un syndrome de Cushing, dont le spectre de gravité est large. Contrairement aux autres types d'adénomes, le processus diagnostique peut s'avérer complexe [1], l'adénome n'étant pas visible à l'IRM dans environ 40% des cas (tab. 1).

Prise en charge thérapeutique

Les options thérapeutiques comprennent la résection chirurgicale, les traitements médicamenteux et la radiothérapie. La combinaison ou l'utilisation séquentielle des différentes approches peut s'avérer nécessaire. En cas d'adénome non fonctionnel asymptomatique se situant à distance du chiasma optique, une surveillance simple peut être proposée après discussion avec le patient. Une revue récente de 14 séries publiées ayant suivi 648 incidentalomes pendant 1–8 ans a détecté une majoration de taille dans seulement 10% des microadénomes et 23% des macroadénomes [2].

Les *prolactinomes* sont les seuls adénomes pour lesquels une approche médicamenteuse par des agonistes dopaminergiques est proposée en première ligne. Cette approche est nécessaire pour les macroprolactinomes, les microprolactinomes se manifestant avec une galactorrhée ainsi que chez les patientes avec désir de fertilité. Les femmes présentant des cycles irréguliers sur un microprolactinome peuvent être traités uniquement par une pilule oestro-progestative (contraception orale). Un traitement de microprolactinomes n'est pas nécessaire chez les femmes ménopausées, l'hyperprolactinémie n'ayant pas d'effet toxique en dehors de l'inhibition de l'axe gonadotrope. Le cabergoline est l'agoniste dopaminergique de choix au vu de sa longue demi-vie (administration uni- ou bi-

hebdomadaire), son efficacité élevée et sa tolérance globalement acceptable. Les effets secondaires classiques de la cabergoline comprennent les nausées et les vertiges. Une aggravation des troubles maniaque-dépressifs est rarement décrite, raison pour laquelle une utilisation prudente est recommandée chez les patients avec des comorbidités psychiatriques. Les doses de cabergoline pour la prise en charge des prolactinomes étant largement inférieures à celles utilisées dans la maladie de Parkinson, il n'y a pas de risque accru de valvulopathie cliniquement évidente. Cependant, une incidence augmentée d'insuffisance tricuspide asymptotique a été rapportée [3], raison pour laquelle un suivi par échographie cardiaque est souhaitable en cas de doses de cabergoline >2 mg par semaine au long cours. Récemment, plusieurs cas d'apparition des comportements impulsifs (hypersexualité, addiction aux jeux d'argent et/ou aux achats compulsifs) sous cabergoline ont été rapportés. Après 2 ans de traitement, une réponse favorable est évoquée en cas de normalisation de la prolactine sous une faible dose de cabergoline et la disparition ou diminution de plus de 50% du volume tumoral à l'IRM. Si ces conditions sont remplies, un arrêt de la cabergoline peut être tenté, avec un taux de récurrence à 2 ans qui s'élève à 30% [3]. Certains patients présentant des macroprolactinomes peuvent nécessiter des doses élevées de cabergoline (>2 mg par semaine) au long cours. De plus, environ 15% des patients présentent une résistance ou une intolérance majeure aux agonistes dopaminergiques, nécessitent un recours à la chirurgie. Il faut noter que certains centres préconisent la chirurgie transphénoïdale pour la prise en charge des microprolactinomes en première ligne. Une haute efficacité de cette approche a été témoignée dans une revue de 31 séries incluant au total 1224 patients avec microprolactinomes opérés d'emblée [4]. La morbidité post-opératoire était basse mais dépendait largement de l'expérience du chirurgien.

Une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque pour le maintien de l'agoniste dopaminergique en cas de grossesse est nécessaire, compte tenu du risque d'élargissement des prolactinomes. Le cabergoline est typiquement mis en suspend en cas de microprolactinome ou de distance suffisante entre un macroprolactinome et le chiasma optique. En revanche, en présence d'un macroprolactinome à proximité du chiasma optique, la décision de maintenir la cabergoline ou d'effectuer un relais pour la bromocriptine (plus de données de sécurité durant la grossesse) sera prise sur une base multidisciplinaire et avec une surveillance rapprochée (clinique et neuro-ophtalmique) 1 fois par trimestre ou de manière plus rapprochée dans des cas particuliers.

La chirurgie par abord transsphénoïdal est le traitement de première ligne pour tout adénome symptomatique, sauf pour la plupart des prolactinomes, comme discuté ci-dessus. L'opération sera faite en urgence (après couverture par de l'hydrocortisone à doses de stress) en cas d'apoplexie sévère avec instabilité hémodynamique, troubles de l'état de conscience ou encore une baisse de l'acuité visuelle. Une large série rétrospective incluant 555 patients opérés par approche endonasale entre 2002 et 2011 a rapporté un taux de résection complète de l'ordre de 65% chez les patients avec macroadénomes non-fonctionnels [5]. Dans la même cohorte, une résolution de l'hypersécrétion hormonale a été constatée chez 82,5% des adénomes corticotropes, 65,3% des adénomes somatotropes et 54,7% des prolactinomes. Le risque d'un nouveau déficit antéhypophysaire en post-opératoire est d'environ 5–10%, avec une incidence plus élevée chez les patients opérés pour une maladie de Cushing. Parmi les déficits hormonaux, le plus redouté est le diabète insipide résultant d'une lésion au niveau de la tige pituitaire. Ce dernier est le plus souvent transitoire, un diabète insipide permanent étant une complication post opératoire rare (environ 2%). Les autres complications de la chirurgie (fuite de LCR, méningite) sont aussi très rares si l'intervention est réalisée dans un centre avec une grande expertise chirurgicale. Le risque de récurrence est augmenté en présence de caractéristiques invasives de l'adénome à l'IRM et/ou de marqueurs de prolifération à l'examen histopathologique (p.ex. Ki-67 >3%) [6]. La classification de l'OMS en 2017 suggère que les prolactinomes chez les hommes, les adénomes corticotropes silencieux ainsi que certains sous-types histologiques (somatotropes faiblement granuleux, corticotropes à cellules de Crooke, silencieux plurihormonaux PIT1+) présentent un plus haut risque de récurrence.

En dehors des prolactinomes, des *traitements médicaux* peuvent être implémentés comme thérapie adjuvante suite à une résection incomplète. Une préparation préopératoire est indiquée en cas de maladie de Cushing sévère ou d'acromégalie avec hypertrophie majeure des tissus mous. Bien que ces traitements présentent une certaine efficacité sans générer un hypopituitarisme, la nécessité de les poursuivre à vie et leur coût élevé sont des désavantages importants [7]. La liste des traitements disponibles en Suisse ainsi que leurs effets secondaires principaux sont détaillés dans le tableau 2.

L'irradiation à visée thérapeutique des adénomes hypophysaires peut prendre la forme d'une radiothérapie fractionnée ou d'une radiochirurgie stéréotaxique (p.ex. gamma-knife) qui administre une dose unique élevée de rayons sur une structure ciblée via un sys-

tème de localisation très précis. Le choix entre les deux techniques dépend de la taille de la lésion et de la distance entre cette dernière et les voies optiques. L'efficacité sur les adénomes sécrétants est tardive et un traitement médical doit être maintenu pendant les premiers mois voire années après la radiothérapie. Concernant les adénomes non sécrétants, la radiochirurgie adjuvante peut être une alternative à une deuxième chirurgie en cas de résidu tumoral en augmentation ou à haut risque de progression. Dans ce contexte, l'efficacité du contrôle tumoral est très élevée (85–90%). Un hypopituitarisme survient dans environ 20–30% à 5 ans de traitement et un suivi de la fonction hypophysaire au long cours est indispensable. Une augmentation de la mortalité liée à des événements cérébro-vasculaires a été reportée chez les patients acromégales traités par radiothérapie conventionnelle. Néanmoins, des séries plus récentes ont mis en doute le rôle causal de la radiothérapie dans cette surmortalité.

Les adénomes agressifs

Les carcinomes pituitaires, définis par la présence de métastases cranio-spinales ou à distance, sont exceptionnels (0,2% des tumeurs hypophysaires). Les adénomes hypophysaires décrits comme «agressifs» sont quant à eux moins rares. Parmi ces derniers, nous retrouvons les tumeurs radiologiquement invasives et rapidement progressives ou encore les tumeurs avec croissance locorégionale malgré l'implémentation des traitements classiques [8]. Dans ce contexte, une chimiothérapie par temozolomide a freiné la progression tumorale chez 40–50% des patients.

Les considérations génétiques

Seul une minorité des adénomes hypophysaires surviennent en lien avec des syndromes héréditaires, les plus fréquents étant les adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA en anglais) et le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple type 1 (MEN1 en anglais). La constellation de ces entités ainsi que d'autres syndromes incluant des adénomes hypophysaires sont illustrées dans le tableau S1 joint à l'article en ligne. Lors de l'exploration génétique des patients porteurs d'adénomes sporadiques, des mutations germinales de gènes impliqués dans des formes familiales sont parfois détectées. Parmi les plus fréquemment observés, on retrouve les mutations du gène *AIP*, dont la prévalence globale est d'environ 4%, s'élevant à 8–20% quand l'analyse est restreinte aux jeunes adultes, aux porteurs de macroadénomes soma-

Tableau 2: Traitements médicamenteux disponibles en Suisse pour la prise en charge des adénomes pituitaires.

