

SWISS MEDICAL FORUM

Depuis 2001, le SMF publie des articles axés sur la pratique couvrant tout le spectre de la médecine. Il est l'organe officiel de formation postgraduée et continue de la FMH et une revue officielle de formation postgraduée et continue de la SSMIG. En tant que membre de la COPE, le SMF remplit les critères de l'ISFM pour une revue d'évaluation par les pairs.



871

Dix ans de dépistage néonatal de la mucoviscidose en Suisse

Bien établi Le dépistage néonatal de la mucoviscidose a été introduit en Suisse en 2011. Dix ans plus tard, il est temps de jeter un regard sur ce qui a été accompli et d'envisager des optimisations du programme pour l'avenir.

Jürg Barben et al.



875

20 ans de TAVI: un changement de paradigme dans le traitement de la sténose aortique sévère

Highlight cardiologie L'implantation de valve aortique par voie transcathéter dispose d'une évidence si vaste et cohérente que les directives internationales étendent son indication aux sujets plus jeunes, indépendamment du risque chirurgical.

Lorenz Räber, Stephan Windecker



879

Un sevrage acide

Troubles acido-basiques Un patient alcoolique de 64 ans nous est adressé en raison d'une somnolence et d'une faiblesse générale. À l'exception d'une hypertrophie de la prostate, aucun antécédent médical n'est connu. Selon l'hétéro-anamnèse, le patient tente depuis deux jours un «sevrage à froid», il n'aurait presque plus rien mangé depuis lors et serait tombé à plusieurs reprises. La veille, il aurait fait état d'une crise de convulsions.

Niklas Stauffer, Pascal Locher

Sans détour

Prof. Dr méd. Lars C. Huber, Prof. Dr méd. Martin Krause

Rédaction scientifique Forum Médical Suisse

Pertinent pour la pratique

Compléments alimentaires pour la réduction des lipides

L'étude présentée ici [1] plaide contre un rôle efficace des compléments végétaux dans la gestion du cholestérol: 200 personnes âgées de 40–75 ans, présentant un taux de cholestérol LDL compris entre 1,8 et 4,9 $\mu\text{mol/l}$ et un risque à 10 ans élevé à très élevé de futur évènement cardiovasculaire ont été randomisées. Les groupes parallèles de l'étude comprenaient un traitement par statine à faible dose (rosuvastatine 5 mg), un placebo, de l'huile de poisson, de la cannelle, de l'ail, du curcuma, des stérols végétaux et du riz rouge, tous pris une fois par jour pendant 28 jours.

Le traitement par rosuvastatine a réduit les valeurs de cholestérol LDL de 35%, le cholestérol

total de 23% et les triglycérides de 18%. A l'inverse, aucun des compléments alimentaires évalués n'a entraîné de réduction significative des lipides ou de différences significatives par rapport au placebo.

Bien entendu, il s'agit d'une petite étude monocentrique portant sur un choix sélectionné de compléments alimentaires, dont tous ne sont d'ailleurs pas commercialisés en tant que produits anti-cholestérol naturels. Selon l'effet attendu, les groupes étaient probablement aussi trop petits pour détecter des différences par rapport au placebo. L'éditorialiste appelle donc à ne pas considérer trop hâtivement tous les compléments alimentaires comme inefficaces [2].

J Am Coll Cardiol. 2023. doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013.

J Am Coll Cardiol. 2023. doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.004.

Rédigé le 8.1.23_HU.

Hydrochlorothiazide et chlortalidone équivalents en tant qu'antihypertenseurs

Dans le traitement de l'hypertension artérielle, les diurétiques thiazidiques sont toujours considérés comme extrêmement efficaces. L'hydrochlorothiazide (HCT), le prototype des diurétiques thiazidiques, et la chlortalidone, un analogue thiazidique, sont les plus utilisés. Jusqu'à présent, la chlortalidone semblait présenter quelques avantages par rapport à l'HCT, car elle a obtenu de meilleurs résultats dans différentes études et a une demi-vie plus longue. Toutefois, il n'existait pas de comparaison directe jusqu'alors.

Une étude a comparé les deux substances chez un grand nombre de patientes et patients (13 523 personnes hypertendus, âgés de >65 ans, >95% d'hommes) en ce qui concerne le critère d'évaluation combiné suivant: infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, angine de poitrine instable et décès. L'approche pragmatique de cette étude a consisté à traiter initialement tous les participantes et participants par 25 ou 50 mg d'HCT par jour. Pour la randomisation, ils ont soit a) continué à recevoir de l'HCT, soit b) reçu à la place 12,5 ou 25 mg de chlortalidone par jour. Après 2,4 ans en moyenne, aucune différence n'a été observée entre les deux diurétiques: le critère d'évaluation combiné a été atteint chez 10,4% des personnes du groupe chlortalidone et chez 10% de ceux du groupe HCT. L'analyse en sous-groupes n'a elle non plus révélé aucune différence, hormis pour les personnes avec ou sans antécédents d'évènements ischémiques. Les hypokaliémies étaient significativement plus fréquentes sous chlortalidone (6,0 vs. 4,4%, $p < 0,001$).

Sur la base de ces données, les deux diurétiques thiazidiques peuvent aujourd'hui probablement être considérés comme équivalents dans le traitement de l'hypertension. Contrairement à l'HCT (Esidrex®), la chlortalidone (anciennement Hygroton®) n'est plus disponible en Suisse en tant que monopréparation depuis 2014. Les deux principes actifs sont contenus dans de nombreuses préparations combinées.

N Engl J Med. 2022. doi.org/10.1056/NEJMoa2212270.

Rédigé le 16.1.2023_MK.

Zoom sur...

Hépatite alcoolique

- L'alcool provoque un large éventail de maladies hépatiques, allant de la stéatose, en passant par la stéatohépatite et la fibrose hépatique, jusqu'au développement d'une cirrhose.
- L'hépatite alcoolique est une affection aiguë grave survenant chez des personnes qui souffrent déjà d'une hépatopathie alcoolique et qui continuent à consommer de l'alcool – il est intéressant de noter que l'on ne sait pas si la quantité d'alcool et/ou le mode de consommation jouent un rôle pathogène pertinent.
- La prévalence est inconnue, mais elle est en augmentation (depuis la pandémie de COVID-19?), en particulier chez les jeunes adultes et les femmes.
- Le diagnostic est établi cliniquement et sur la base de paramètres de laboratoire: l'ictère, la poursuite de la consommation d'alcool, une bilirubine >50 $\mu\text{mol/l}$ et une AST/ALT >1,5 ont été proposés comme critères diagnostiques. D'autres maladies du foie (par ex. hépatite virale, auto-immune et ischémique, maladie de Wilson) doivent être exclues. Une biopsie est souvent effectuée.
- Différents scores sont utiles pour estimer la mortalité – qui est nettement augmentée (20–50%)! – et la réponse à une corticothérapie.
- Chez les malades ayant un score MELD («Model For End-Stage Liver Disease») élevé, les glucocorticoïdes ont un effet bénéfique à court terme. La mortalité à trois mois n'est toutefois pas influencée. Il en va de même pour un traitement antioxydant supplémentaire à base de N-acétylcystéine.
- Le facteur le plus important pour le pronostic à long terme est l'abstinence d'alcool rigoureuse. Or, seule environ la moitié des personnes concernées y parviennent. Même après une éventuelle transplantation, le taux de succès reste décevant à cet égard. De nouveaux concepts sont nécessaires, avec des approches holistiques et multidisciplinaires.

N Engl J Med. 2023. doi.org/10.1056/NEJMra2207599.

Rédigé le 9.1.23_HU.

Toujours digne d'être lu

Le signe de «Hoagland»

Robert J. Hoagland était un médecin militaire américain. En 1952, il a publié une monographie de plusieurs pages sur la mononucléose infectieuse dans l'«American Journal of Medicine» [1]: celle-ci contenait à la fois des données cliniques personnelles et une revue détaillée de la littérature déjà publiée. Il était déjà évident à l'époque qu'il s'agissait d'une maladie infectieuse très contagieuse, surtout chez les jeunes («kissing disease»), même si les virus d'Epstein-Barr qui en étaient responsables n'avaient pas encore été identifiés. Sur le plan clinique, les 56 cas rassemblés par Hoagland – des cadets-officiers de l'académie de West Point – présentaient tous de la fièvre et un gonflement des ganglions lymphatiques, une pharyngo-amygdalite était présente dans >80% des cas. Hoagland a également observé un gonflement des paupières supérieures chez un tiers des personnes examinées (19 cas): «Supra-ocular edema, present early in the course of illness, should be emphasized more as a helpful sign. It consists of a drooping of the swollen orbital position of the upper eyelid upon the palpebral portion, and sagging of the latter, which is also swollen, resulting in a narrower ocular aperture.»

Ce signe, qui porte son nom, est une caractéristique diagnostique utile, comme Hoagland l'avait déjà lui-même anticipé: dans un travail suisse récent, 14/26 personnes avec mononucléose infectieuse présentaient un gonflement des paupières au sens d'un signe de Hoagland [2].

1 Am J Med. 1952, doi.org/10.1016/0002-9343(52)90154-x.

2 Infection. 2022, doi.org/10.1007/s15010-022-01932-6.

Rédigé le 8.1.23_HU.

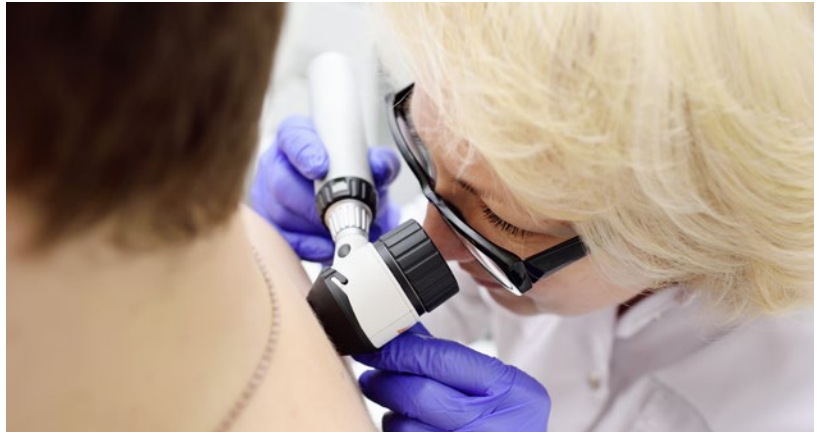
Pour les médecins hospitaliers

Artérite à cellules géantes: biopsie nécessaire?

La biopsie des artères temporales est considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic de l'artérite à cellules géantes. En raison de sa sensibilité relativement faible (jusqu'à 70%), une corticothérapie est néanmoins souvent débutée en cas de suspicion clinique malgré une biopsie négative.