	Mécanisme	Posologie	Efficacité	Effets secondaires	Commentaires
Prolactinomes:					
Cabergoline (Dostinex®, Cabaser®)	Agoniste dopaminergique	– Voie orale, 1–2×/semaine – Initiale 0,25–1 mg/semaine – Doses >3 mg/semaine déconseillées au long cours (valvulopathie)	– Normalisation PRL et rétrécissement tumoral • 90% microadénomes • 65% macroadénomes – (♀ > ♂)	– Nausées, hypotension orthostatique, céphalées – Dépression – Troubles du contrôle des impulsions	Risque valvulopathie minime (ultrason cardiaque à considérer si posologie >2 mg/semaine)
Bromocriptine (Parlodel®)	Agoniste dopaminergique	– Voie orale, 2–3×/jour – Initiale 1,25 mg/jour; max. 5–10 mg/jour	Normalisation PRL 59% vs 83% avec cabergoline sur une étude comparative	Idem que cabergoline (risque plus élevé de nausées)	– Idem que cabergoline – Sécurité attestée durant la grossesse
Quinagolide (Norprolac®)	Agoniste dopaminergique	– Voie orale, 1×/jour – Initiale 25–75 µg/jour; max. 300 µg/jour	Efficacité similaire à la cabergoline; CAVE: Moins de données	Idem que cabergoline	Pas de risque de valvulopathie (n'est pas dérivé de l'ergot)
Acromégalie:					
Octréotide (Sandostatine LAR®) ou Lanréotide (Somatuline Autogel®)	Analogues de somatostatine (récepteurs SST2 principalement)	– Voie intramusculaire (glutéale) – 1×/mois – Initiale 20 mg; max. 40 mg – Voie sous-cutanée profonde – 1×/mois – Initiale 60 mg; max. 120 mg	– Efficacité similaire pour les deux analogues – 40–75% normalisation d'IGF-1 – 30–40% réduction de la taille d'adénome	– Nausées, inconfort abdominal, diarrhées (souvent transitoire) – Lithiase vésiculaire – Bradycardie (légère) – ↓ sécrétion d'insuline (sans impact sur glucose) – Hypothyroïdie centrale	– Traitements médicaux de première ligne en cas d'échec de chirurgie ou en attendant efficacité de radiochirurgie – Réponse positive renforcée: hypersignal T2 (IRM), adénomes densément granulés – Pour Lanréotide: possibilité d'auto-injection
Cabergoline (Dostinex®, Cabaser®)	Agoniste dopaminergique	Cf. prolactinome (fréquemment besoin 1–2 mg/semaine)	Normalisation IGF-1 dans 30% des cas (surtout pour acromégalie modérée)	Cf. prolactinome	Possible effet synergique en combinaison avec analogues de somatostatine
Pasiréotide (Signifor®)	Analogues de somatostatine (récepteurs SST5 principalement)	– Voie intramusculaire (fessier) – 1×/mois – Initiale 40 mg; max. 60 mg	Efficacité plus haute que octréotide (normalisation IGF-1 39% vs 24% sur une étude comparative)	– Hyperglycémie fréquente (50–60%) – Troubles gastro-intestinaux – Lithiase vésiculaire	– Traitement médical de deuxième ligne en cas d'échec d'octréotide/lanréotide – Efficacité ↑ en cas de surexpression des récepteurs SST5 par l'adénome
Pegvisomant (Somavert®)	Antagoniste du récepteur de la GH	– Voie sous-cutanée, 1×/jour (alternative: 1 jour sur 2) – Charge 80 mg puis 10 mg/jour; max. 20 mg/jour (off-label, 30–50 mg/jour)	Efficacité haute avec normalisation IGF-1 chez 54%, 81% et 89% aux doses de 10, 15 et 20 mg par jour	– élévation des tests hépatiques dose-dépendante (>3× la norme chez 2–3%) – Lipodystrophie (sites d'injection)	– Traitement de deuxième ligne, coût élevé (3000 CHF /mois) – Suivi taux d'IGF-1 (pas GH) – Surveillance IRM pour risque de croissance de l'adénome
Maladie de Cushing					
<i>Traitements à visée surrénalienne</i>					
Metyrapone (Metopirone®)	Inhibiteur de stéroïdogénèse (11β hydroxylase)	– Voie orale, 3–4×/jour – Initiale 500–1000 mg/jour; max. 6 g/jour	– 40–50% normalisation du CLU (contrôle satisfaisant chez 75% sous traitement au long cours) – Délai d'action très rapide	– Troubles gastro-intestinaux – ♀: Hyperandrogénie – Hypertension artérielle et hypokaliémie (accumulation du desoxycorticostérone)	– Insuffisance surrénalienne (évaluer «block and replace») – Risque de surestimation du dosage de cortisol par certaines immunoessais (réaction croisée avec hauts niveaux de 11 desoxycortisol)
Ketoconazole (Nizoral®) Pas commercialisé en CH (sur commande depuis la France)	Inhibiteur de stéroïdogénèse (multiples sites d'action)	– Voie orale, 2–3×/jour – Initiale 400 mg/jour; max. 1200 mg/jour	50% normalisation + 25% amélioration significative (baisse d'au moins 50%) du CLU	– Nausées, céphalées, sédation – Hépatotoxicité (réversible après l'arrêt du médicament) – ♂: ↓ libido, impuissance, gynécomastie	– Surveillance régulière des tests hépatiques – Risque d'interactions médicamenteuses (inhibiteur puissant du CYP3A4)
Mitotane (Lysodren®)	Adrénolytique	– Voie orale, 2–3×/jour – Initiale 500 mg/jour; max. 2–3 g/jour – Après la résolution de l'hypercortisolisme, dose d'entretien 500–2000 mg/jour	– Haute efficacité, contrôle du Cushing ≈ 80% – CAVE: données de 1980 – Risque de récurrence tardive à l'arrêt du traitement	– Nausées, vomissements, anorexie, fatigue, sédation, léthargie, ataxie, vertiges – Gynécomastie, hypogonadisme – Insuffisance surrénalienne avec besoins accrus en hydrocortisone – Augmentation des protéines porteuses (CBG, SHBG) – Hypothyroïdie centrale	– Rarement utilisée pour une maladie de Cushing (début d'action très lent, effets secondaires sévères) – Très longue demi-vie (stockage dans tissu adipeux) – Pas de suivi de mitotanémie – Risque accru d'interactions médicamenteuses (inducteur puissant du CYP3A4)
<i>Traitements à visée pituitaire</i>					
Cabergoline (Dostinex®, Cabaser®)	Agoniste dopaminergique	Cf. prolactinome mais besoin des doses plus élevées	20–30%, normalisation du CLU, dose moyenne de cabergoline ≈ 2 mg/semaine	Cf. prolactinome	Risque d'échappement lors du suivi au long cours
Pasiréotide (Signifor®)	Analogues de somatostatine (récepteurs SST5)	– Voie intramusculaire (fessier) – 1×/4 semaines – Initiale 10 mg; max. 40 mg	40% normalisation du CLU, données disponibles pour suivi à 3 ans	– Hyperglycémie très fréquente; diabète chez 90% à l'étude d'extension – Troubles gastro-intestinaux – Lithiase vésiculaire	Disponibilité d'une forme sous-cutanée de courte durée d'action (1×/jour)

CBG: «cortisol binding globulin»; CLU: cortisol libre urinaire de 24 h; PRL: prolactine; GH: «growth hormone»; LCR: liquide céphalo-rachidien; SHBG: «sex hormone binding globulin».

totropes ou somatolactotropes ainsi qu'aux enfants avec gigantisme [9]. Viennent ensuite les mutations germinales du *MEN1*, retrouvées avec une prévalence de 0,6–2,6% selon la population étudiée. Plus récemment, des mutations germinales dans 2 autres gènes ont été trouvées, le *GPR101* (acromégalie) et le *CDH23* (adénomes de type varié). En résumé, nous préconisons une exploration génétique a) chez les patients diagnostiqués avec un adénome hypophysaire avant l'âge de 30 ans; b) en présence d'une anamnèse familiale positive; c) en présence de manifestations cliniques faisant suspecter une atteinte syndromique.

tionnelle sur les tumeurs pituitaires se focalise sur l'application de nouveaux outils moléculaires (p.ex. séquençage de cellule unique) afin d'atteindre un phénotypage extensif de ces tumeurs, d'offrir une prise en charge personnalisée et de démasquer des nouvelles cibles thérapeutiques. En parallèle, plusieurs études cliniques sur de nouveaux agents thérapeutiques (p. ex. acide rétinolique pour la maladie de Cushing) sont en cours.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1451–9.
- 2 Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018;21(2):162–7.
- 3 Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick J, Steeds RP, Drake WM. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with Cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Sep 11.
- 4 Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, Ahmed SK, Karavitaki N. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):R89–96.
- 5 Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary*. 2014;17(4):307–19.
- 6 Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, et al. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3368–74.
- 7 Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020;382(10):937–50.
- 8 Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1–G24.
- 9 Lecoq AL, Kamenicky P, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas--what to screen for? *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(1):43–54.

L'annexe est disponible en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08855>.

Correspondance:

Dr méd.
Georgios E. Papadakis
Service d'endocrinologie,
diabétologie et métabolisme
Avenue de la Sallaz 8-10
CH-1011 Lausanne
[georgios.papadakis\[at\]
chuv.ch](mailto:georgios.papadakis[at]chuv.ch)

Perspectives

Bien que les stratégies thérapeutiques à disposition soient efficaces dans la majorité des cas, une proportion non négligeable de patients ne pourra pas être entièrement guérie. Actuellement, la recherche transla-

L'essentiel pour la pratique

- La prise en charge des adénomes hypophysaires vise le contrôle volumétrique de la tumeur et la correction d'une éventuelle hypersécrétion hormonale.
- Les prolactinomes se distinguent des autres adénomes hypophysaires par un traitement médicamenteux en première ligne (agonistes dopaminergiques).
- Une collaboration multidisciplinaire (endocrinologue, neurochirurgien, ophtalmologue, pathologue) est primordiale à la fois pour l'évaluation initiale et le suivi des patients.
- Un suivi plus rapproché associé à une approche souvent multimodale s'avèrent nécessaires dans les cas de maladie résiduelle après la première chirurgie, ainsi que face à des tumeurs prolifératives, invasives ou rapidement évolutives.

Iberogast®: efficace et bien toléré en cas de troubles gastro-intestinaux fonctionnels¹

Nouvel article de revue²: les experts citent Iberogast® comme un exemple positif

En cas de maladies fonctionnelles de l'estomac et de l'intestin, comme la **dyspepsie** et le **syndrome du côlon irritable**, les médicaments de phytothérapie peuvent soulager efficacement les symptômes. Leur profil bénéfice-risque devrait toutefois être évalué selon des normes aussi exigeantes que pour les médicaments de synthèse. C'est ce qu'exigent des experts dans une publication actuelle². Ces derniers citent par ailleurs Iberogast® comme un exemple positif.

Lors de la dyspepsie et du syndrome du côlon irritable, les nombreux symptômes rendent le diagnostic et le traitement difficiles: si les premiers essais de traitement n'apportent aucune amélioration, ils sont souvent suivis d'interventions diagnostiques.

Ainsi, un traitement efficace et sûr des patients atteints de maladies gastro-intestinales fonctionnelles est nécessaire.

Les médicaments de phytothérapie, comme Iberogast®, peuvent être très

utiles au traitement, car ils contiennent souvent une multitude de composants, qui s'attaquent non pas à une, mais à plusieurs causes.

Iberogast®: un exemple positif grâce aux données probantes

Dans ce travail de revue, les experts ont déterminé des lignes directrices pour assurer la sécurité de l'utilisation des médicaments de phytothérapie. Ils citent ainsi Iberogast® comme

un exemple positif: l'efficacité d'Iberogast® a été examinée et confirmée dans des études cliniques prospectives contrôlées. Sa tolérance a également été surveillée et prouvée dans des études cliniques, ainsi que dans des études menées après sa mise sur le marché.

Selon les experts, aucun traitement ne peut être exempt totalement d'effets indésirables. Les données certifient toutefois la bonne sécurité d'Iberogast®. Sur cette base, les médicaments de phytothérapie représenteraient un traitement judicieux grâce à leur effet multi-cible.

1 Melzer J., et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 1279–1287.

2 Holtmann G. et al. Use of Evidence-Based Herbal Medicines for Patients with Functional Gastrointestinal Disorders: A Conceptual Framework for Risk-Benefit Assessment and Regulatory Approaches. *Dig Dis.* 2019 Nov 26: 1–11

3 Madisch A., et al. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19: 271–279

Iberogast® teinture

C: 1 ml d'Iberogast contient: *iberidis amarae recentis extractum ethanolicum liquidum* (6:10) 0,15 ml; *extracta ethanolica liquida* (3,5:10): *angelicae radices* 0,1 ml, *cardui mariae* 0,1 ml, *carvi* 0,1 ml, *chelidonii herbae* 0,1 ml, *liquiritiae* 0,1 ml, *matricariae* 0,2 ml, *melissae* 0,1 ml, *menthae piperitae* 0,05 ml, ad solutionem pro 1 ml corresp. ethanolicum 31% V/V. **I:** Troubles gastro-intestinaux fonctionnels (dyspepsie et côlon irritable). **P/MA:** Agiter le flacon avant l'emploi. Adultes/adolescents dès 12 ans: 20 gouttes 3 fois par jour avant ou pendant les repas dans un peu d'eau. **Ci:** Hypersensibilité à l'un des composants du produit. Grossesse, allaitement. **Préc:** Hépatopathies. Autres médicaments pouvant avoir des effets négatifs sur le foie ou les valeurs hépatiques. Sur ordonnance médicale chez les enfants de 6 à 12 ans. **IA:** Aucune connue. **EI:** Très rare: Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, détresse respiratoire ou troubles circulatoires), cas isolés de lésions hépatiques, insuffisance hépatique aiguë, hépatite et effets négatifs sur les valeurs de la fonction hépatique (élévation des valeurs des transaminases ou de la bilirubine). **Liste D.** Pour des informations détaillées: www.swissmedicinfo.ch.

Titulaire de l'autorisation:



Bayer (Schweiz) AG
8045 Zürich

Commercialisation:

Permamed SA
4106 Therwil



Teinture de 20 ml, 50 ml ou 100 ml

remboursé par les caisses

Soyez particulièrement vigilant avec les patients à risque!