Dans ce travail canadien, l'influence de la biopsie de l'artère temporale sur le traitement par corticoïdes a été examinée sur la base de 13 études. L'analyse a porté sur 1355 patientes et patients (73% de femmes, âge moyen 70,5 ans), dont 463 ont eu une biopsie positive et 892 une biopsie négative. Les informations sur les traitements antérieurs et postérieurs aux corticoïdes ainsi que sur l'arrêt du traitement n'étaient pas disponibles dans toutes les études, raison pour laquelle les analyses se basaient sur des chiffres différents. Chez les personnes sans traitement préalable, un traitement a été initié

Cela nous a également interpellés



© Evgeniy Kalinovskiy / Dreamstime

La recherche de facteurs prédisposant au cancer de la peau a aussi inclus la vitamine D.

Mélanome moins fréquent en cas de prise régulière de vitamine D

Sous l'influence des rayons UV-B, le soleil favorise la production de vitamine D dans la peau. Ce rayonnement UV-B induit aussi incontestablement différentes tumeurs cutanées malignes, parmi lesquelles les kératoses actiniques, les carcinomes spinocellulaires, les carcinomes basocellulaires et les mélanomes. La question de savoir si la vitamine D accumulée dans la peau a un lien avec la carcinogenèse ou, au contraire, si elle protège même contre le cancer de la peau n'est pas tranchée.

Dans le cadre d'une recherche sur les facteurs prédisposant au cancer de la peau, un groupe finlandais a inclus la prise orale de vitamine D dans l'analyse. L'étude a porté sur 498 adultes (âgés de 21–79 ans, autant de femmes que d'hommes) qui présentaient un risque de cancer de la peau, quel qu'il soit. Parmi ceux qui prenaient régulièrement de la vitamine D, il y avait significativement moins de personnes avec un mélanome antérieur ou actuel (18%) que parmi ceux sans prise de vitamine D (32%, $p = 0,021$). Même lorsque tous les types de cancer de la peau étaient regroupés, la prise de vitamine D était associée à significativement moins de cancers (62 vs. 75%, $p = 0,027$). Le taux de vitamine D mesuré dans le sang ne jouait aucun rôle.

La conception de l'étude et le petit nombre de patientes et patients ne suffisent pas pour promouvoir les préparations à base de vitamine D contre la survenue de mélanomes ou de tumeurs cutanées. Il faudrait déterminer, avec un plus grand nombre d'individus, si la prise de vitamine D concernait avant tout ceux rarement exposés au soleil.

Melanoma Res. 2022, doi.org/10.1097/CMR.0000000000000870.

Rédigé le 15.1.2023_MK.

significativement plus souvent après une biopsie positive qu'après une biopsie négative ($p < 0,001$). Chez $\frac{3}{4}$ des personnes participantes à l'étude, une corticothérapie avait déjà été initiée avant la biopsie; significativement plus souvent chez les personnes dont la biopsie était positive que chez celles avec biopsie négative. Les corticoïdes initiés avant la biopsie n'ont été suspendus que dans 47% des cas après une biopsie négative. En ce qui concerne la durée des traitements par corticoïdes, il n'y avait pas de différence entre le groupe traité avec biopsie positive et le groupe traité avec biopsie négative. Les auteurs en concluent que la biopsie n'a qu'une influence minimale sur la décision de recourir à une corticothérapie au long cours. Ils

rappellent à cet égard que l'intervention entraîne parfois aussi des complications qui n'ont pas été étudiées jusqu'à présent.

La question de savoir si une biopsie est nécessaire pour le diagnostic d'une artérite à cellules géantes est très ancienne. En cas de présentation clinique et de résultats de laboratoire convaincants, il est possible de renoncer à une biopsie. Il ne faut pas oublier que les méthodes non invasives, telles que l'échographie Doppler, l'IRM et le PET-scan, permettent de visualiser l'inflammation des artères de manière de plus en plus fiable.

Plast Reconstr Surg Glob Open. 2022, doi.org/10.1097/GOX.00000000000004185. Rédigé le 14.1.2023_MK.

Bien établi

Dix ans de dépistage néonatal de la mucoviscidose en Suisse

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose a été introduit en Suisse en 2011. Dix ans plus tard, il est temps de jeter un regard sur ce qui a été accompli et d'envisager des optimisations du programme pour l'avenir.

Prof. Dr méd. Jürg Barben^a; Eva S. L. Pedersen^b, PhD; Daria Berger^b, médecin diplômée; Corina S. Rueegg^b, PhD; Dr phil. nat. Javier Sanz^c; Dr sc. nat. Susanna Sluka^{d,e}; Prof. Dr méd. Matthias Baumgartner^{d,f}; Prof. Dr méd. Claudia E. Kuehni^{b,g}; pour la task force dépistage néonatal de la mucoviscidose*

^a Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen; ^b Forschungsgruppe Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Bern; ^c Abteilung Genetik, Universitäts-Kinderklinik Bern, Bern; ^d Neugeborenen-Screening Schweiz, Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich; ^e Proteinlabor, Endokrinologie, Universitätskinderkliniken Zürich, Zürich; ^f Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderkliniken Zürich, Zürich; ^g Pädiatrische Pneumologie, Medizinische Kinderklinik, Inselspital, Universität Bern, Bern

* Autres membres de la task force dépistage néonatal de la mucoviscidose:

Dr méd. Sylvain Blanchon (Lausanne), PD Dr méd. Carmen Casaulta (Berne), Prof. Dr méd. Philipp Latzin (Berne), Dr méd. Anne Mornand (Genève), Prof. Dr méd. Alexander Möller (Zürich), Dr méd. Dominik Müller (Aarau), Prof. Dr méd. Nicolas Regamey (Lucerne), Dr Isabelle Rochat (Lausanne), Prof. Dr méd. Daniel Trachsel (Bâle), Dr méd. Maura Zanolari (Lugano)

Introduction du dépistage de la mucoviscidose en Suisse

En 2008, les avantages et les inconvénients du dépistage néonatal («newborn screening» [NBS]) de la mucoviscidose («cystic fibrosis» [CF]) avaient été discutés pour la première fois dans le Forum Médical Suisse (FMS) et un projet pilote avait été annoncé pour la Suisse [1]. Une étude rétrospective avait montré que le procédé prévu en deux étapes, avec le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) dans le sang du talon («carte de Guthrie»), suivi de la recherche des sept mutations les plus fréquentes dans la mucoviscidose en Suisse, aurait permis de dépister 98% des cas de mucoviscidose diagnostiqués cliniquement entre 2006 et 2009 [2]. Après une phase de planification minutieuse, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a approuvé un projet pilote de deux ans, qui a pu démarrer le 1er janvier 2011 [3]. Celui-ci devait répondre à des questions sur la faisabilité, l'efficacité et l'acceptation du CF-NBS. Après plusieurs évaluations et une optimisation des étapes [4, 5], le CF-NBS a été définitivement approuvé par l'OFSP en décembre 2012 et les coûts (5 CHF par enfant dépisté) ont été pris en charge [6].

Comment fonctionne le dépistage?

Le CF-NBS se compose de deux parties: une partie «dépistage» au laboratoire national de dépistage néonatal de l'Hôpital pédiatrique de Zurich (test sur sang du talon) et une partie «diagnostic» dans l'un des huit centres pédiatriques spécialisés dans la mucoviscidose (fig. 1).

Dans la première partie, la TIR est dosée une première fois (TIR-1) chez tous les nouveau-nés au 4^e jour de vie à partir de la «carte de Guthrie». Si la TIR-1 est supérieure à un seuil spécifique (percentile [P] actuel 99,2), les mutations les plus fréquentes du gène «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator» (CFTR) sont recherchées sur le même spécimen de sang. Si aucune mutation n'est trouvée dans le cas d'une TIR-1 élevée, une deuxième détermination de la TIR (TIR-2) est effectuée trois semaines plus tard dans le sang du talon (filet de sécurité). En cas de dépistage positif (soit TIR-1 élevée avec mutations CFTR, soit TIR élevée à deux reprises sans mutation CFTR), le laboratoire de dépistage néonatal informe le centre de la mucoviscidose correspondant à la région de résidence de l'enfant, qui appelle les parents et convoque l'enfant pour un test de confirmation. Si deux mutations CFTR sont trouvées, cela est signalé comme «forte suspicion de mucoviscidose». Les mutations CFTR ne peuvent pas être communiquées au centre de la mucoviscidose, car la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH), en-

trée en vigueur en 2007, ne le permet pas sans le consentement écrit des parents.

Au centre de la mucoviscidose, un test de la sueur est effectué (fig. 2). Le dosage du chlorure (méthode Macroduct) reste toujours l'examen de référence pour le diagnostic de la mucoviscidose, mais il nécessite au moins 20 µl de sueur, ce qui ne peut pas toujours être obtenu chez les enfants pesant moins de 4 kg [7]. Pour cette raison, la conductivité est déterminée en parallèle (méthode Nanoduct). Cette méthode ne nécessite que 3-5 µl de sueur. En cas de test de la sueur pathologique ou limite, l'élastase pancréatique est ensuite dosée dans les selles et les 50 mutations CFTR les plus fréquentes sont recherchées dans le sang. Si aucune mutation n'est trouvée ou si une seule mutation est trouvée, le génome entier est séquencé à la recherche de mutations responsables de la mucoviscidose. Si un test de la sueur n'est pas possible en raison d'une quantité insuffisante de sueur, l'élastase pancréatique est déterminée et le test de la sueur est effectué dès que l'enfant pèse plus de 4 kg. Sur la base de ces tests, le diagnostic de mucoviscidose est posé (ou exclu) et le résultat est communiqué au laboratoire de dépistage néonatal et à la base de données centrale.