Un épanchement péricardique trompeur

Alexandre Salvi^a, médecin diplômé; Serge Bugnon^a, médecin diplômé; Dr méd. Chloé Manca^b; Dr méd. Rodrigue Stettler^c; Dr méd. Marcos Coronado^d

^a Service de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois; ^b Service d'imagerie médicale, Hôpital Riviera-Chablais; ^c Service de cardiologie, Hôpital Riviera-Chablais; ^d Service des soins critiques de l'Hôpital Riviera-Chablais

Description du cas

Un patient de 79 ans, connu notamment pour une diverticulose, une cirrhose hépatique Child-Pugh B d'origine éthylique avec varices œsophagiennes de stade 1 et une sténose valvulaire aortique sévère traitée par voie percutanée («transcatheter aortic valve implantation» [TAVI]) 4 mois auparavant, se présente en décembre aux urgences de notre hôpital en raison d'une dyspnée de stade NYHA III associée à des œdèmes des membres inférieurs, une asthénie, une inappétence et des myalgies diffuses depuis la semaine précédente. A l'admission, le patient est hypotendu, normocarde et afebrile. A l'examen clinique, on note des bruits cardiaques lointains, sans souffle audible et des œdèmes des membres inférieurs prenant le godet jusqu'à mi-cuisses; l'auscultation respiratoire révèle des râles crépitants bibasaux alors que la palpation abdominale s'avère sensible en fosse iliaque gauche, sans toutefois de défense ni de détente. Le bilan sanguin met en évidence une leucocytose à 16,3 G/l [norme 4–10 G/l], une discrète thrombopénie à 117 G/l [norme 150–350 G/l] ainsi qu'une élévation de la protéine C-réactive (CRP) à 114 mg/l [norme <5 mg/l]; on relève encore la présence d'une insuffisance rénale aiguë de stade KDIGO I et les tests hépatiques demeurent dans la norme hormis une gamma-GT à deux fois la norme. Le frottis nasopharyngé revient négatif pour influenza A et B et la radiographie thoracique objective quant à elle un émoussement du récessus costo-diaphragmatique gauche avec un infiltrat mal systématisé en base gauche.

En complétant l'anamnèse, on apprend que le patient a été traité par co-amoxicilline un mois avant son admission pour un diagnostic présomptif de diverticulite aiguë sans imagerie effectuée, dont l'évolution s'était avérée favorable.

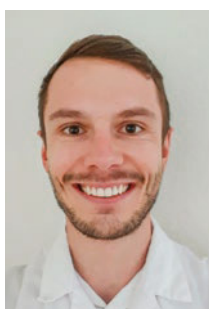
Question 1: A ce stade, quel est le diagnostic le moins probable?

- a) Pneumonie acquise en communauté
- b) Décompensation cardiaque globale
- c) Diverticulite aiguë
- d) Endocardite infectieuse
- e) Infection à influenza

Au vu de l'infiltrat pulmonaire en base gauche et des manifestations cliniques aspécifiques chez la personne âgée, un diagnostic de pneumonie basale gauche est initialement retenu, pour laquelle une antibiothérapie empirique par co-amoxicilline orale est introduite, sans toutefois de prélèvements bactériologiques. Dans le diagnostic différentiel, l'association d'une dyspnée, d'une majoration des œdèmes des membres inférieurs et de râles crépitants bibasaux à l'auscultation pulmonaire rend une décompensation cardiaque globale tout à fait possible. Parallèlement, la présence d'une diverticulose accompagnés d'une palpation douloureuse en fosse iliaque gauche et d'un syndrome inflammatoire peuvent être compatibles avec une diverticulite aiguë. En ce qui concerne l'éventualité d'une endocardite infectieuse (EI), les signes et symptômes de ce type d'infection varient en fonction du germe incriminé, des comorbidités du patient et de la présence de matériel prothétique intracardiaque; elle peut se présenter comme une infection aiguë mais également à bas bruit, raison pour laquelle elle doit faire partie du diagnostic différentiel chez notre patient à haut risque d'EI (tab. 1) [1]. Le frottis nasopharyngé (sensibilité >98% et spécificité >98%) pour influenza A et B est négatif en présence d'un diagnostic différentiel alternatif, l'hypothèse d'une infection à influenza demeure ainsi peu vraisemblable.

Au vu de la dyspnée marquée et de l'élévation des D-dimères à 8097 µg/l (norme ajustée à l'âge <790 µg/l¹), on

¹ Âge × 10 µg/l, pour les patients âgés >50 ans



Alexandre Salvi

Tableau 1: Patient à haut risque d'endocardite infectieuse [1].

Les patients avec une valve prothétique (y compris ceux ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire par voie percutanée), ou ceux chez lesquels du matériel prothétique a été utilisé pour la réparation de valve cardiaque.

Les patients ayant un antécédent d'endocardite infectieuse.

Les patients avec une cardiopathie congénitale:

- Toutes les cardiopathies congénitales cyanogènes.
- Toutes les cardiopathies congénitales réparées avec du matériel prothétique, qu'il soit placé chirurgicalement ou par techniques percutanées, jusqu'à 6 mois après la procédure ou à vie s'il y a un shunt résiduel ou persistance d'une insuffisance valvulaire.

complète le bilan par un angio-CT scanner thoracique; cet examen permet d'exclure une embolie pulmonaire et ne montre pas d'infiltrat d'allure infectieuse, mettant cependant en évidence un épanchement péricardique circonférentiel de maximum 14 mm. L'antibiothérapie est ainsi interrompue. Cliniquement, l'état général du patient continue de se dégrader avec l'apparition d'une tachycardie sinusale nouvelle en addition à l'hypotension artérielle persistante.

Question 2: Quel examen réalisez-vous en priorité?

- a) Echocardiographie transthoracique
- b) Electrocardiogramme
- c) Radiographie du thorax
- d) Péricardiocentèse/drainage péricardique par voie chirurgicale
- e) Aucun, une surveillance clinique est suffisante

En présence d'un épanchement péricardique et d'une hypotension artérielle, l'on doit systématiquement penser à une tamponnade cardiaque [2]. Un pouls paradoxal et une turgescence jugulaire constituent des éléments supplémentaires en faveur de ce diagnostic; la tension artérielle peut toutefois rester normale ou être légèrement abaissée dans les tamponnades cardiaques subaiguës, chroniques ou chez les patients hypertendus. L'échocardiographie transthoracique (ETT) représente l'examen de choix pour confirmer le diagnostic et pour estimer la taille, la localisation ainsi que les répercussions hémodynamiques de l'épanchement; cette modalité d'imagerie s'avère également très précieuse pour guider une éventuelle péricardiocentèse. L'électrocardiogramme (ECG) n'est quant à lui pas indispensable pour le diagnostic et la prise en charge d'un épanchement péricardique mais il peut en apporter des signes indirects: complexes QRS microvoltés, alternance d'amplitude des QRS ou des éléments de péricardite. Pour sa part, la radiographie thoracique s'avère peu spécifique avec la mise en évidence d'un agrandissement de la silhouette cardiaque en cas d'épanchements péricardiques importants (>300 ml). On mentionnera cependant que le CT-scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique constituent deux modalités d'imageries complémentaires à l'ETT, notamment pour préciser la morphologie du péricarde et du myocarde ainsi que la présence d'une éventuelle atteinte inflammatoire; ces deux types d'examen ne permettent toutefois pas d'évaluer les répercussions hémodynamiques de l'épanchement sur le cœur. En cas de tamponnade cardiaque, la péricardiocentèse et le drainage par voie chirurgicale représentent les deux options thérapeutiques [2]. L'ETT de notre patient confirme l'épanchement péricardique circonférentiel de maximum 30 mm en regard des cavités droites (voir fig. S1 dans l'annexe joint à l'ar-

ticle en ligne). En raison de signes de répercussion hémodynamique, on effectue une péricardiocentèse en urgence; un drain péricardique est laissé en place, permettant l'évacuation d'environ 1500 ml de liquide séro-sanguinolent en 72 heures.

Question 3: A ce stade, quel(s) examen(s), vous parai(ssen)t, le(s) plus pertinent(s) pour compléter le bilan étiologique?

- a) Sérologie VIH/hépatite virale, test sanguin de libération d'interféron gamma (interferon-gamma release assay), bilan auto-immun et hémocultures
- b) Analyses du liquide péricardique (numération cellulaire, chimie, cytologie, PCR virale/bactérienne, microbiologie, adénosine déaminase)
- c) Dosage de la thyroéostimuline (TSH)
- d) CT-scanner abdominal
- e) Toutes ces réponses sont correctes

La difficulté du bilan étiologique de l'épanchement péricardique réside dans les étiologies multiples possibles. L'épidémiologie, l'anamnèse et l'examen clinique ainsi que la présentation clinique permettent d'orienter les examens complémentaires. Bien que peu fréquente dans les pays développés, la tuberculose représente la première cause d'épanchement péricardique dans le monde (>60%, et >80% avec une infection au VIH) alors que la plupart sont finalement considérés comme idiopathique dans les pays développés (jusqu'à 50%). Les origines virales et idiopathiques demeurent rarement responsables d'épanchement péricardique important contrairement à la tuberculose, à une origine bactérienne ou néoplasique [2]. La recherche d'adénosine déaminase (ADA), un examen microscopique, une culture mycobactérie, une PCR spécifique dans le liquide péricardique et éventuellement un test sanguin de libération d'interféron gamma doivent être effectués lors de suspicion de tuberculose péricardique. L'ADA demeure élevée dans les épanchements à prédominance neutrophilique et ne permet donc pas de différencier les étiologies de ceux-ci. Dans les épanchements à prédominance lymphocytaire, les niveaux d'ADA sont encore plus élevés en cas de tuberculose (>40 U/l, sensibilité entre 87% et 93% et spécificité entre 89% et 97%) [3]. La cytologie et la recherche de marqueurs tumoraux dans le liquide péricardique sont effectués lors de suspicion clinique de malignité avec une sensibilité de la cytologie jusqu'à 90%, notamment lors de volume >60 ml [4]. Toutefois, la recherche de marqueurs tumoraux reste controversée car aucun n'est suffisamment précis pour distinguer un épanchement malin d'un épanchement bénin. Si les tumeurs primaires du péricarde s'avèrent très rares, les principales tumeurs malignes secondaires sont: les néoplasies du poumon et du sein, les mélanomes, les

Tableau 2: Définition de l'endocardite infectieuse selon les critères de Duke modifiés [1].

Endocardite infectieuse confirmée
<i>Critères pathologiques</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Micro-organismes mis en évidence par culture ou examen histologique d'une végétation, d'une végétation embolisée ou d'un spécimen d'abcès intracardiaque; ou – Lésions pathologiques; végétation ou abcès intracardiaque confirmé par examen histologique montrant une endocardite active
<i>Critères cliniques</i>
<ul style="list-style-type: none"> – 2 critères majeurs; ou – 1 critère majeur et 3 critères mineurs; ou – 5 critères mineurs
Endocardite infectieuse possible
<ul style="list-style-type: none"> – 1 critère majeur et 1 critère mineur; ou – 3 critères mineurs
Endocardite infectieuse exclue
<ul style="list-style-type: none"> – Diagnostic alternatif; ou – Résolution des symptômes suggérant une endocardite infectieuse avec une antibiothérapie pendant ≤4 jours; ou – Aucune preuve pathologique d'endocardite infectieuse à la chirurgie ou à l'autopsie, avec antibiothérapie pendant ≤4 jours; ou – Ne répond pas aux critères d'une éventuelle endocardite infectieuse, comme ci-dessus

Tableau 3: Définitions des termes utilisés dans la Société Européenne de Cardiologie 2015 pour les critères modifiés dans le diagnostic de l'endocardite infectieuse [1].

Critères majeurs
<i>Hémoculture positive pour une endocardite infectieuse</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Micro-organismes typiques compatibles avec une endocardite infectieuse provenant de 2 hémocultures différentes: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), groupe HACEK¹, <i>Staphylococcus aureus</i>; ou • entérocoques acquis dans la communauté, en l'absence d'un objectif principal; ou – Micro-organismes compatibles avec une endocardite infectieuse provenant d'hémocultures persistantes positives: <ul style="list-style-type: none"> • ≥2 hémocultures positives prélevés à plus de 12 heures d'intervalle; ou • toutes les 3 ou une majorité de ≥4 hémocultures distinctes (avec le premier et le dernier échantillon prélevé à ≥1 heure d'intervalle); ou – Hémoculture unique positive pour <i>Coxiella burnetii</i> ou titre d'anticorps IgG de phase I >1:800
<i>Imagerie positive pour une endocardite infectieuse</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Echocardiographie positive pour une endocardite infectieuse: <ul style="list-style-type: none"> • végétations • abcès, pseudo-anévrisme, fistule intracardiaque • perforation valvulaire ou anévrisme • nouvelle déhiscence partielle de la valve prothétique – Activité anormale autour du site d'implantation de la valve prothétique détectée par ¹⁸F-FDG PET-CT (uniquement si la prothèse a été implantée il y a >3 mois) ou SPECT-CT aux leucocytes radiomarqués. – Lésions para-valvulaires définies par CT-cardiaque.
Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> – Prédilection telle qu'une affection cardiaque prédisposante ou injection intraveineuse de drogues. – Une fièvre, définit par une température >38 °C. – Phénomènes vasculaires (y compris ceux détectés par imagerie uniquement): embolies artérielles majeures, infarctus pulmonaires septiques, anévrisme infectieux (mycotique), hémorragie intracrânienne, hémorragies conjonctivales et lésions de Janeway. – Phénomènes immunologiques: glomérulonéphrite, nodules d'Osler, taches de Roth et facteur rhumatoïde. – Preuve microbiologique: hémoculture positive mais ne remplit pas un critère majeur comme indiqué ci-dessus ou preuve sérologique d'une infection active avec un organisme compatible avec endocardite infectieuse.

¹ HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* and *K. denitrificans*.

lymphomes ainsi que les leucémies. Ces néoplasies sont responsables de 9–39% des épanchements péricardiques modérés à importants [2]. Les maladies auto-immunes/auto-inflammatoires et les hépatites virales peuvent être responsables d'épanchement péricardique, raison pour laquelle nous effectuons le dosage des anticorps anti-nucléaires, des anticorps anti-cytoplastes des neutrophiles, du facteur rhumatoïde ainsi que la recherche des hépatites virales. La culture bactérienne du liquide péricardique ainsi que le prélèvement d'hémocultures sont également recommandées pour la recherche d'une étiologie bactérienne. Un dosage de la thyroïdostimuline (TSH) est systématiquement effectué, l'hypothyroïdie pouvant être à l'origine d'un épanchement péricardique et de tamponnade cardiaque dans les cas sévères en lien avec une augmentation de la perméabilité des vaisseaux épicaux et d'une diminution du drainage lymphatique de l'albumine.

Dans notre cas, l'analyse du liquide péricardique révèle la présence de 4563/ul cellules dont 75% de neutrophiles. Selon les critères de Light, le liquide péricardique correspond à un exsudat. La numération cellulaire et les critères de Light, reconnus pour les épanchements pleuraux, n'ont toutefois pas été validés pour l'analyse du liquide péricardique et ne permettent pas de différencier les étiologies des épanchements péricardiques [5, 6]. La culture du liquide péricardique permet d'identifier un *Enterococcus faecalis* alors que deux paires d'hémocultures reviennent positives également pour ce même germe. Le reste du bilan étiologique s'avère négatif.

Question 4: Parmi les examens complémentaires suivants, lequel vous paraît le moins indiqué pour la suite de la prise en charge?

- a) Nouvelle ETT
- b) Echocardiographie transoesophagienne
- c) IRM cérébrale
- d) PET-CT-scanner au ¹⁸F-FDG ou scintigraphie aux leucocytes marqués (SPECT-CT)
- e) CT-scanner thoraciques multi-coupes

Malgré l'absence de fièvre, la présence d'un épanchement péricardique associé à une bactériémie à *Enterococcus faecalis*, germe également retrouvé dans le liquide péricardique, parle fortement en faveur d'une EI. En pratique clinique, on a recours aux critères de Duke modifiés pour poser le diagnostic d'EI (tab. 2 et 3).

Cette classification présente une sensibilité diagnostique d'environ 80%, qui diminue toutefois en cas d'EI sur matériel prothétique intracardiaque. La sensibilité de l'ETT pour le diagnostic d'EI avoisine 70% mais dimi-

nue à nouveau en cas d'EI sur matériel intracardiaque; le degré d'échogénicité du patient représente également un facteur limitant. L'échocardiographie transoesophagienne (ETO) permet d'augmenter la sensibilité à 85–96%. La spécificité de l'ETT et ETO s'élève à 90%. L'ETO demeure ainsi indiquée si la suspicion clinique est élevée mais le diagnostic non établi avec certitude, si le patient est porteur d'une valve prothétique ou d'un dispositif intracardiaque, si le diagnostic est établi mais qu'il convient de mieux préciser l'étendue des lésions comme un abcès ou en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus* sans origine clairement identifiée. On recommande de répéter ces examens dans un délai de 5 à 7 jours si le doute reste élevé et que l'échocardiographie initiale s'avère négative [1]. En cas d'EI sur matériel intracardiaque, la sensibilité des critères de Duke modifiés est améliorée par l'apport de nouvelles modalités d'imagerie (IRM, CT-scanner multi-coupes, PET-¹⁸F-FDG et SPECT[«single photon emission computer tomography»-]CT) qui permettent de préciser une éventuelle complication intracardiaque ou de mettre en évidence la présence d'événements thromboemboliques. La «Société Européenne de Cardiologie» a ainsi inclus ces modalités d'imagerie dans les critères de Duke modifiés [1]. Le CT-scanner multi-coupes semble être supérieur à l'échographie pour les lésions para-valvulaires dans les cas d'EI sur prothèse valvulaire[1]. L'IRM cérébrale permet de déceler les complications neurologiques qui surviennent dans 35–60% des cas dont 15–30% sont symptomatiques [1, 7]. Le PET-CT-scanner au ¹⁸F-FDG et le SPECT-CT ont démontré leur apport significatif dans le diagnostic de l'EI sur valve prothétique (à condition d'être à 3 mois de l'intervention chirurgicale pour éviter les faux positifs secondaires à l'inflammation consécutive à l'opération) et sur dispositif intracardiaque [1]. Le SPECT-CT est moins réalisé en pratique en raison de la nécessité de prélèvements sanguins pour la préparation du marquage et qu'il est plus long à la réalisation (4 à 6 heures vs 2 heures maximum pour le PET-CT-scanner au ¹⁸F-FDG); il reste à envisager en cas de PET-CT-scanner au ¹⁸F-FDG non conclusif ou dans les 2 mois suivant l'implantation.

En raison d'une suspicion clinique d'EI, notre patient bénéficie d'une nouvelle ETT qui ne montre pas de critères majeurs échocardiographiques d'EI. Au vu de la contre-indication relative à l'ETO en raison de la présence de varices œsophagiennes et du développement d'une coagulation intravasculaire disséminée, on complète le bilan par un PET-CT-scanner au ¹⁸F-FDG. Cet examen met en évidence un hypermétabolisme de la valve aortique prothétique prédominant sur son versant antérieur compatible avec une EI ainsi qu'une sus-

picion d'abcès para-valvulaire et une petite lame d'épanchement péricardique modérément hypermétabolique, notamment en antérieur et à hauteur de la valve aortique (voir fig. S2 dans l'annexe joint à l'article en ligne). A l'étage abdominal, on note trois plages hypodenses spléniques non hypermétaboliques évocatrices en premier lieu d'infarctus spléniques (voir fig. S3 dans l'annexe joint à l'article en ligne). Une IRM cérébrale objective, pour sa part, la présence d'une lésion isolée emboligène subaiguë frontale droite. L'évolution clinique s'avère défavorable avec un patient présentant une progression de son insuffisance cardiaque et une coagulation intravasculaire disséminée non contrôlée. En raison de la présence de complications thromboemboliques, de signes d'insuffisance cardiaque et d'une suspicion d'abcès para-valvulaire, le patient est transféré dans un centre universitaire pour une prise en charge multidisciplinaire.

Question 5: Quelle est votre stratégie de prise en charge?

- a) Antibiothérapie intraveineuse seule pour 6 semaines
- b) Antibiothérapie intraveineuse puis orale pour un total de 6 semaines
- c) Remplacement chirurgical de la valve aortique biologique seule
- d) Remplacement chirurgical de la valve aortique biologique et antibiothérapie pour 6 semaines
- e) Remplacement endovasculaire de la valve cardiaque

Selon les recommandations actuelles, l'EI doit être traitée par une antibiothérapie intraveineuse pour toute la durée du schéma antibiotique. Toutefois, de récentes études ont montré qu'une antibiothérapie orale pour la deuxième moitié du schéma antibiotique, après une antibiothérapie intraveineuse bien conduite et chez un patient stable, n'est pas inférieure à une antibiothérapie intraveineuse pour toute la durée du schéma antibiotique [8]. La présence de germes dans un état de «dormance» susceptibles ainsi d'échapper à une éradication complète malgré leur sensibilité à l'antibiothérapie justifie une antibiothérapie de longue durée et souvent une bithérapie pour éviter une reprise de leur croissance après l'arrêt du traitement. Ce phénomène appelé tolérance bactérienne s'explique par la présence d'un biofilm, de la pathogénèse de la végétation ainsi que de mutations acquises. La durée de l'antibiothérapie est de 6 semaines pour une EI sur valve prothétique et de 2 à 4 semaines pour les infections sur valve native, en fonction du germe identifié. Le premier jour d'antibiotique efficace, défini par la présence d'une hémoculture négative en cas de positivité des hémocultures précédentes, correspond au premier jour du schéma antibiotique. La chirurgie est indiquée lorsqu'une antibiothérapie seule s'avère insuffisante pour

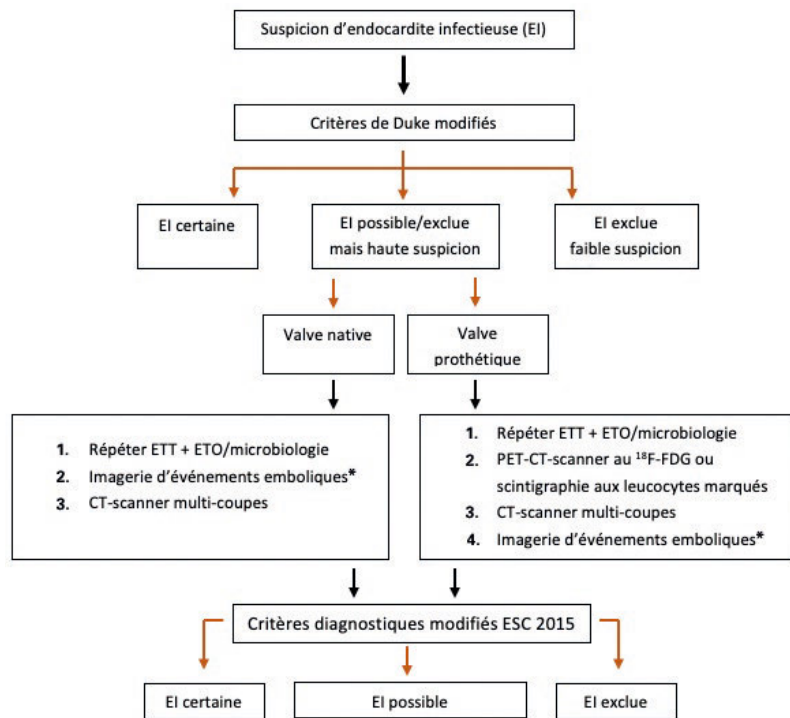


Figure 1: Algorithme diagnostique de l'endocardite infectieuse selon la Société Européenne de Cardiologie (ESC) 2015 [1].

* Peut inclure l'IRM cérébrale, le PET-CT et/ou le CT corps entier.