Modifications du dépistage

Le CF-NBS a été optimisé au fil des années, la plupart des modifications ayant eu lieu lors de la phase pilote précoce entre 2011 et 2013



Prof. Dr méd. Jürg Barben
Pneumologie/Allergologie,
Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

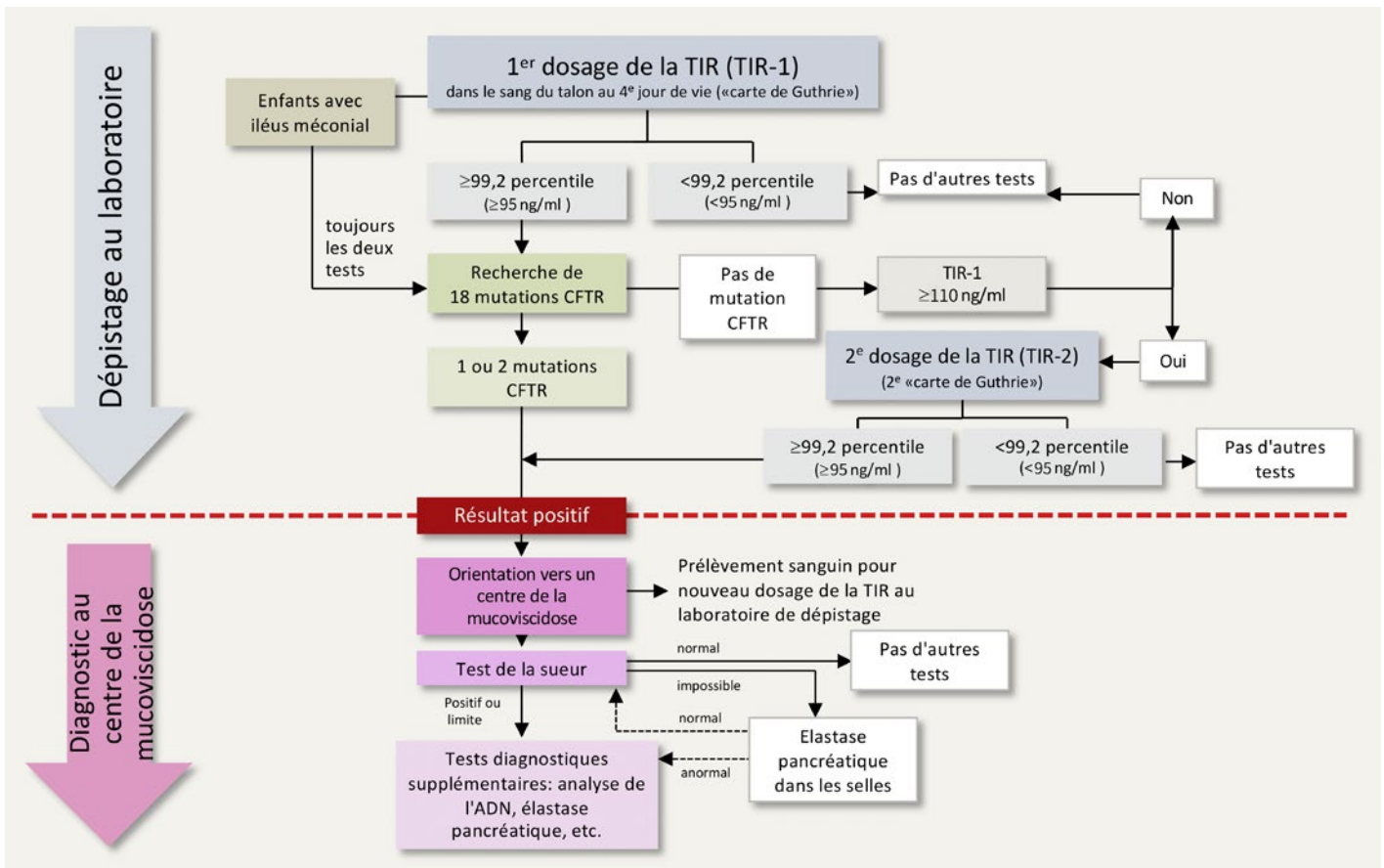


Figure 1: Algorithme du dépistage néonatal de la mucoviscidose en 2022 (modifié de [6]: Barben J, Rueegg CS, Schöni MH, Gallati S, Torresani T, Fingerhut R, Baumgartner M. Dépistage néonatal de la mucoviscidose – une histoire à succès. Forum Med Suisse. 2013;13(49):1010–2.). CFTR: «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator»; TIR: trypsine immunoréactive.

[4, 5, 8]. Les ajustements de la valeur limite de la TIR et le passage de sept à 18 mutations CFTR visaient entre autres à améliorer la valeur prédictive positive (VPP) et à réduire les tests inutiles chez les enfants sains. Après cette période, le protocole est resté inchangé jusqu'en 2019, lorsque le système de laboratoire pour le dosage de la TIR a été remplacé, ce qui a entraîné une adaptation de la valeur limite de la TIR [9].

Evaluation après dix ans de dépistage de la mucoviscidose

Au cours des dix premières années, 873 273 analyses de la TIR au total ont été effectuées au laboratoire de dépistage néonatal. Parmi elles, 6606 dépassaient la valeur limite et ont donné lieu à une analyse de l'ADN (fig. 3). Globalement, 949 enfants ont été adressés à un centre de la mucoviscidose (taux de transfert de 0,1%). Chez 738 d'entre eux, une ou deux mutations CFTR avaient été identifiées, les 211 autres avaient été adressés à un centre de la mucoviscidose via le filet de sécurité, en raison d'une TIR élevée à deux reprises. En dix ans, le dépistage a permis de poser un diagnostic précoce de mucoviscidose chez 244 enfants au total

(VPP = 26%). Dix enfants atteints de mucoviscidose avaient eu un dépistage normal et ont été diagnostiqués plus tard, après 1–30 mois, en raison de symptômes (taux de faux négatifs = 4%). Ce taux se situe dans la norme exigée par la Société européenne de la mucoviscidose (ECFS) (moins de 5%) [10].

Pour 29 enfants au total (3%), aucun diagnostic clair n'a pu être établi; il s'agit de ce que l'on appelle un «CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis» (CFSPID). Le rapport mucoviscidose:CFSPID était en moyenne de 8:1. Pour 19 nouveau-nés avec dépistage positif, aucun examen diagnostique n'a pu être effectué au centre de la mucoviscidose («lost to follow-up»). Soit ces enfants étaient hospitalisés en raison d'une autre maladie grave (par exemple prématurés, enfants nés à terme avec un stress néonatal ou une hyperbilirubinémie), soit ils étaient décédés, soit ils n'ont pas pu être joints par le centre de la mucoviscidose, en particulier lorsque les parents vivaient à l'étranger et n'étaient venus en Suisse que pour l'accouchement. Une mucoviscidose a pu être exclue chez 657 enfants au total. Une grande partie d'entre eux étaient des porteurs sains de la mucoviscidose.

L'incidence calculée des diagnostics de mucoviscidose en Suisse était de 1:3357, ce qui est inférieur à ce qui était admis auparavant (1:2500). L'incidence est restée relativement stable au cours des dix dernières années, sans indication d'une tendance à la baisse.

Les examens ont toujours été effectués rapidement. En moyenne, 16 jours s'écoulaient entre la naissance et le moment où un enfant était vu dans un centre de la mucoviscidose, et 26 jours jusqu'à la confirmation génétique. Avant l'introduction du dépistage, le diagnostic était posé en moyenne à l'âge de 198 jours [6]. La Suisse respecte ainsi les recommandations de l'ECFS, selon lesquelles un nourrisson présentant un résultat positif au NBS devrait être vu par un ou une spécialiste de la mucoviscidose au cours de son premier mois de vie [10].

Problématique des diagnostics incertains

L'objectif de tout CF-NBS est d'identifier le plus grand nombre possible d'enfants atteints de mucoviscidose afin qu'ils puissent bénéficier d'un traitement précoce. Parallèlement, il s'agit d'éviter autant que possible les diagnostics incertains (cas CFSPID), car ces enfants ne développent des symptômes – s'ils en développent –

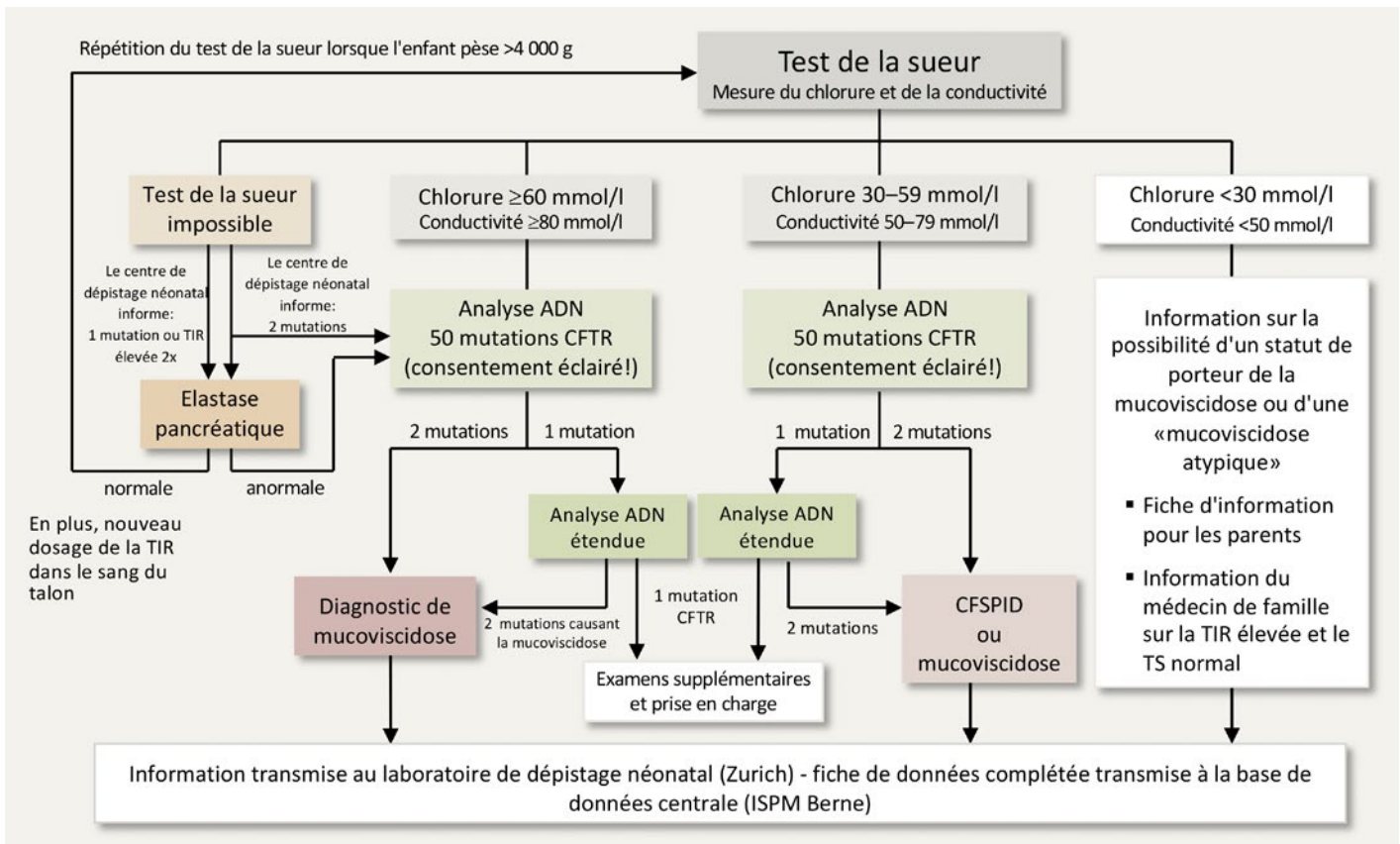


Figure 2: Procédure au centre pédiatrique de la mucoviscidose.

CFSPID : «Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis»; ISPM: Institut de médecine sociale et préventive; TIR: trypsine immunoréactive; TS: test de la sueur.

qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte [11]. La première année du dépistage, trois enfants avec CFSPID ont été identifiés, en 2012, ils étaient neuf, car en raison d'un résultat invalide du test de la sueur, une analyse génétique a été effectuée directement, ce qui a souvent permis de découvrir des mutations CFTR rares de signification indéterminée. Pour cette raison, la procédure a été adaptée de sorte que si le test de la sueur n'est pas valable, l'élastase pancréatique est d'abord déterminée dans les selles et le test de la sueur est répété 3–4 semaines plus tard. Ce n'est qu'ensuite qu'une analyse génétique est réalisée. Le nombre de diagnostics CFSPID a ainsi pu être nettement réduit [8].

A ce jour, on ne sait pas combien d'enfants avec CFSPID se voient malgré tout diagnostiquer une mucoviscidose ultérieurement; en fonction du programme de dépistage, cela représente entre 11 et 44% [12, 13]. En Suisse, en dix ans, un diagnostic de mucoviscidose n'a été posé ultérieurement que chez trois enfants avec CFSPID (10%). Parmi eux, deux ne s'étaient à tort pas vus diagnostiquer la mucoviscidose lors du premier examen, malgré la présence de deux mutations CFTR causant la mucoviscidose. Le troisième enfant présentait un nouveau variant du gène CFTR, qui n'était pas encore répertorié dans la base de données inter-

nationale CFTR2 (www.cfr2.org) [14, 15]. Toutefois, près de la moitié des enfants avec CFSPID n'ont pas été soumis à un second test de la sueur et n'ont pas été réexaminés dans un centre de la mucoviscidose.

Rôle du filet de sécurité

Le filet de sécurité avec le deuxième test sur sang du talon après 2–3 semaines a été intégré dans l'algorithme afin de ne pas manquer les enfants issus de l'immigration présentant des mutations CFTR rares en Suisse. Cependant, il en a résulté de nombreux examens inutiles et donc du stress pour les parents et des coûts pour le système de santé. En dix ans, un deuxième test sur sang du talon a été effectué chez un total de 3167 enfants. Chez 211 enfants, la TIR-2 était à nouveau élevée, mais un diagnostic de mucoviscidose n'a été posé que chez sept d'entre eux. Deux de ces sept enfants auraient été dépistés avec les 18 mutations CFTR actuellement recherchées. Il se pose dès lors la question de savoir si le filet de sécurité doit être adapté à l'avenir (deuxième test sur sang du talon uniquement en cas de TIR-1 très élevée) ou entièrement supprimé.

Efficacité du dépistage

La VPP moyenne des dix dernières années est de 26%, ce qui est inférieur à la recommanda-

tion de l'ECFS de 30% [10]. Cela signifie que chez 705 enfants avec un résultat positif au CF-NBS, une mucoviscidose a été exclue au moyen d'un test de la sueur. Parmi ces «faux positifs», la plupart concernent des porteurs sains d'une mutation CFTR isolée.

Une amélioration de la VPP pourrait être obtenue par différentes mesures, telles que l'augmentation de la valeur limite de la TIR, l'analyse d'un plus grand nombre de mutations CFTR, des tests supplémentaires comme la protéine associée à la pancréatite (PAP) ou la modification voire la suppression du filet de sécurité. Si davantage de mutations CFTR étaient testées, davantage de porteurs sains et davantage d'enfants avec CFSPID seraient identifiés. A ce jour, plus de 2100 mutations CFTR sont connues. Sur les 485 (23%) qui ont été caractérisées, 401 provoquent la mucoviscidose (www.cfr2.org). Toute modification de l'algorithme de dépistage entraîne d'une part des améliorations (augmentation de la VPP, moins d'exams au centre de la mucoviscidose), d'autre part des effets négatifs (plus de cas de CFSPID, sensibilité moindre).

Evaluation du dépistage par les parents

Durant la phase pilote du CF-NBS, un questionnaire a été utilisé pour savoir comment les

parents évaluaient le dépistage [16]. Seuls 60% des parents étaient satisfaits des informations sur le CF-NBS ou le test de Guthrie qu'ils avaient reçues au moment de la naissance. En revanche, 91% des parents ont déclaré avoir été suffisamment informés sur les examens et la mucoviscidose au centre de la mucoviscidose. La plupart des parents (78%) se sentaient inquiets après l'appel téléphonique initial du centre de la mucoviscidose, mais seuls 38% restaient inquiets après la visite, surtout les familles dont l'enfant avait reçu un diagnostic de mucoviscidose. Dans l'ensemble, la grande majorité des parents (88%) ont jugé qu'il était positif que le dépistage ait été effectué, que le diagnostic de mucoviscidose ait été posé ou non chez leur enfant.

Afin de réduire au maximum la période d'attente anxiogène pour les parents, il a par la suite été délibérément proposé qu'un rendez-vous d'examen puisse être proposé dans un délai de 1-2 jours avant de téléphoner aux parents; les appels téléphoniques ne sont donc pas été passés le vendredi précédant un week-end. Au cours des dix dernières années, il ne s'est écoulé en moyenne qu'un jour entre l'appel téléphonique informant les parents d'un résultat positif du CF-NBS et la visite au centre de la mucoviscidose. L'enquête auprès des parents a confirmé l'observation faite en France, selon laquelle un CF-NBS peut certes conduire à des résultats de dépistage faussement positifs, mais que l'anxiété des parents se dissipe rapidement après l'obtention d'un résultat normal au test de la sueur [17].

Comparaison avec d'autres pays européens

Une comparaison avec les programmes de CF-NBS d'autres pays est difficile, car chaque pays a un algorithme de dépistage différent et dispose de ressources et de structures de santé différentes. Une enquête menée en 2014-2015 sur 13 programmes européens de CF-NBS a montré que la Suisse s'en sortait bien par rapport à d'autres programmes de dépistage, notamment en ce qui concerne la sensibilité et la précocité de l'examen ou de l'initiation du traitement dans un centre de la mucoviscidose, ainsi que l'évaluation complète [18]. Un problème de l'enquête était que la collecte des données n'était pas uniforme dans tous les pays, ce qui rendait difficile la comparaison des résultats. Par la suite, les paramètres évalués ont été standardisés [19] et une étude de suivi sur l'efficacité des programmes nationaux de CF-NBS a été réalisée, dont les résultats viennent d'être publiés [20].

Continuer à penser à la mucoviscidose en cas de symptômes évocateurs

Même le meilleur des dépistages ne pourra jamais identifier tous les enfants atteints de mucoviscidose. Cela signifie qu'à l'avenir, il faut

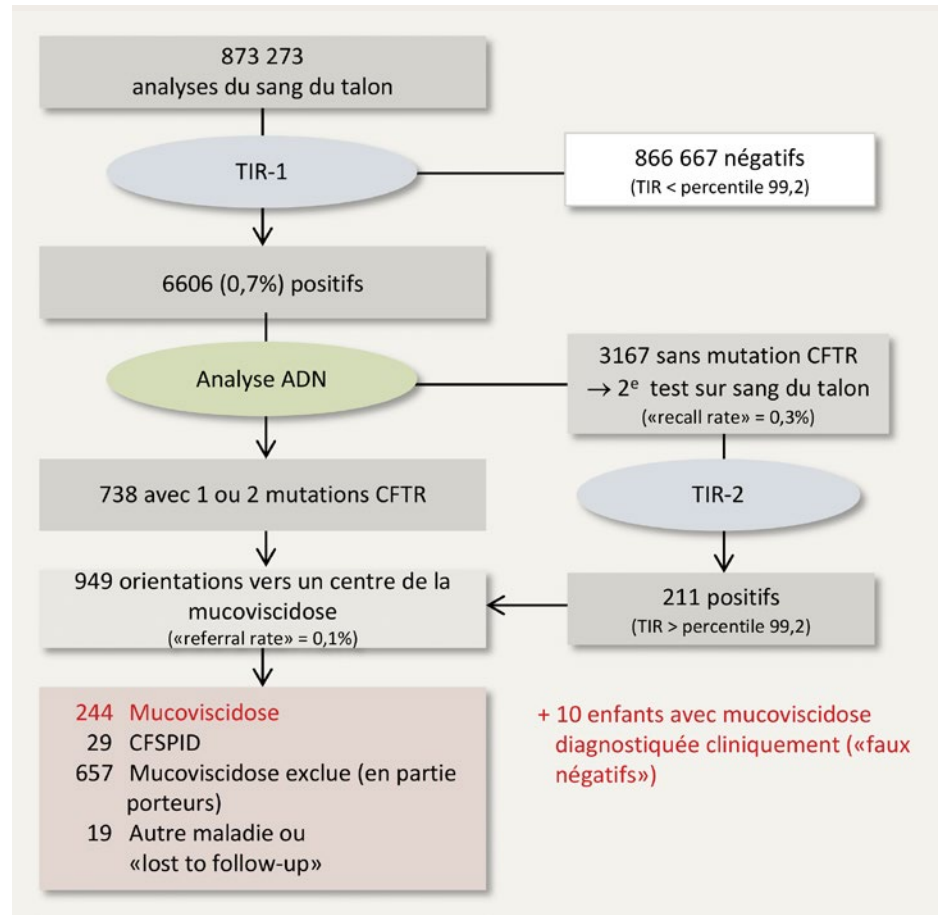


Figure 3: Evaluation du dépistage néonatal de la mucoviscidose en Suisse (2011-2020) (modifié de: Ruegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J, für die Schweizer CF Neugeborenen-Screening Gruppe. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose – Evaluation nach einem Jahr. Paediatrica. 2013;24(3):24-8.). CFSPID: «Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis»; CFTR: «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator»; TIR: trypsin immunoréactive.

continuer à penser à la mucoviscidose chez les enfants présentant des symptômes cliniques typiques (toux productive ou grasse chronique, retard de croissance, stéatorrhée, douleurs abdominales chroniques, rhinosinusite chronique, polypes nasaux, etc.) [6]. Les enfants présentant un iléus méconial (IM) doivent également faire l'objet d'une attention particulière, car ils peuvent avoir une TIR normale à la naissance, ce qui entraîne un dépistage faussement négatif. Les enfants atteints d'IM devraient donc toujours être soumis à un test de la sueur ou à une analyse génétique pour exclure une mucoviscidose.