ETO: échocardiographie transoesophagienne; ETT: échocardiographie transthoracique; ¹⁸F-FDG: Fluorodésoxyglucose marqué au fluor-18; IRM: imagerie par résonance magnétique; PET: tomographie par émission de positons.

juguler l'infection (chez environ 50% des patients). Un traitement chirurgical associé à une antibiothérapie demeure ainsi indiqué en cas d'insuffisance cardiaque progressive, d'infections non contrôlées et pour la prévention d'embolies septiques. Après un remplacement valvulaire par voie chirurgicale, une nouvelle antibiothérapie doit être conduite pour 6 semaines si les cultures valvulaires reviennent positives, le choix de l'antibiotique étant basé sur l'antibiogramme du dernier prélèvement [1].

Dans notre cas, en raison d'une imagerie suggérant un abcès para-valvulaire, un remplacement valvulaire par voie endovasculaire est contre-indiqué. Le patient bénéficie donc d'une chirurgie cardiaque qui met en évidence une péricardite purulente, la présence d'importantes végétations touchant les trois feuillets valvulaires de la bioprothèse aortique ainsi que deux volumineux abcès fistulisés dans le péricarde. Au vu de la destruction annulaire importante, un remplacement complet de la racine aortique s'avère nécessaire. La culture valvulaire revient positive pour *Enterococcus faecalis*; une nouvelle

antibiothérapie intraveineuse est ainsi débutée pour 6 semaines selon l'antibiogramme, ce qui s'accompagne d'une évolution clinique favorable.

Discussion

L'EI sur prothèse valvulaire affecte 1 à 6% des patients porteurs de prothèses valvulaires, représentant 10 à 30% de tous les cas d'EI avec un taux de mortalité jusqu'à 40%. L'incidence d'EI demeure similaire après TAVI ou remplacement chirurgical de la valve aortique avec une incidence de 0,3 à 1,2% patient-année, le risque étant le plus élevé durant la première année suivant l'intervention. Les germes les plus souvent incriminés dans les EI sur valve prothétique sont les Staphylocoques (30%), les Entérocoques (25%) et les Streptocoques (15%). Les germes les plus souvent impliqués dans les infections précoces (<2 mois) sont le *Staphylococcus aureus* et les Staphylocoques à coagulase négative (50%) [9]. Le diagnostic d'EI reste difficile en raison de la variabilité des signes et symptômes qui dépendent du germe impliqué et des facteurs de risque du patient. Certaines manifestations cliniques lors de la présentation initiale peuvent parfois être déjà des complications de l'EI (voir tableau S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne). Le diagnostic d'EI se base sur les critères de Duke modifiés, qui ne remplacent toutefois pas le jugement clinique. L'échocardiographie constitue l'examen de première intention lors de suspicion d'EI et devra être répété si nécessaire. Les nouvelles modalités d'imagerie représentent un apport substantiel à la démarche diagnostique, notamment lors d'EI sur valve prothétique et dispositif intracardiaque (fig. 1). Une antibiothérapie empirique doit être instaurée rapidement, après le prélèvement de 3 paires d'hémocultures à 30 minutes d'intervalle, puis adaptée en fonction de l'antibiogramme. Une prise en charge chirurgicale demeure indiquée dans les cas où l'antibiothérapie s'avère insuffisante [1]. En raison d'un diagnostic difficile et d'une infection potentiellement mortelle, il convient d'avoir une suspicion diagnostique haute, notamment chez les patients à risque, et de privilégier rapidement une prise en charge multidisciplinaire.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'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.2021.08863>.

Correspondance:
Alexandre Salvi,
médecin diplômée
Service de médecine interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 21
CH-1011 Lausanne
alexandre.salvi[at]chuv.ch

Réponses:

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

L'annexe est disponible en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08863>.

[L'importance de l'anamnèse](#)

Une hypokaliémie sévère avec tétraparésie

Dr méd. Marisa Pisaturo, Prof. Dr méd. Olivier Lamy, Dr méd. Malik Benmachiche

Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Présentation du cas

Il s'agit d'une patiente de 68 ans, connue pour une hypertension artérielle traitée depuis six ans (hydrochlorothiazide/lisinopril 10/12,5 mg 1x/j, majoré à 20/12,5 mg 1x/j 15 jours auparavant pour une hypertension mal contrôlée depuis 6 mois), une hypercholestérolémie traitée (simvastatine), un tabagisme actif à 50 UPA (Unité-Paquet-Année) ainsi qu'une ancienne consommation éthylique sevrée depuis un an, qui se présente pour une tétraparésie à prédominance proximale associée à des troubles sensitifs des quatre membres (hypoesthésie et paresthésie). Les symptômes sont apparus subitement au retour d'une promenade et précédés de douleurs musculaires en crampes aux cuisses et au dos. Les symptômes se péjorent progressivement en 24–48 heures la rendant incapable de se mouvoir. Elle ne présente pas de céphalées ni aucun autre symptôme neurologique et ne décrit pas de chute ni autre traumatisme. On retrouve une perte pondérale volontaire d'environ 10 kg sur une année sur changement de ses habitudes alimentaires (pas de déjeuner, dîner varié et équilibré, souper léger à base de fruits et légumes) sans état fébrile, frissons ou sudations. Le reste de l'anamnèse par système est non contributive, notamment sur le plan digestif avec l'absence de vomissements et diarrhées. A l'admission, la patiente est hypertendue à 197/110 mm Hg, tachycarde à 110/min, eupnéique, sature correctement à l'air ambiant et est afebrile. L'examen clinique retrouve une parésie symétrique M2–M3 des membres supérieurs et inférieurs à prédominance proximale, des réflexes ostéo-tendineux absents aux membres supérieurs et patellaires, achilléens hypovifs, et des réflexes cutanés plantaires en flexion.



Marisa Pisaturo

Question 1: Quels examens complémentaires voulez-vous effectuer en premier lieu? (Plusieurs réponses possibles)

- a) CT cérébral
- b) Ponction lombaire
- c) IRM cérébro-médullaire
- d) Laboratoire
- e) CT thoraco-abdominal injecté

Nous sommes face à une patiente présentant une parésie symétrique des 4 membres motivant la réalisation d'un laboratoire à la recherche d'une étiologie systémique. Celui-ci retrouve une hypokaliémie sévère à 1,6 mmol/l, une hypernatrémie à 146 mmol/l, des CK à 4600 U/l et une leucocytose à 12,3 G/l sans CRP. Il n'y a pas d'autres troubles électrolytiques, d'altération de la fonction rénale ou hépatique, ni d'autres anomalies de la formule sanguine simple ou de la crase. La glycémie est dans les normes tout comme la TSH. Une IRM cérébro-médullaire exclut une cause centrale (AVC, myélite). L'hypokaliémie sévère explique les manifestations neurologiques et la rhabdomyolyse. Les autres examens ne sont donc pas nécessaires.

Question 2: Au vu des éléments précités, quel autre examen complémentaire demanderiez-vous en urgence?

- a) Gazométrie
- b) ECG
- c) Spot urinaire
- d) Pas d'autres examens complémentaires
- e) Dosage de l'aldostérone et rénine plasmatique

Face à une hypokaliémie sévère, les manifestations cardiaques (risque d'arythmie) sont les plus redoutées car elles influencent le pronostic vital. L'ECG est donc l'examen à faire en urgence. Les autres examens ont pour but de comprendre l'étiologie de l'hypokaliémie et peuvent être demandés dans un deuxième temps. L'ECG de la patiente montre un rythme sinusal avec PR isoélectrique non allongé ni raccourci, des QRS fins et normo-axés, un sous-décalage diffus du segment ST de 1–1,5 mm, des ondes T diffusément aplaties et négatives avec un QT long estimé à 510 ms (fig. 1).

Devant une hypokaliémie sévère avec modifications ECG, la patiente est admise aux soins intermédiaires pour une substitution intraveineuse et orale de potassium avec surveillance rythmique.

La gazométrie veineuse montre une alcalose métabolique (pH 7,53, pCO₂ 39 mm Hg, Bicarbonates 33 mmol/l, absence de lactates) et un spot urinaire retrouve une osmolalité à 374 mmol/kg H₂O, une kaliurie à 24 mmol/l, une natriurie à 28 mmol/l et une chlorurie à 32 mmol/l. L'osmolalité plasmatique est à 291 mmol/kg H₂O.

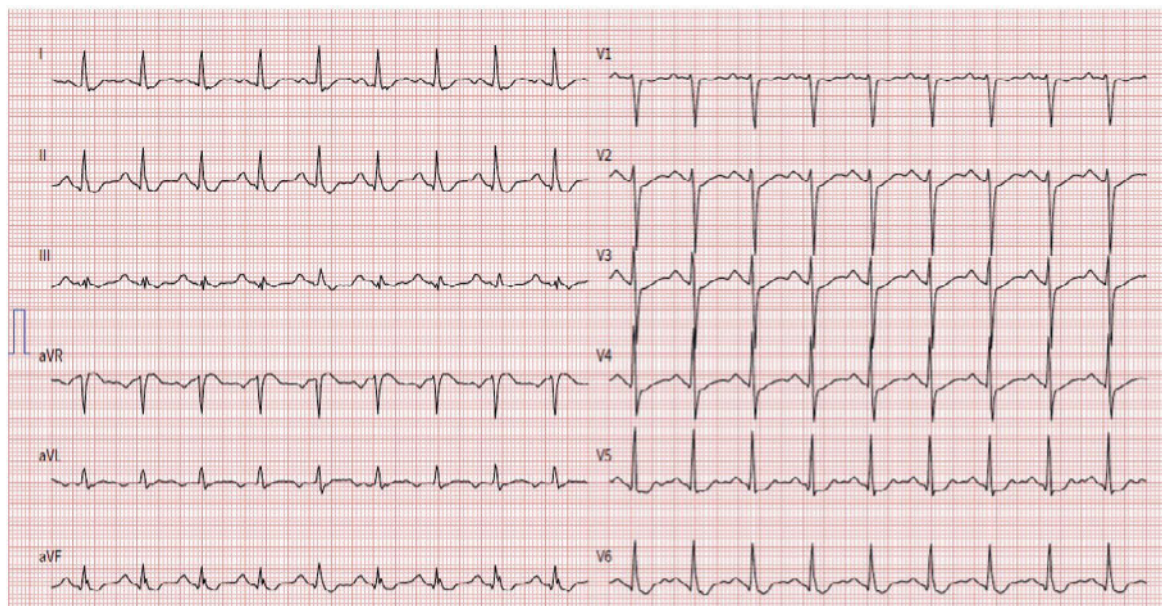


Figure 1: ECG de la patiente: sous-décalage diffus du segment ST, ondes T diffusément aplaties et négatives avec QT long.

Question 3: Concernant l'hypokaliémie, quelle étiologie est la moins probable chez cette patiente?

- a) Pertes digestives
- b) Manque d'apport
- c) Shift intracellulaire
- d) Pertes rénales
- e) Médicamenteuse sur thiazidique

L'origine d'une hypokaliémie est rarement expliquée par une cause unique mais le plus souvent d'origine multifactorielle. Une des causes est médicamenteuse, la patiente ayant un traitement diurétique. Le gradient transtubulaire de potassium ($K_{urinaire} \times osmolalité_{plasmatique} / K_{plasmatique} \times osmolalité_{urinaire}$) est à 12 parlant en faveur de pertes rénales. L'anamnèse met en évidence des modifications des habitudes alimentaires pouvant contribuer à un manque d'apport en potassium et l'alcalose métabolique peut favoriser l'hypokaliémie en raison d'un shift intracellulaire. Les pertes digestives sont la cause la moins probable, la patiente n'ayant pas présenté de symptomatologie digestive.

Question 4: Concernant l'hypertension mal contrôlée de la patiente, quelle est l'attitude la moins appropriée?