Conclusion

Le CF-NBS initié en 2011 est désormais bien établi en Suisse et il est devenu incontournable dans la prise en charge de la mucoviscidose. L'évaluation continue au cours des dix premières années a permis d'améliorer le programme en permanence et d'adapter l'algorithme. Dans l'ensemble, le CF-NBS suisse, avec son évaluation détaillée et indépendante, est

considéré comme un bon exemple de programme de dépistage efficace et scientifiquement encadré en Europe. La collecte minutieuse des données et l'étroite collaboration entre toutes les institutions impliquées ont été déterminantes pour son succès.

Correspondance

Prof. Dr méd. Jürg Barben
Ostschweizer Kinderspital
Claudiusstrasse 6
CH-9006 St. Gallen
juerg.barben[at]kispisg.ch

Disclosure statement

L'évaluation du dépistage néonatal de la mucoviscidose est soutenue chaque année par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) à hauteur de 10 000 CHF. CEK a déclaré avoir reçu des subventions de l'OFSP et du laboratoire de dépistage néonatal de l'Hôpital pédiatrique universitaire de Zurich à l'attention de l'Institut de médecine sociale et préventive de l'Université de Berne. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09321>.

Highlight: Cardiologie

20 ans de TAVI: un changement de paradigme dans le traitement de la sténose aortique sévère

L'implantation de valve aortique par voie transcathéter dispose d'une évidence si vaste et cohérente que les directives internationales étendent son indication aux sujets plus jeunes, indépendamment du risque chirurgical, avec des conséquences correspondantes pour le traitement de la sténose aortique sévère en Suisse.

Prof. Dr méd. et phil. Lorenz Räber, Prof. Dr méd. Stephan Windecker

Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, Universität Bern, Bern

Introduction

La première implantation de valve aortique par voie transcathéter («transcatheter aortic valve implantation» [TAVI]) a été réalisée avec succès il y a 20 ans par le cardiologue Alain Cribier à Rouen (France). En Suisse, la première TAVI a eu lieu en 2007 après certification CE et présente, avec actuellement 1800 interventions par an, une vaste utilisation clinique dont la qualité est systématiquement consignée au niveau national dans le registre SWISS-TAVI. L'intervention est pratiquée à cœur battant sans sternotomie sous légère sédoanalgésie. Non seulement cela est moins traumatisant et associé à un rétablissement plus rapide de la qualité de vie, mais permet aussi d'économiser des ressources car le temps opératoire est plus bref, aucun cœur-poumon artificiel n'est requis, un séjour à l'unité de soins intensifs est évité et le retour direct au domicile est plus fréquent.

Au cours des 20 dernières années, neuf études randomisées ont été réalisées avec des critères d'évaluation primaires cliniques auprès de 9291 patientes et patients, ce qui a mené à établir de manière exemplaire l'évidence concernant la TAVI par comparaison directe avec le remplacement chirurgical de la valve aortique («surgical aortic valve replacement» [SAVR]). Une synthèse des données de toutes

les études randomisées montre, sur une période allant jusqu'à 2 ans, un avantage de survie modéré (TAVI transfémorale vs SAVR: hazard ratio [HR] 0,83, intervalle de confiance [IC] à 95% 0,72–0,94, $p = 0,032$) ainsi qu'un taux plus faible d'accidents vasculaires cérébraux (HR 0,81, IC à 95% 0,68–0,98, $p = 0,028$) en faveur de la TAVI transfémorale, qui ont été constamment observés indépendamment du risque chirurgical. Tandis que le risque de complications des accès vasculaires, d'insuffisance aortique et d'implantation d'un stimulateur cardiaque est accru après une TAVI, la fréquence d'hémorragies sévères, de nouvelle survenue d'une fibrillation atriale et d'insuffisance rénale sévère est réduite [1].

Les recommandations actualisées des sociétés américaines (2020 – «American College of Cardiology» / «American Heart Association» [ACC/AHA]) [2] et européennes (2021 – «European Society of Cardiology» / «European Association for Cardio-Thoracic Surgery» [ESC/EACTS]) [3] de cardiologie et chirurgie cardiaque tiennent compte de ces données. Les directives américaines attribuent à la TAVI (en présence des conditions anatomiques appropriées) comme au SAVR une indication de classe IA chez les plus de 65 ans ainsi que la considération préférentielle de la TAVI chez les

plus de 80 ans (fig. 1). La «Food and Drug Administration» (FDA) a autorisé la TAVI avec les prothèses américaines approuvées chez les personnes présentant un risque faible et parvient à la conclusion que les bénéfices dépassent les risques potentiels. Les recommandations ESC/EACTS 2021 préconisent généralement la TAVI avec une indication de classe IA chez les patientes et patients au-delà de 75 ans si l'équipe de cardiologie estime qu'il existe une compatibilité anatomique pour la TAVI. Chez les personnes dont le risque chirurgical est faible n'ayant pas encore atteint leur 75^e année de vie ou chez les patientes et patients incompatibles avec la TAVI, le SAVR est recommandé avec une indication de classe IA (fig. 1).

Pour résumer, l'adaptation essentielle des recommandations ESC/EACTS prévoit que les plus de 75 ans soient préférentiellement traités par TAVI en présence d'une compatibilité anatomique, et ce indépendamment du risque chirurgical anticipé d'après le score de la «Society of Thoracic Surgeons» (STS). Cela est actuellement impossible en Suisse car, malgré une évidence écrasante, les patientes et patients présentant un faible risque chirurgical sont exclus de l'obligation de prestation de la part des assurances maladie. Cela malgré le fait que plusieurs analyses de rentabilité provenant

Recommandations ESC/EACTS 2021	TAVI		SAVR	
Le choix entre TAVI et SAVR doit se faire au sein de l'équipe de cardiologie.	I	C	I	C
Patientes / patients symptomatiques avec sténose aortique sévère <75 ans présentant un risque chirurgical faible (STS-PROM/EuroSCORE II <4%) ou patientes / patients opérables anatomiquement incompatibles avec une TAVI.			I	B
Patientes / patients âgés (≥75 ans) avec sténose aortique sévère symptomatique ou présentant un risque accru (STS-PROM/EuroSCORE II >8%) ou incompatibles avec la chirurgie.	I	A		
Tous les patients / patientes restants avec sténose aortique sévère symptomatique conformément aux propriétés cliniques, anatomiques et procédurales.	I	B	I	B
Recommandations ACC/AHA 2020				
Patientes / patients symptomatiques avec sténose aortique sévère, 65–80 ans, anatomie compatible avec une TAVI transfémorale.	I	A	I	A
Patientes / patients symptomatiques avec sténose aortique sévère >80 ans, ou plus jeunes avec <10 ans d'espérance de vie, anatomie compatible avec une TAVI transfémorale.	I	A	Ia	A
Patientes / patients symptomatiques ou asymptomatiques avec sténose aortique sévère <65 ans ou avec >20 ans d'espérance de vie.			I	A
Patientes / patients avec indication d'implantation de valve aortique, chez lesquels l'anatomie valvulaire ou vasculaire est incompatible avec une TAVI transfémorale.			I	A
Patientes / patients symptomatiques de tous âges avec sténose aortique sévère et risque chirurgical élevé ou prohibitif et espérance de vie >12 mois.	I	A		

Figure 1: La figure illustre les recommandations essentielles des sociétés de discipline médicale européennes et américaines concernant le recours à la TAVI par rapport au SAVR.

AHA: American Heart Association, ACC: American College of Cardiology, ESC: European Society of Cardiology, EACTS: European Association for Cardio-Thoracic Surgery; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; SAVR: surgical aortic valve replacement; STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality Score; TAVI: transcatheter aortic valve implantation.

d'Europe, des Etats-Unis et du Canada ont montré qu'en dépit de frais d'appareillage initialement plus élevés, la TAVI est plus rentable que le SAVR en raison de coûts ultérieurs plus faibles.

La TAVI chez les plus de 75 ans

Quelles données appuient le recours préférentiel à la TAVI en présence de risque chirurgical faible et quelle est la pertinence de la limite d'âge de 75 ans? Il existe deux grandes études randomisées d'une durée actuelle de 2 ans, une importante étude de Grande-Bretagne sur un an ainsi qu'une étude plus petite avec une période d'observation de 8 ans. L'étude PARTNER-3, ayant inclus 1000 patientes et patients présentant un risque chirurgical faible, a montré, au bout de 2 ans, une incidence inférieure du critère primaire d'évaluation décès, accident vasculaire cérébral (AVC) et réhospitalisation après une TAVI avec prothèses d'expansion par rapport au SAVR (17,4% versus 11,5%, $p = 0,007$). La différence était principalement due à une réduction du nombre de réhospitalisations après TAVI (8,5% versus 12,5%, $p = 0,046$) [4]. Les données à 2 ans de l'étude «Evolut Low Risk», ayant inclus 1414 patientes et patients présentant un risque chirurgical faible, ont montré des résultats compa-

rables concernant le critère primaire d'évaluation décès et AVC invalidant entre la TAVI auto-expansible (4,3%) et le SAVR (6,3%, $p = 0,084$) [5]. L'âge moyen était de 74 ans dans les deux études, ce qui étaye la limite d'âge de 75 ans dans les recommandations européennes. L'étude randomisée indépendante de l'industrie UK-TAVI a comparé la TAVI au SAVR chez les plus de 70 ans présentant un risque faible à modéré et rapporté une mortalité statistiquement comparable après un an (4,6% versus 6,6%, $p = 0,23$), indépendamment de l'âge et du risque chirurgical [6]. Il existe des données à plus long terme d'études randomisées, émanant d'une analyse ayant comparé la TAVI au SAVR chez 280 patientes et patients (79 ans, 81% avec risque faible). Au bout de 8 ans, le critère d'évaluation décès, AVC ou infarctus myocardique était de 54,5% après TAVI et 54,8% après SAVR ($p = 0,94$). Il n'y avait aucune différence en termes de risque d'échec de la bioprothèse valvulaire entre les deux groupes de traitement (TAVI 8,7% versus SAVR 10,5%, $p = 0,61$) [7].

En résumé, toutes les études disponibles indiquent de manière cohérente que la TAVI enregistre des résultats cliniques au moins égaux voire meilleurs par rapport au SAVR chez les patientes et patients plus jeunes (>70 ans) présentant un risque chirurgical faible (STS <3–

4%). La question de la durabilité à long terme des valves au-delà de 10 ans et chez les moins de 70 ans reste en suspens. Dans ce contexte, la limite d'âge de 75 ans proposée par les recommandations ESC/EACTS 2021 est une évaluation conservatrice et compréhensible de l'évidence puisque l'espérance moyenne de vie avec une sténose aortique traitable est d'environ 10 ans. En Allemagne, les sociétés de cardiologie et chirurgie cardiaque s'accordent à considérer la TAVI à partir de 70 ans. Contrairement à l'hypothèse répandue, des enquêtes à long terme sur les bioprothèses chirurgicales avec échocardiographie régulière font défaut. Les études chirurgicales observationnelles disponibles permettent de supposer que des dégénéralisations valvulaires sévères surviennent 10 ans après implantation dans environ un cas sur dix et 15 ans après dans un cas sur cinq. Il reste à savoir si la durabilité de la TAVI persiste au-delà de 10 ans, tandis que les décisions prises individuellement au sein de l'équipe de cardiologie tiennent compte de la gestion à vie [8].

Risque opératoire: ne plus un paramètre adéquat pour le choix du traitement

Bien que la comparaison de la TAVI avec le SAVR présente des données constantes indépendamment du risque chirurgical anticipé et

que, par conséquent, les recommandations ESC/EACTS 2021 prévoient une allocation thérapeutique dans l'équipe de cardiologie basée sur l'âge et des facteurs anatomiques et cliniques – mais pas sur le score STS –, le score STS ou le «European System for Cardiac Operative Risk Evaluation» (EuroSCORE) restent actuellement l'élément central pour le remboursement de la TAVI en Suisse. Un bon accès fémoral fait notamment partie des conditions anatomiques essentielles pour des résultats favorables de la TAVI par rapport au SAVR. Les données relatives à des accès alternatifs sont moins bien établies et ces derniers sont principalement utilisés chez les personnes inopérables ou à haut risque. L'anatomie valvulaire est visualisée de manière routinière au moyen d'un angioscanner du système valvulaire aortique et des voies d'accès. L'angioscanner permet de déterminer si une TAVI peut être réalisée avec de bons résultats ou s'il existe des facteurs en faveur d'un SAVR. Il est rare que la distance coronaire soit trop faible et augmente le risque d'occlusion coronaire. Des valves bicuspidées ainsi que des calcifications très prononcées accroissent le risque d'une insuffisance paravalvulaire significative après TAVI. Les calcifications sévères de la voie de sortie ventriculaire gauche («left ventricular outflow tract» [LVOT]) augmentent le risque de rupture de l'anneau aortique. Le résultat coronarien et échocardiographique est également significatif: en cas de coronaropathie sévère, une intervention chirurgicale combinée est préférable. En présence d'autres pathologies valvulaires (insuffisance tricuspide sévère, insuffisance mitrale primaire sévère ou sténose), une intervention chirurgicale est privilégiée. L'ensemble des résultats et comorbidités sont obligatoirement discutés au sein de l'équipe de cardiologie interdisciplinaire afin de choisir la voie thérapeutique la plus optimale pour l'individu. Enfin, la préférence du patient ou de la patiente à l'issue d'une information objective sur les deux procédures thérapeutiques doit aussi être prise en compte dans la décision.

Conclusion

Le recours à la TAVI comme traitement standard de la sténose aortique augmente dans le monde entier, car cette procédure est au moins égale au remplacement chirurgical de la valve aortique et s'accompagne d'une convalescence plus rapide et d'une meilleure qualité de vie. Il est évident que la TAVI est ainsi considérée comme la méthode privilégiée par les personnes souffrant de sténose aortique sévère. L'état des données chez les plus de 75 ans présentant un faible risque opératoire montre des résultats à court et moyen terme, mortalité incluse, qui sont au moins égaux voire supé-

rieurs par rapport au SAVR et occupent désormais une place plus importante du point de vue des patientes et patients que les potentielles réflexions relatives à la durabilité à long terme au-delà de 10 ans, qui ne se manifesteront pas chez la plupart. En Suisse, les critères de remboursement doivent être adaptés pour permettre à ces personnes d'accéder à un traitement conforme aux recommandations. En raison de l'espérance de vie plus longue (>10 ans), le recours à la TAVI chez les moins de 75 ans reste encore incertain et les décisions thérapeutiques sont donc à considérer individuellement au sein de l'équipe de cardiologie. Avec une utilisation croissante des bioprothèses valvulaires (SAVR et TAVR) chez les patientes et patients plus jeunes, le thème de la gestion à vie de la sténose aortique gagne en importance. Celle-ci tient compte dès le début de la possibilité d'une durée de vie limitée en raison de la dégénération valvulaire et anticipe les options thérapeutiques pour ces scénarios.

Correspondance

Prof. Dr méd. et phil. Lorenz Räber
Universitätsklinik für Kardiologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
[lorenz.raeber\[at\]insel.ch](mailto:lorenz.raeber[at]insel.ch)

Disclosure statement

LR a déclaré des subventions de recherche à l'institution par Abbott, Biotronik, BostonScientific, Heartflow, Infraredux, Sanofi, Regeneron ainsi que des honoraires de consultants et/ou de conférenciers de la part de Abbott, Amgen, AstraZeneca, Canon, NovoNordisk, Medtronic, Occlutech, Sanofi, Vifor.

SW a déclaré avoir reçu des subventions de recherche et de formation à l'institution de la part de Abbott, Amgen, Astra Zeneca, BMS, Bayer, Biotronik, Boston Scientific, Cardinal Health, CardioValve, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Edwards Lifesciences, Guerbet, InfraRedx, Johnson & Johnson, Medtronic, Novartis, Polares, OrPha Suisse, Pfizer, Regeneron, Sanofi-Aventis, Sinomed, Terumo, V-Wave; il déclare en outre être membre non rémunéré de l'Advisory Board et/ou membre non rémunéré du groupe directeur / exécutif d'études financées par Abbott, Abiomed, Amgen, Astra Zeneca, Bayer. SW déclare par ailleurs des redevances de licence ou licences de BMS, Boston Scientific, Biotronik, Cardiovalve, Edwards Lifesciences, Janssen, MedAlliance, Medtronic, Novartis, Polares, Recardio, Sinomed, Terumo, V-Wave et Xeltis, mais n'avoir reçu aucune rémunération personnelle de la part d'entreprises pharmaceutiques ou fabricants d'appareils.



Prof. Dr méd. et phil. Lorenz Räber
Universitätsklinik für Kardiologie,
Inselspital, Universität Bern, Bern



Prof. Dr méd. Stephan Windecker
Universitätsklinik für Kardiologie,
Inselspital, Universität Bern, Bern

Références

- Siontis GC, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(38):3143–53.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e72–e227.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561–632.
- Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *JACC.* 2021;77(9):1149–61.
- Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Rovin JD, Mumtaz M, Gada H, et al. 2-Year Outcomes After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *JACC.* 2022;79(9):882–96.
- Toff WD, Hildick-Smith D, Kovac J, Mullen MJ, Wendler O, et al. Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation vs Surgical Aortic Valve Replacement on All-Cause Mortality in Patients With Aortic Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(19):1875–87.
- Jørgensen TH, Horsted Thyregod HG, Ihlemann N, Nissen H, Petursson P, Kjeldsen BJ, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2022;42:2912–9.
- Windecker S, Okuno T, Unbehaun A, Mack M, Kapadia S, Falk V. Which patients with aortic stenosis should be referred to surgery rather than transcatheter aortic valve implantation? *Eur Heart J.* 2022;43(29): 2729–50.

Troubles acido-basiques

Un sevrage acide

Niklas Stauffer, médecin diplômé; Dr méd. Pascal Locher

Interdisziplinäre Intensivstation, Stadtspital Zürich Triemli, Zürich

Présentation du cas

Un patient alcoolique de 64 ans nous est adressé en raison d'une somnolence et d'une faiblesse générale. À l'exception d'une hypertrophie de la prostate, aucun antécédent médical n'est connu. Selon l'hétéro-anamnèse, le patient tente depuis deux jours un «sevrage à froid», il n'aurait presque plus rien mangé depuis lors et serait tombé à plusieurs reprises. La veille, il aurait fait état d'une crise de convulsions.

Le patient se présente somnolent, mais facilement réveillable, désorienté dans le temps et avec une capacité limitée à donner des informations. La pression artérielle est de 170/97 mm Hg, le pouls est de 101/min. La respiration est profonde et la fréquence respiratoire est augmentée (24/min), la saturation en oxygène (en air ambiant) est de 99% à l'oxymétrie de pouls. Le patient est afebrile et tremble de tout son corps. Les muqueuses sont sèches et les veines du cou ne sont pas congestionnées. L'examen du cœur, des poumons et de l'abdomen est normal, à l'exception d'hématomes dans la partie supérieure de l'abdomen.

Question 1

Quel est l'examen diagnostique le plus susceptible d'expliquer la respiration profonde et la fréquence respiratoire augmentée?

- Détermination de l'hémogramme et de la biochimie sanguine
- Détermination du taux d'alcool dans le sang
- Tomodensitométrie du corps entier (polytraumatisme)
- Electrocardiogramme (ECG)
- Gazométrie artérielle

Compte tenu de la baisse de la vigilance et de l'anamnèse personnelle non fiable, des investigations diagnostiques étendues sont menées au service des urgences. Tout d'abord, l'hémogramme et la biochimie sanguine (y compris la

concentration d'alcool dans le sang) sont déterminés. L'hémogramme montre une légère anémie (hémoglobine 12,5 g/dl) avec macrocytose (volume globulaire moyen [VGM] 110 fl), une légère thrombocytopenie (126 G/l), une numération leucocytaire normale (7 G/l), ainsi qu'une protéine C réactive (CRP) légèrement augmentée (28,6 mg/l). La créatinine est dans la plage de référence, tout comme la bilirubine, les temps de Quick, l'«International Normalized Ratio» [INR] et l'albumine. Les valeurs d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT) sont légèrement augmentées (respectivement 156 UI/l et 92 UI/l). L'HbA_{1c} est de 4,6%, le taux d'alcool éthylique est de 0,0 pour mille. Comme le patient a fait des chutes répétées et ne peut pas donner d'informations adéquates, une tomodensitométrie du corps entier (polytraumatisme) est réalisée et ne montre pas de séquelles de traumatisme ou d'autres pathologies aiguës. L'ECG de routine montre un rythme sinusal tachycardique sans troubles de la dépolarisation ou de la repo-

larisation. L'explication de la tachypnée est finalement fournie par la gazométrie artérielle, qui se révèle pathologique (tab. 1).

Question 2

Selon les résultats de la gazométrie artérielle (tab. 1), de quel trouble acido-basique souffre le patient?