- a) Vérifier la compliance médicamenteuse
- b) Rechercher un hyperaldostéronisme
- c) Rechercher la consommation de bonbons à base d'extraits de réglisse
- d) Majorer son traitement antihypertenseur de lisinopril/hydrochlorothiazide
- e) Vérifier la technique de mesure de la tension artérielle

Devant toute hypertension mal contrôlée et avant toute investigation, il est évidemment nécessaire de

vérifier la bonne compliance médicamenteuse et la validité de la mesure de la tension artérielle, qui sont toutes deux assurées chez la patiente. Un hyperaldostéronisme doit être recherché lorsqu'il y a l'association d'une hypertension et hypokaliémie, malgré un traitement diurétique. Il est également judicieux de penser à un pseudo-hyperaldostéronisme, pouvant être dû à la consommation de friandises à base de réglisse, que la patiente ne mange pas. La majoration de son traitement antihypertenseur n'est pas adaptée, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ainsi que les diurétiques pouvant fausser l'interprétation du dosage de la rénine et aldostérone plasmatique. Un anticalcique est dès-lors introduit.

Question 5: A ce stade, quelle procédure peut permettre de poser un diagnostic et expliquer la clinique de la patiente?

- a) Un CT-scan abdominal à la recherche d'un adénome surrénalien
- b) Doser l'activité plasmatique de la rénine et de l'aldostérone
- c) Un électromyogramme avec test d'effort à la recherche d'une paralysie périodique hypokaliémique
- d) Une analyse génétique à la recherche d'un syndrome de Liddle
- e) Un complément d'anamnèse à la recherche d'un pseudo-hyperaldostéronisme

La paralysie périodique hypokaliémique est une maladie génétique affectant les canaux sodiques et calciques musculaires se manifestant par une parésie/tétraparésie pouvant affecter les muscles respiratoires et s'accompagnant d'une hypokaliémie, durant quelques heures à jours, déclenchée par l'immobilisation prolongée, un effort intense et inhabituel ou des repas riches en glucides. Le syndrome de Liddle est dû à une

mutation gain de fonction du canal sodique dans les tubules rénaux distaux entraînant une réabsorption de sodium et une sécrétion de potassium. Toutes deux sont des maladies se manifestant à un plus jeune âge et donc peu probables chez cette patiente. Elle présente un tableau clinique compatible avec un excès de minéralocorticoïdes (hypertension artérielle non contrôlée, hypokaliémie sévère et alcalose métabolique chlore-résistante). Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire ou secondaire nécessite notamment un dosage de l'aldostérone et la rénine plasmatique, cette dernière étant respectivement basse dans le premier avec une aldostérone élevée, et élevée dans le deuxième. Ces dosages doivent avoir lieu en l'absence de traitement pouvant modifier l'axe rénine-angiotensine, et au moins une semaine après leur arrêt. Un CT-scan abdominal pourrait révéler un nodule surrénalien, mais ne poserait pas le diagnostic d'adénome sécrétant. L'anamnèse est reprise et met en évidence une consommation quotidienne de Pastisade® (boisson anisée à base d'extrait de réglisse) depuis un an, qu'elle utilise comme substitut suite au sevrage de sa consommation d'alcool! Contrairement à l'hyperaldostéronisme primaire ou secondaire, le bilan biologique dans ce cas aurait révélé des taux de rénine et aldostérone bas compatible avec un tableau de pseudo-hyperaldostéronisme (fig. 2) [1]. L'évolution est favorable avec l'arrêt de la consommation et sous substitution transitoire de po-

tassium, avec une résolution progressive de la parésie. La patiente rentre à domicile après cinq jours d'hospitalisation et la recommandation de ne plus consommer de produits à base de réglisse.

Discussion

Glycyrrhiza glabra, ou réglisse, est une plante originaire de méditerranée, dont le nom est dérivé des mots grecs «glykos» et «rhiza» signifiant respectivement «doux» et «racine» [2]. Sa première utilisation remonterait à la période de l'Antiquité pour la préparations de remèdes [2]. Actuellement, la réglisse est toujours utilisée en pharmacutique/phytothérapie pour les multiples activités biologiques bénéfiques qui lui sont imputées (effets antiulcéreux, antioxydants, antiviraux ou encore anti-inflammatoires) [2]. On peut la trouver également dans des produits cosmétiques, comme surfactant ou pour la fabrication de matériaux [2]. Son utilisation reste cependant la plus importante dans l'industrie alimentaire comme additifs, le plus souvent comme édulcorant (pouvoir sucrant 30-50 fois supérieur au saccharose) ou aromatisant [2].

La glycyrrhizine (acide glycyrrhizique) est le principal constituant des racines de réglisse (10–25%) et le principal principe actif [3]. Elle est métabolisée après administration orale en 18-acide glycyrrhétinique, acide glycyrrhétinique et 3-omonoglucoronide par les bactéries intestinales afin d'être absorbée [3, 4]. L'acide glycyrrhétinique n'a pas d'activité minéralocorticoïde directe (affinité pour les récepteurs beaucoup plus faible par rapport à l'aldostérone) mais exerce son activité via l'inhibition de la 11-béta-hydroxystéroïde-déshydrogénase qui a comme fonction d'inactiver le cortisol en cortisone [3, 4] (fig. 3). Il s'en suit donc une élévation du cortisol et un effet d'hyperaldostéronisme en se liant aux récepteurs minéralocorticoïdes avec un feed-back négatif sur le système rénine-angiotensine-aldostérone [3, 4]. Elle a également une activité inhibitrice sur la phospholipase A2 et l'agrégation plaquettaire ainsi qu'une affinité pour les récepteurs PPAR γ (activité anti-inflammatoire) [4]. Sa demi-vie est de trois à cinq heures et est éliminée principalement par le métabolisme hépatique [4]. Les processus de ce métabolisme ne sont pas encore élucidés mais il a été montré que l'élimination de l'acide glycyrrhétinique pouvait prendre plusieurs jours après ingestion unique de réglisse (possible réabsorption des métabolites après excrétion biliaire) [3, 4].

Une accumulation systémique lors d'une ingestion chronique ou dans le cadre d'une compromission de la fonction hépatique est possible [3, 4]. Les symptômes sont surtout liés au degré d'hypokaliémie et le traite-

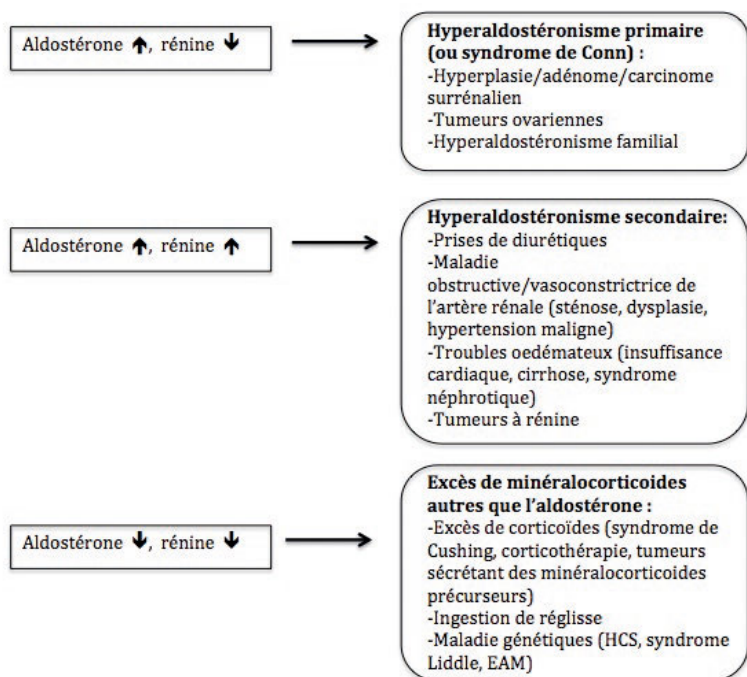


Figure 2: Diagnostic différentiel d'un tableau clinique combinant une hypertension artérielle avec hypokaliémie en fonction des taux d'aldostérone et rénine.

HCS: hyperplasie congénitale des surrénales; EAM: excès apparent en minéralocorticoïdes.

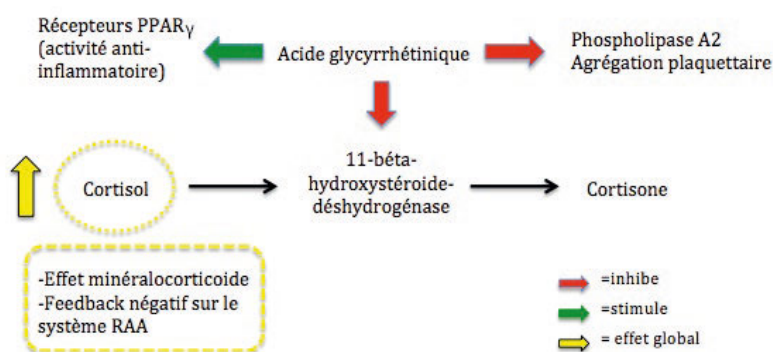


Figure 3: Mécanisme d'action de l'acide glycyrrhétinique. RAA: rénine-angiotensine-aldostérone

ment consiste en l'arrêt de la consommation d'extraits de réglisse et la substitution de l'hypokaliémie. Une étude a montré qu'après interruption d'ingestion chronique de réglisse, les électrolytes se normalisent en 1-2 semaines, les métabolites urinaires disparaissent après trois ou quatre semaines et l'axe rénine-angiotensine-aldostérone pouvait par contre prendre jusqu'à deux à quatre mois pour se rétablir [5]. Actuellement, les intoxications sont principalement liées à la consommation de confiserie et de boissons anisées non alcoolisées contenant des extraits de réglisse, particulièrement chez les patients ayant entrepris un sevrage tabagique ou éthylique [6]. Antésite®, boisson à base de concentré de réglisse, en est la plus concentrée (23 g/l) et avait été produite par un apothicaire français en 1898 comme boisson «antisoif» afin de lutter contre l'alcoolisme chronique sur les chantiers des employés de chemin de fer [6]. Il est intéressant de noter que ces boissons contiennent en général beaucoup plus de glycyrrhizine que les boissons anisées alcoolisées (environ six fois plus) [6].

Aux Etats-Unis, la «Food and Drug Administration» (FDA) a proposé des taux maximaux acceptables de glycyrrhizine dans divers consommables et a établi qu'une consommation quotidienne de 100 mg de glycyrrhizine serait peu sujette à des effets indésirables pour la majorité de la population, limite qui a également été retenue

par le comité scientifique européen sur l'alimentation humaine [3]. Des apports journaliers acceptables n'ont pas pu être formellement définis au vu de la variabilité de concentration des produits en glycyrrhizine et la variabilité des réponses individuelles [3]. En Suisse, l'Office fédéral de la santé publique OFSP recommande uniquement que les emballages des sucreries contenant 200 mg de glycyrrhizine par 100 g de produit soient munis d'une mise en garde, mais les concentrations exactes en glycyrrhizine ne sont généralement jamais précisées. Les manifestations du pseudo-hyperaldostéronisme peuvent survenir à des taux de consommation quotidienne de glycyrrhizine variable (700 mg à 1,4 g/j pendant plusieurs mois ou 250 à 380 mg/j sur une durée de dix jours à deux mois chez les personnes avec fonction hépatique altérée) [6], en sachant que 200 mg de glycyrrhizine correspond à environ 150 g de réglisse [3]. L'effet de la réglisse sur la tension artérielle suit cependant une relation «dose-réponse» linéaire [7]. Il est donc important d'être sensibilisé au fait que les extraits de réglisse peuvent se trouver ailleurs que dans les friandises. En cas de suspicion de pseudo-hyperaldostéronisme, la consommation d'extraits de réglisse doit être activement et spécifiquement recherchée à l'anamnèse.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Wémeau J-L, Mounier-Vehier C, Carnaille B, Douillard C. Hyperaldostéronismes primaires: du diagnostic au traitement. *Presse Médicale*. 2009;38(4):633-42.
- 2 Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res PTR*. 2018;32(12):2323-39.
- 3 Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. 2006;46(3):167-92.
- 4 Nazari S, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological Effects of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A Review. *Phytother Res PTR*. 2017;31(11):1635-50.
- 5 Farese RV, Biglieri EG, Shackleton CH, Irony I, Gomez-Fontes R. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med*. 1991;325(17):1223-7.
- 6 VIGITox [Internet]. [cited 2020 Oct 11]. Available from: <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/39/articles/180>
- 7 Sigurjónsdóttir HÁ, Franzson L, Manhem K, Ragnarsson J, Sigurdsson G, Wallerstedt S. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens*. 2001;15(8):549-52.