- Acidose respiratoire
- Alcalose respiratoire
- Acidose métabolique à trou anionique élevé et acidose respiratoire supplémentaire
- Acidose métabolique à trou anionique élevé et compensation respiratoire
- Acidose métabolique à trou anionique normal

En raison de la réduction du pH, il s'agit d'une acidose. En cas d'acidose avec bicarbonate abaissé, le trouble primaire est métabolique. En cas de trouble métabolique, la réponse compensatoire est respiratoire, dans notre cas par hyperventilation, et se traduit par une nette

Tableau 1: Gazométrie artérielle à l'admission

pH	7,145
pCO ₂	1,57 kPa (11,78 mm Hg)
pO ₂	17,2 kPa (129 mm Hg)
HCO ₃ ⁻	4,1 mmol/l
«Base excess» (BE)	-24,9 mmol/l
Na ⁺	141 mmol/l
K ⁺	3,8 mmol/l
Ca ²⁺	1,26 mmol/l
Cl ⁻	107 mmol/l
Trou anionique	33,4 mmol/l
Glucose	4,8 mmol/l
Lactate	0,9 mmol/l

pCO₂: pression partielle de dioxyde de carbone; pO₂: pression partielle d'oxygène; HCO₃⁻: bicarbonate.

Quel est votre diagnostic?

diminution de la pression partielle de dioxyde de carbone ($p\text{CO}_2$). Avec 33,4 mmol/l (plage normale en fonction du laboratoire: 10–14 mmol/l) [1], le trou anionique est nettement augmenté. En résumé, il s'agit d'une acidose métabolique sévère à trou anionique élevé avec une compensation respiratoire.

Question 3

Quels sont les diagnostics différentiels d'une acidose métabolique à trou anionique élevé?

- Acidocétose (diabétique ou alcoolique)
- Urémie
- Intoxication à l'aspirine, au méthanol ou à l'éthylène glycol
- Acidose lactique
- Tous les diagnostics différentiels mentionnés sont valables

Tous les diagnostics différentiels mentionnés peuvent provoquer une acidose métabolique à trou anionique élevé. L'acronyme GOLD MARK [2] est un aide-mémoire complet qui comprend également d'autres causes rares: Glycols, Oxoproline (représente la 5-oxoproline, qui peut se former lors de la prise chronique de paracétamol chez les femmes cachectiques), L-lactate, D-lactate (complication rare d'un syndrome de l'intestin court), Méthanol, Aspirine, insuffisance Rénale (urémie) et acidoc[**K**]étose (diabétique ou alcoolique).

Pour différencier davantage les résultats de la gazométrie artérielle de notre patient, nous déterminons le trou osmolaire [3] (osmolalité sérique [mesurée]) – ($2 \times$ sérum [sodium]) + [glucose] + [urée]), qui est augmenté à 24 mosmol/kg (plage normale: jusqu'à 10 mosmol/kg). Cela plaide en faveur de substances osmotiquement actives dans le sérum et pourrait donc être un indice d'une intoxication par des alcools (toxiques) [4]. Entre-temps, les résultats de l'analyse d'urine sont également disponibles et indiquent des taux de cétones nettement accrus (15 mmol/l).

Question 4

Parmi les diagnostics différentiels suivants, lequel est le plus probable chez notre patient?

- Acidocétose alcoolique
- Acidocétose diabétique
- Intoxication à l'éthylène glycol
- Insuffisance rénale avec urémie
- Choc septique

Sur la base de toutes les informations disponibles jusqu'à présent, il ne peut s'agir que d'une acidocétose alcoolique. Tous les résultats (en particulier les résultats de la gazométrie artérielle, la mise en évidence de cétones dans l'urine) et l'anamnèse avec l'arrêt soudain de la consommation d'alcool concordent avec cette

hypothèse. Une acidocétose diabétique est très improbable compte tenu de l'absence de diabète connu, du taux de glucose à la limite inférieure de la normale et de l'HbA_{1c} normale. Une intoxication à l'éthylène glycol pourrait en principe être présente au vu des résultats de la gazométrie artérielle (acidose métabolique à trou anionique élevé) et du trou osmolaire élevé. L'anamnèse ne fournit cependant aucun indice en ce sens, et l'augmentation des cétones dans l'urine ne serait elle non plus pas expliquée de cette manière. Le taux de créatinine normal plaide contre une urémie. De même, un choc septique ne peut pas expliquer le résultat de la gazométrie artérielle avec une valeur de lactate normale.

Question 5

Quel est le traitement correct de l'acidocétose alcoolique?

- Réplétion volémique avec des cristalloïdes
- Substitution électrolytique (potassium, magnésium, phosphate)
- Perfusion de glucose après administration de thiamine
- Traitement de la maladie sous-jacente et du sevrage
- Toutes les réponses mentionnées sont valables

Le patient est admis dans l'unité de soins intensifs. Sous contrôle régulier des électrolytes, une réplétion volémique par solution de perfusion de Ringer lactate et une substitution de potassium, de magnésium et de phosphate adaptée aux besoins sont mises en œuvre. Après l'administration de thiamine, du glucose est administré par voie intraveineuse. Pour traiter le sevrage alcoolique, le patient reçoit des benzodiazépines, auxquelles s'ajoute de la clonidine par la suite. Après seulement un jour, le patient se sent déjà nettement mieux, et après deux jours, le trou anionique à la gazométrie artérielle est comblé. Le patient peut donc être transféré en service normal après quelques jours.

Discussion

Contrairement à l'acidocétose diabétique, l'acidocétose alcoolique est nettement moins connue. Elle touche les alcooliques malnutris, les femmes et les hommes à parts égales [5]. Typiquement, après un excès d'alcool, les personnes concernées arrêtent de boire, le plus souvent en raison d'une pathologie abdominale (par exemple une gastrite), et l'ingestion de nourriture et de liquide devient alors elle aussi limitée, voire impossible. Les personnes concernées se présentent un à deux jours plus tard avec des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et des symptômes de

sevrage [5–7]. Le diagnostic est posé sur la base de l'anamnèse et des résultats de laboratoire: la plupart du temps, une acidose métabolique à trou anionique élevé est présente et des corps cétoniques peuvent être mis en évidence. Des troubles acido-basiques mixtes sont également possibles (par exemple par des vomissements ou une diarrhée) [5]. Les principaux diagnostics différentiels sont l'acidocétose diabétique et l'intoxication à l'éthylène glycol ou au méthanol. Il est possible de les distinguer de la manière suivante: lorsqu'il s'agit de distinguer l'acidocétose diabétique de l'acidocétose alcoolique, l'acidocétose alcoolique se caractérise typiquement par un taux de glucose bas, normal ou seulement légèrement élevé, tandis que l'acidocétose diabétique se caractérise habituellement par un taux de glucose élevé [7, 8]. Le rapport entre les différents corps cétoniques diffère également: dans l'acidocétose alcoolique, il existe un rapport bêta-hydroxybutyrate/acétoacétate plus élevé [8]. La détermination du trou osmolaire peut aider dans le diagnostic différentiel, mais doit être interprétée avec prudence: les alcools augmentent le trou osmolaire en fonction de leur poids moléculaire [4]. Par conséquent, les petits alcools comme le méthanol et l'éthanol entraînent, à quantité égale, une modification plus marquée du trou osmolaire que les alcools plus grands (comme l'éthylène glycol). Même en cas de trou osmolaire normal, il peut y avoir une intoxication à des alcools toxiques. Le trou osmolaire peut également être augmenté, comme dans notre cas, en cas d'acidocétose [4]. Chez notre patient, la mise en évidence de cétones dans l'urine et l'anamnèse ont été les critères décisifs de différenciation par rapport à une intoxication à des alcools toxiques. En cas d'intoxication à l'éthylène glycol, des cristaux d'oxalate de calcium peuvent en outre généralement être détectés dans l'urine. Les symptômes aident également à faire la distinction: le méthanol donne souvent lieu à des troubles visuels, l'éthylène glycol à une insuffisance rénale aiguë [9].

La physiopathologie de l'acidocétose alcoolique est complexe, et nous allons la présenter ici de manière très simplifiée (fig. 1): les corps cétoniques sont fabriqués dans les mitochondries du foie à partir d'acides gras lorsque les taux d'insuline sont bas, que les taux de glucagon sont élevés et que des acides gras libres sont présents [7]. Il s'agit en principe d'un processus physiologique en cas de situation métabolique catabolique, par exemple en cas de jeûne. Chez les alcooliques, les réserves de protéines et de glucides sont déjà réduites en raison de la malnutrition [6]. Lors de la dégradation (oxydation) de l'éthanol dans le foie, le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) est réduit en NADH, ce qui modifie le rapport NADH/NAD

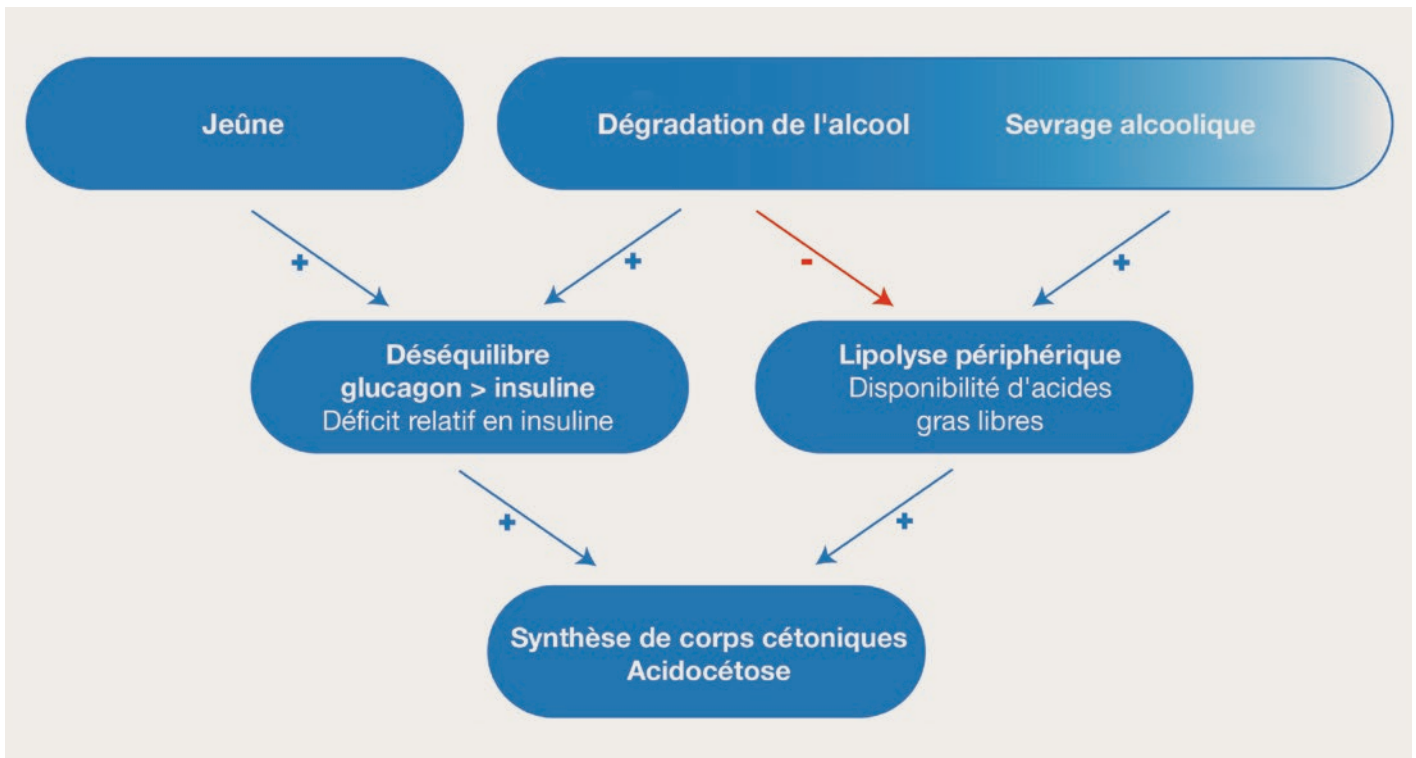


Figure 1: Représentation schématisée très simplifiée de la physiopathologie de l'acidocétose alcoolique.