Correspondance:
Dr méd. Marisa Pisaturo
Service de médecine interne
GHOL – Hôpital de Nyon
Chem. Monastier 10
CH-1260 Nyon
[marisa.pisaturo\[at\]ghol.ch](mailto:marisa.pisaturo[at]ghol.ch)

Réponses:

Question 1: c et d. Question 2: b. Question 3: a. Question 4: d. Question 5: e.

Une hyperkaliémie pas tout à fait inattendue

Une association médicamenteuse potentiellement fatale

Dr méd. Manuela Nickler^a, Dr méd. Stephanie Lüthi^b, PD Dr méd. Min Jeong Kim^a

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau: ^a Nephrologie; ^b Allgemeine Innere und Notfallmedizin

Présentation du cas

Un patient de 71 ans résidant en établissement médico-social a été amené en urgence par les services de secours en raison d'un état général diminué. Le patient a signalé des nausées, un état général détérioré et une prise alimentaire réduite depuis quatre jours, ainsi qu'un vomissement à une reprise le jour de l'admission. Il a déclaré ne pas avoir d'autres symptômes, mais le recueil de l'anamnèse était compliqué du fait d'une diminution de la vigilance.

A son admission, le patient était somnolent, désorienté et afébrile et son état général était diminué. Une bradycardie régulière de 30/min a été constatée, avec une pression artérielle de 95/50 mm Hg. Le patient présentait une hypovolémie, avec des veines jugulaires collabées en position horizontale, une absence d'œdèmes et une turgescence cutanée diminuée. Un foyer infectieux n'a pas pu être identifié.

L'ECG a révélé un bloc atrioventriculaire (AV) du 3^e degré avec rythme d'échappement ventriculaire (fig. 1).

La gazométrie artérielle a montré une valeur de potassium de 8,0 mmol/l, une acidose métabolique et une valeur de créatinine de 722 µmol/l (tab. 1).



Manuela Nickler



Figure 1: ECG à l'admission montrant un bloc AV du 3^e degré avec rythme d'échappement ventriculaire.

Question 1: Laquelle des mesures suivantes ne fait pas partie du traitement aigu?

- a) Administration de calcium i.v.
- b) Implantation d'un stimulateur cardiaque provisoire
- c) Perfusion d'insuline/glucose i.v. et β₂-mimétique inhalé
- d) Perfusion de bicarbonate de sodium (1,4%) i.v.
- e) Furosémide i.v.

Le bloc AV du 3^e degré s'expliquait suffisamment par l'hyperkaliémie sévère et il n'y avait pas de signes évocateurs d'une genèse cardio-ischémique. L'hyperkaliémie avec troubles du rythme cardiaque est une urgence potentiellement fatale. Du calcium par voie i.v. a été immédiatement administré pour stabiliser les membranes des cardiomyocytes. En outre, nous avons administré une perfusion d'insuline/glucose, un β₂-mimétique inhalé et, pour corriger l'acidose métabolique, une perfusion i.v. de bicarbonate de sodium à 1,4% afin d'obtenir une diminution rapide de la concentration sanguine de potassium (par shift intracellulaire du potassium). Il n'y avait pas d'indication aiguë à la pose d'un stimulateur cardiaque en raison de la possibilité de correction rapide de la cause du bloc AV (hyperkaliémie). Avec les mesures citées, la concentration sérique de potassium a rapidement régressé (fig. 2) et une conversion en rythme sinusal a été obtenue, avec une fréquence cardiaque de 55/min.

En parallèle, la vigilance s'est normalisée («Glasgow Coma Scale» [GCS] 15). L'administration d'un diurétique de l'anse afin d'améliorer l'excrétion rénale de potassium, en association avec une expansion volémique chez les patients hypovolémiques, peut être

Tableau 1: Analyse des gaz du sang artériel à l'admission.

Valeur de laboratoire (référence)	Résultat
pO ₂ (83–108 mm Hg)	77 mm Hg
pCO ₂ (35–48 mm Hg)	29 mm Hg
Bicarbonate (22–25 mmol/l)	16 mmol/l
Potassium (3,6–5,0 mmol/l)	8,0 mmol/l
Créatinine (63–106 µmol/l)	722 µmol/l
Sodium (136–146 mmol/l)	128 mmol/l

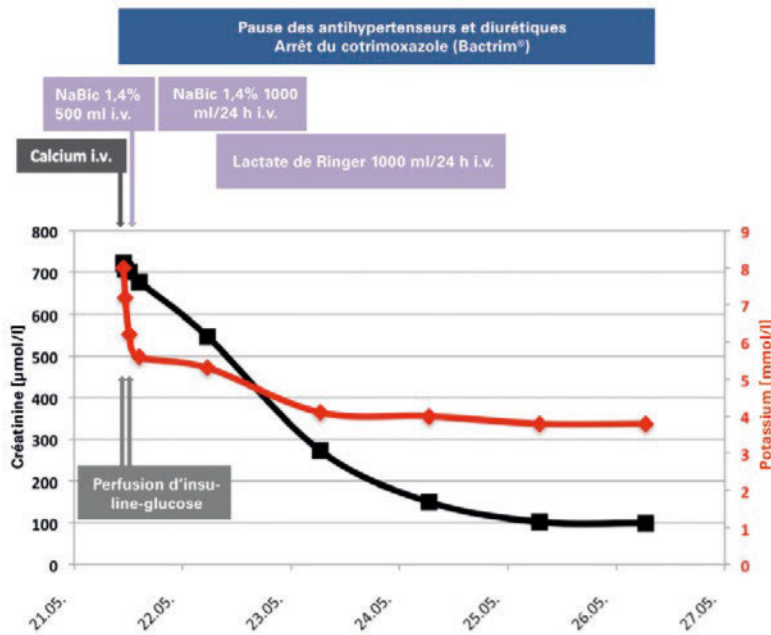


Figure 2: Evolution de la créatinine (courbe noire) et évolution du potassium (courbe rouge) durant l'hospitalisation. NaBic: bicarbonate de sodium.

évaluée. Chez notre patient, nous avons renoncé à l'administration de furosémide en raison de la diurèse déjà satisfaisante (100–150 ml/h) obtenue sous perfusion de bicarbonate de sodium et de la régression rapide de la concentration de potassium, d'autant plus que le patient était hypovolémique.

Question 2: Laquelle des mesures suivantes n'est pas prioritaire pour l'évaluation supplémentaire de la cause de l'insuffisance rénale et de l'hyperkaliémie?

- a) Anamnèse médicamenteuse
- b) Récupération des valeurs préalables de créatinine
- c) Evaluation des comorbidités
- d) Analyse toxicologique
- e) Hétéro-anamnèse

Selon son anamnèse, le patient a été hospitalisé jusqu'il y a deux semaines en raison d'une infection à *Staphylococcus aureus*, avec possible endocardite sur valves natives et multiples foyers septiques: omarthrite, infection de prothèse totale de hanche, spondylodiscite avec abcès épidual au niveau de C2–4 et de L4–5. Les foyers infectieux ont été éliminés chirurgicalement et le patient a reçu une antibiothérapie i.v. de quatre semaines par flucloxacilline, puis céfazoline, suivie d'un traitement de dix jours par pipéracilline/tazobactam (en raison d'une pyélonéphrite survenue par la suite, avec mise en évidence de *Pseudomonas aeruginosa*). Lors de sa sortie de l'hôpital, 13 jours avant l'hospitalisation actuelle, le patient est passé à un traitement par cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) p.o. Parmi les autres antécédents médicaux du patient, il convient de citer une maladie coronaire tritonculaire

Tableau 2: Liste des médicaments du patient à l'admission.

Médicament	Dose	
Diovan®	160 mg	1-0-0 pcs p.o.
Amlodipine	5 mg	1-0-0 pcs p.o.
Concor®	2,5 mg	1-0-0 pcs p.o.
Esidrex®	25 mg	0,5-0-0 pcs p.o.
Torem®	10 mg	2-0-0 pcs p.o.
Chlorure de potassium	10 mmol	1-1-1 pcs p.o.
Bactrim® forte (cotrimoxazole)	800/160 mg	1-1-1 pcs p.o.
Aspirine® cardio	100 mg	1-0-0 pcs p.o.
Xarelto®	20 mg	1-0-0 pcs p.o.
Rosuvastatine	10 mg	1-0-0 pcs p.o.
Biktarvy®	50/200/25 mg	1-0-0 pcs p.o.

avec fraction d'éjection ventriculaire gauche modérément diminuée, une hypertension artérielle traitée par médicaments, une infection par le VIH-1 et des embolies pulmonaires. La liste des médicaments du patient au moment de son admission est présentée dans le tableau 2. L'hétéro-anamnèse réalisée à l'établissement médico-social a confirmé une prise régulière des médicaments.

La valeur de créatinine s'élevait à 105 µmol/l 13 jours avant l'admission du patient, ce qui correspond à un débit de filtration glomérulaire estimé (selon la formule CKD-EPI) de 61 ml/min./1,73 m². Depuis lors, des contrôles de laboratoire n'avaient plus été effectués jusqu'à la réadmission en urgence.

En l'absence d'indices évocateurs d'une intoxication à l'anamnèse/hétéro-anamnèse, une analyse toxicologique n'était pas indiquée de façon prioritaire. Face à une constellation de bradycardie, d'hyperkaliémie et de diminution de la vigilance, il convient entre autres de songer à une intoxication à la digoxine ou à d'autres glycosides cardiaques; ces substances entraînent une augmentation de la concentration extracellulaire de potassium par inhibition réversible de la pompe sodium-potassium dans les cellules musculo-squelettiques et les cardiomyocytes [1]. Etant donné qu'il n'y avait pas d'indice d'une prise de glycosides cardiaques chez notre patient et que l'hyperkaliémie était suffisamment expliquée par l'insuffisance rénale sévère en association avec les médicaments pris par le patient (tab. 2), nous avons renoncé à la réalisation d'analyses toxicologiques correspondantes.

Question 3: Lequel des examens suivants ne fait pas partie des examens de base en cas d'insuffisance rénale aiguë?

- a) Examen microscopique des urines
- b) Echographie des reins/voies urinaires
- c) Profil des protéines urinaires
- d) Echographie duplex des artères rénales
- e) Examen cyto bactériologique des urines

Une échographie des reins/voies urinaires devrait être réalisée rapidement afin de rechercher une stase urinaire en tant que cause pouvant potentiellement être corrigée rapidement d'une insuffisance rénale aiguë. Chez notre patient, l'échographie n'a pas révélé de signe d'hydronéphrose. Une discrète leucocyturie a été constatée à l'examen cyto bactériologique des urines; l'examen microscopique des urines (sédiment) était, quant à lui, sans particularités, avec notamment une absence d'hématurie, de cylindres pathologiques et de signes de lésion tubulaire. Le rapport protéine/créatinine dans un échantillon d'urine ponctuel s'élevait à 87 mg/mmol, ce qui correspond à une protéinurie d'env. 870 mg/24 h; le profil des protéines urinaires a montré une protéinurie glomérulaire essentiellement non sélective (dont albuminurie d'env. 430 mg/24 h) et une légère protéinurie tubulaire. L'échographie duplex des artères rénales n'est généralement pas indiquée en tant qu'examen de base en cas d'insuffisance rénale aiguë, hormis en cas de suspicion d'un infarctus rénal aigu, ce qui n'était pas le cas chez notre patient qui avait une lactate déshydrogénase (LDH) normale.