au profit du NADH. Cela inhibe la gluconéogenèse et joue un rôle décisif dans la survenue de l'acidocétose alcoolique. Si une gastrite, par exemple, entraîne des vomissements répétés, un arrêt de l'alcool et une ingestion insuffisante de nourriture et de liquide, les faibles réserves de glycogène sont rapidement épuisées. La faible glycémie, la déplétion volémique et le sevrage physique entraînent la sécrétion de catécholamines, de cortisol, de somatotropine et de glucagon [6, 7]. Cela fait fortement pencher le rapport entre l'insuline et le glucagon vers le glucagon et désinhibe la lipolyse périphérique. Ce n'est que lorsque de l'alcool n'est plus consommé et ne doit plus être dégradé qu'une lipolyse périphérique prononcée est possible, car les produits de dégradation de l'éthanol inhibent la lipolyse périphérique [7]. Le foie a alors à sa disposition des taux élevés d'acides gras libres qui, en raison de la situation métabolique fortement catabolique avec un déficit relatif en insuline, sont transformés en corps cétoniques, ce qui entraîne une acidocétose.

Le traitement est simple [7]: réplétion volémique – de préférence sous forme de cristalloïdes équilibrés (le chlorure de sodium [NaCl] présente un risque d'acidose hyperchlorémique en cas de perfusion de quantités importantes), substitution électrolytique adaptée aux besoins (potassium, magnésium, phosphate) et administration de glucose. Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par l'organisme et contre-carre ainsi le déséquilibre entre l'insuline et le

glucagon. La cétogenèse est ainsi inhibée et les réserves de glycogène peuvent être à nouveau remplies. La thiamine doit être administrée avant la perfusion de glucose afin de réduire le risque d'encéphalopathie de Wernicke (attention: en cas d'hypoglycémie, la perfusion de glucose ne doit pas être retardée au profit de l'administration de thiamine [10]). Il est également important de traiter les symptômes de sevrage alcoolique et les éventuelles autres affections concomitantes. Le pronostic est globalement bon, la maladie étant complètement réversible si elle est traitée correctement [5].

Réponses

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

Correspondance

Niklas Stauffer
Klinik für Kardiologie
Stadtspital Zürich Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
niklas.stauffer[at]stadtspital.ch

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

1 Nemeš M. Wie interpretiere ich eine ABGA? Praxis. 2019;108(4):269–77.

- 2 Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet*. 2008;372(9642):892.
- 3 Worthley LI, Guerin M, Pain RW. For calculating osmolality, the simplest formula is the best. *Anaesth Intensive Care*. 1987;15(2):199–202.
- 4 Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):480–4.
- 5 Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med*. 1991;91(2):119–28.
- 6 McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J*. 2006;23(6):417–20.
- 7 Mehta A, Emmett M. Aut. Fasting ketosis and alcoholic ketoacidosis [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [abgerufen am 07.03.2021]. Verfügbar unter: http://www.uptodate.com/contents/fasting-ketosis-and-alcoholic-ketoacidosis?search=Fasting%20ketosis%20and%20alcoholic%20ketoacidosis&source=search_result&selectedTitle=1~37&usage_type=default&display_rank=1
- 8 Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA, Isaacs SD, Bhoola SM, Kokko JP. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *J Crit Care*. 2000;15(2):52–9.
- 9 Kraut JA, Mullins ME. Toxic Alcohols. *N Engl J Med*. 2018;378(3):270–80.
- 10 Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. *J Emerg Med*. 2012;42(4):488–94.



Niklas Stauffer, médecin diplômé
Interdisziplinäre Intensivstation,
Stadtspital Zürich Triemli, Zürich

15.02.2023–18.02.2023

WIT 2023 - 41. Wiener Intensivmedizinische Tage

AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich
 Kontakt: Sekretariat
office@wit-kongress.at

15.02.2023–17.02.2023

33. Symposium Intensivmedizin + Intensivpflege Bremen

Das Symposium Intensivmedizin + Intensivpflege Bremen 2023 findet zum 33. Mal statt. Es ist das größte verbandsunabhängige Treffen von Intensivmedizinerinnen und -pflegern, Verwaltungsfachleuten und Industrievertretern.

Messe und Congress Centrum Bremen, Findorffstraße 101, 28215 Bremen, Deutschland
 Kontakt: Claudia Burgess
service@intensivmed.de

16.02.2023–18.02.2023

St. Galler Fortbildung Klinische Onkologie 2023

Intensive Fortbildung mit Symposien, Pro- und Kontra Diskussionen sowie interaktiven Challenge-the-Expert-Seminaren mit Fachpersonen aus den verschiedenen Fachgebieten.

Kongresszentrum Einstein, Berneggstrasse 2, 9000 St. Gallen, Schweiz
 Kontakt: Nicole Schenk
events.onkologie@kssg.ch

24.02.2023–26.02.2023

BUB-Kurs

Interdisziplinärer Kurs zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen.

Kontakt: Elvira Sommerfeld
elvira.sommerfeld@wikonect.de

24.02.2023–25.02.2023

Rheuma trifft Gastro – Gastro trifft Rheuma

Tech Gate Vienna, Donau-City-Straße 1, 1220 Wien, Österreich
 Kontakt: Information / Anmeldung: ÄrzteZentrale Med.Info
azmedinfo@media.co.at

25.02.2023

24. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Psychosomatik in der Inneren Medizin

Schloss Wilhelminenberg, Savoyenstrasse 2, 1160 Wien, Österreich
 Kontakt: Informationen bei: ÄrzteZentrale Med.Info, Herr Dominik Udolf
azmedinfo@media.co.at

01.03.2023 | 17.00–19.30 Uhr

MST 2023 digital – EU Medtech Shark Tank

We as physicians feel, that if the balance between safety and the functioning of the internal market is no longer existing, it will severely challenge Europe's position as a location for the MedTech industry.

Kontakt: wikonect GmbH
info@wikonect.de

01.03.2023–04.03.2023

4. GAMMA Kongress

Orthopädie/Hüfte/Knie/Fuß, Funktionsdiagnostik/Neuroorthopädie, Hilfsmittel/Prothetik/Orthetik, Physiotherapie/Sport/Rehabilitation, Messmethoden/Modellierung/Simulation, Rumpf/Obere Extremität/Haltung/Balance.

Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg Schlierbacher, 69118 Heidelberg, Deutschland
 Kontakt: GAMMA e.V.
info@kmb-lentzsch.de

03.03.2023

Der große, kleine Unterschied – Warum Gendern in der Kardiologie wichtig ist

Lentos Kunstmuseum Linz, Doktor-Ernst-Koref-Promenade 1, 4020 Linz, Österreich
 Kontakt: Ärztezentrale med.info
azmedinfo@media.co.at

06.03.2023–10.03.2023

30. Ärzteforum Davos – Jubiläum

Die Fortbildungsveranstaltung richtet sich an Teilnehmende aus Praxis und Spital. Das Ärzteforum bietet aktuelle und praxisrelevante Themen und Referate, hauptsächlich aus der Allgemeinen Inneren Medizin und den Spezialgebieten der Inneren Medizin.

Kongresszentrum Davos, Talstrasse 49a, 7270 Davos Platz, Schweiz
 Kontakt: Nina Hochholding
nina.hochholding@davos.ch

06.03.2023–09.03.2023

68. Fortbildungstagung der Österreichischen wissenschaftlichen Gesellschaft für prophylaktische Medizin und Sozialhygiene

Kongresszentrum Bad Hofgastein, Tauernplatz 1, 5630 Bad Hofgastein, Österreich
 Kontakt: Informationen bei: ÄrzteZentrale Med.Info
azmedinfo@media.co.at

06.03.2023–08.03.2023

CAS Leadership in Health Care Organisations Modul 2

Führung in Gesundheitsorganisationen gestaltet sich fordernder denn je. Wie kann Führung unter diesen Bedingungen gelingen? Im zweiten Modul steht die Erweiterung der eigenen Handlungsmöglichkeiten im Fokus.

Universität Bern, Mittelstrasse 43, 3012 Bern, Schweiz
 Kontakt: Melissa Nef
casleadership@ispm.unibe.ch

09.03.2023 | 09.00–17.30 Uhr

Prise en charge du TDAH adulte

Le TDAH est un trouble neuro développemental à forte prévalence. Il est de 6-7% chez l'enfant et de 4% environ chez l'adulte.

Lausanne, Schweiz
 Kontakt: Chantal Engel
info@sgvt-sstcc.ch

10.03.2023

Oberösterreichischer Hygienetag 2023

Kontakt: Veranstaltungen: MAW - Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft
maw@media.co.at

13.03.2023–15.03.2023

CAS Managing Medicine Modul 3: Integration

Medizinische Versorgung wird geplant, gestaltet, erbracht und bewirtschaftet. Kurz: Sie wird gemanagt. Im CAS Managing Medicine lernen Sie, worauf es dabei ankommt. Das letzte Modul nimmt ergänzende Kontexte wie Politik und Ethik in den Blick.

Universität Bern, Mittelstrasse 43, 3012 Bern, Schweiz
 Kontakt: Melissa Nef
casmanagingmedicine@ispm.unibe.ch



Votre manifestation manque?
 Entrez-la sur events.emh.ch

Votre manifestation doit se démarquer?
 Nous serons ravis de vous aider.
events@emh.ch

Vous trouverez la liste complète des manifestations sur events.emh.ch

Les informations sont susceptibles d'être modifiées compte tenu des restrictions actuelles résultant des mesures prises pour lutter contre la pandémie de COVID-19.