En résumé, le patient présentait une insuffisance rénale aiguë de stade KDIGO 3 lors de son admission. Sur le plan étiologique, deux diagnostics différentiels étaient privilégiés. D'une part, une cause hémodynamique systémique et intra-glomérulaire entraînait en ligne de compte dans un contexte de prise alimentaire réduite, d'hypovolémie et de poursuite des médicaments antihypertenseurs et diurétiques (sartan, antagoniste calcique, thiazide, diurétique de l'anse). D'autre part, une néphrite interstitielle aiguë (NIA) d'origine médicamenteuse induite par le cotrimoxazole était envisageable, vu que le déroulement temporel était compatible.

Question 4: Lequel des médicaments suivants n'occasionne pas d'hyperkaliémie en tant qu'effet indésirable?

- a) Sartan
- b) Diurétique de l'anse
- c) Antagoniste de l'aldostérone
- d) Cotrimoxazole
- e) Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Chez notre patient, l'hyperkaliémie sévère est survenue en tant que complication de l'insuffisance rénale aiguë et en plus en tant que conséquence de la co-médication par sartan, cotrimoxazole et substitution potassique.

Les inhibiteurs de l'ECA, les sartans, les antagonistes de l'aldostérone et le cotrimoxazole entraînent une diminution de l'excrétion rénale de potassium: les trois premières classes de substances par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à différents niveaux, avec hypoaldostéronisme consécutif; le cotrimoxazole par inhibition directe du canal sodique

épithélial (ENaC) dans le tubule distal/ tube collecteur. Les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques entraînent classiquement une hypokaliémie, mais ont potentiellement contribué à une aggravation d'origine hémodynamique de l'insuffisance rénale via hypovolémie chez notre patient.

Outre le traitement aigu mentionné, tous les antihypertenseurs et diurétiques ont été interrompus, le cotrimoxazole et la substitution potassique ont été arrêtés et une expansion volémique a été mise en place, initialement avec du bicarbonate de sodium à 1,4% et par la suite avec une solution de lactate de Ringer i.v. En cas d'hyperkaliémie sévère, une perfusion de grand volume de lactate de Ringer doit être évitée en raison de la teneur en potassium. Chez notre patient, compte tenu de la régression rapide et nette du potassium, nous avons opté pour la solution de lactate de Ringer, qui est plus physiologique que le NaCl à 0,9% et contient une concentration de chlorure nettement plus faible. Dans trois études randomisées et contrôlées intra-opératoires, une concentration sérique de potassium significativement plus élevée a été constatée après l'administration i.v. de NaCl à 0,9% par rapport à la solution de lactate de Ringer; cette dernière n'était pas associée à une augmentation de la concentration de potassium [2–4]. Avec les mesures citées, une régression de la créatinine et une diminution de la concentration de potassium à 5–5,5 mmol/l ont déjà été constatées au cours des 24 premières heures. Une récupération de la fonction rénale aux valeurs initiales a été obtenue en l'espace de quatre jours; en parallèle, le potassium sérique s'est normalisé (fig. 2) et l'état général du patient s'est amélioré. Le rétablissement rapide a confirmé la cause hémodynamique systémique et intra-glomérulaire de l'insuffisance rénale aiguë et n'était pas compatible avec une NIA induite par le cotrimoxazole.

La cause de la protéinurie glomérulaire essentiellement non sélective est restée incertaine. Dans la mesure où l'examen microscopique des urines (sédiment) était sans particularités, nous l'avons interprétée comme étant le plus vraisemblablement liée à une maladie rénale chronique préexistante, sachant qu'une néphropathie vasculaire avec glomérulosclérose focale-segmentaire (GSFS) secondaire serait envisageable sur le plan étiologique compte tenu du profil de risque cardiovasculaire accru.

Discussion

Le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) est une préparation combinée associant deux substances antimicrobiennes à action synergique, qui inhibent toutes deux la synthèse bactérienne d'acide tétrahydrofolique. Il en résulte une inhibition de la synthèse d'ADN bactérien avec un effet bactéricide [5, 6].

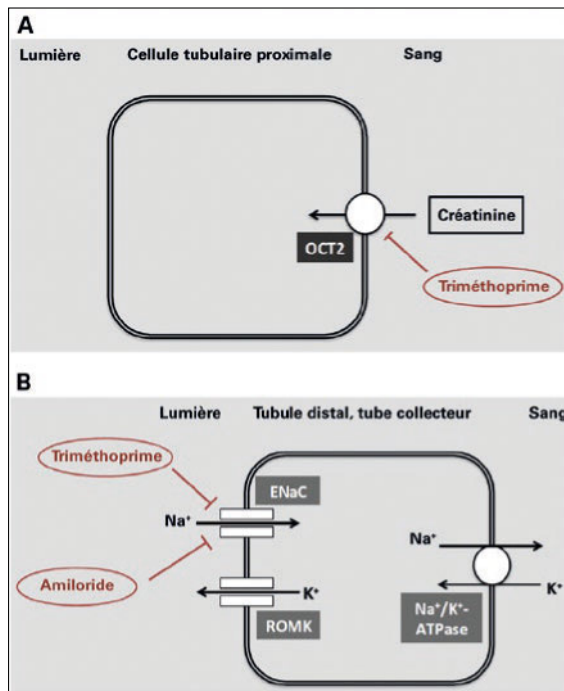


Figure 3: A) Transporteur OCT2 dans le tubule proximal. B) Inhibition de l'ENaC dans le tubule distal et dans le tube collecteur induite par le triméthoprime. ENaC: canal sodique épithélial; OCT: transporteur de cations organiques; ROMK: «renal outer medullary potassium (K⁺) channel» (canal potassique). [8, 11].

Dans les lignes qui suivent, nous nous concentrons sur les effets rénaux potentiels du cotrimoxazole.

Question 5: Lequel des effets suivants n'est pas un effet potentiel du cotrimoxazole?

- a) Inhibition de l'ENaC dans le tubule distal/ tube collecteur
- b) Trouble de la sécrétion de créatinine
- c) Néphrite interstitielle
- d) Inhibition du cotransporteur sodium-glucose dans le tubule proximal
- e) Inhibition de la synthèse d'ADN bactérien

Trouble de la sécrétion de créatinine

La créatinine n'est pas uniquement filtrée au niveau glomérulaire, mais elle est également sécrétée au niveau tubulaire. Le triméthoprime entraîne une diminution de la sécrétion tubulaire de créatinine par inhibition compétitive du transporteur de cations organiques (OCT2) au niveau de la membrane basolatérale du tubule proximal (fig. 3A). Il en résulte une augmentation rapide et réversible de la concentration sérique de créatinine, sans influence sur la fonction rénale [7, 8]. En cas de fonction rénale normale, il faut s'attendre à une légère augmentation de la créatinine d'env. 10% [7].

Réponses:

Question 1: b. Question 2: d. Question 3: d. Question 4: b. Question 5: d.

Chez notre patient, le pic de créatinine était plus de trois fois supérieur à la valeur initiale, ce qui ne pouvait pas s'expliquer uniquement par une inhibition de la sécrétion de créatinine. En outre, une élévation concomitante de l'urée sérique ne devrait pas se produire en cas de trouble de la sécrétion de créatinine isolé (notre patient avait une urée élevée).

Action diurétique et hyperkaliémie

Le triméthoprime présente une similitude structurelle avec le diurétique d'épargne potassique amiloride et il bloque l'ENaC dans le tubule distal et le tube collecteur (fig. 3B). Il en résulte une absorption lumineuse réduite de sodium dans les cellules et donc une légère action diurétique et une excrétion rénale réduite de potassium via les canaux potassiques («renal outer medullary potassium channel» [ROMK]), avec hyperkaliémie consécutive [9–11]. Une association entre le traitement par cotrimoxazole et des hyperkaliémies a été montrée dans plusieurs études [12, 13].

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sous cotrimoxazole sont le traitement à dose élevée, l'insuffisance rénale, le traitement concomitant par inhibiteurs du SRAA et l'âge avancé; dans ces situations, une surveillance étroite des concentrations sériques de potassium et de créatinine est indispensable. Un contrôle de laboratoire après l'initiation du cotrimoxazole aurait permis d'interrompre rapidement la substitution potassique et le sartan chez notre patient, ce qui aurait probablement permis d'éviter cette complication dangereuse.

Néphrite interstitielle aiguë

Enfin, il convient encore de mentionner la NIA d'origine médicamenteuse sous sulfaméthoxazole. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité probablement rare qui, indépendamment de la dose, survient typiquement sept à dix jours après la première exposition à l'agent déclenchant (en cas de réexposition, survenue plus précoce possible). Après l'arrêt du médicament déclenchant, une stabilisation ou amélioration de la fonction rénale peut être escomptée en l'espace de trois à sept jours. La NIA est confirmée par biopsie rénale, qui montre un infiltrat inflammatoire interstitiel, une tubulite et un œdème interstitiel. L'évolution chez notre patient, avec une nette régression de la créatinine déjà au cours des 24 premières heures, n'était pas compatible avec une NIA induite par cotrimoxazole.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'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.2021.08838>.

Correspondance:
Dr méd. Manuela Nickler
Transplantationsimmunologie & Néphrologie
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
manuela_nickler[at]
bluewin.ch

Nouveau



Après une décompensation due à une insuffisance cardiaque:

Offrez à vos patients la stabilité nécessaire. Lorsqu'ils en ont le plus besoin.¹⁻⁴



Verquvo® est utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite qui ont été stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV.

Verquvo® est utilisé en association avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque.



Références: 1. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935-944. 2. Butler J, Anstrom KJ, Armstrong PW; VICTORIA Study Group. Comparing the benefit of novel therapies across clinical trials: insights from the VICTORIA trial. *Circulation.* 2020;142(8):717-719. 3. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-1893. 4. Information professionnelle Verquvo® (vericiguat) Schweiz, www.swissmedinfo.ch

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, se référer à l'information professionnelle/l'information destinée aux patients de Verquvo® disponible sous www.swissmedinfo.ch.

Information professionnelle abrégée de Verquvo® (Vericiguat): Stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) C: Comprimés pelliculés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de vériciguat I: Verquvo est utilisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite qui ont été stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV. Verquvo est utilisé en association avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. P: Dose initiale Verquvo 2,5mg 1x/jour, augmentation en fonction de la tolérance à 5mg 1x/jour environ toutes les 2 semaines puis à la dose d'entretien 10mg 1x/jour ; à prendre avec de la nourriture. Assurer une stabilisation suffisante après une décompensation récente avant l'instauration du traitement par Verquvo, en particulier chez les patients présentant des taux de NT-proBNP très élevés. La stabilisation clinique comprend le traitement de la surcharge volumique par des diurétiques à effet intensifié (en intraveineuse) et l'optimisation de l'approche thérapeutique avec l'utilisation d'autres traitements standard de l'insuffisance cardiaque. CI: Hypersensibilité à l'un des excipients, utilisation concomitante avec d'autres stimulateurs de la GCs (riociguat), ou des inhibiteurs de la PDE-5. MG/Pr: Veiller à une stabilisation suffisante des patients concernés avant l'instauration du traitement par Verquvo (voir P), risque d'hypotension symptomatique: en cas de survenue, ajustement de la posologie des diurétiques et le traitement d'autres causes de l'hypotension (p.ex. hypovolémie). GA: Verquvo ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse, interrompre l'allaitement ou interrompre/s'abstenir du traitement par Verquvo. El fréquents: hypotension, anémie, vertiges, nausées, céphalées, dyspepsie, vomissements, reflux gastro-œsophagien. IA: expérience limitée avec l'utilisation concomitante de nitrates à longue durée d'action. Prés.: 14 et 100 cpr. pell. de 2.5mg; 14, 98 et 100 cpr. pell. de 5mg; 14, 98 et 100 cpr. pell. de 10mg. (B). Pour de plus amples informations: voir www.swissmedinfo.ch. Distribution: Bayer (Schweiz) AG, Uetlibergstr. 132, 8045 Zurich. PP-M_VER-CH-0003-3_10.2021

PP-VER-CH-0010-2_10.2021