

Contenu

- Œdèmes
- Œdèmes aux urgences
- Œdèmes localisés
 - Syndrome cave supérieur
- Œdèmes généralisés
- Décompensation cardiaque
- Diurétiques
- Cellulites et fasciites nécrosantes
- Hyponatrémie

Les œdèmes

Définition

résultent de l'augmentation du volume du liquide interstitiel cliniquement apparente dans les tissus sous-cutanés

Terminologie

- localisés ou diffus (généralisés)
- périphériques (déclives) ou viscéraux (pulmonaire, cérébral)
- épanchements dans les séreuses : pleural, ascite, péricardique
- anasarque : situation extrême

Loi de Starling

$$Q = K_f \times [(P_{cap} - P_{inst}) - (\pi_{cap} - \pi_{inst})]$$

Principaux mécanismes des œdèmes

- élévation pression hydrostatique capillaire
- diminution pression oncotique plasmatique (quand l'albumine plasmatique est < 25 g/L)
- augmentation perméabilité capillaire
- élévation pression hydrostatique interstitielle (obstacle lymphatique ou veineux)
- anomalies hormonales (aldostérone, facteurs natriurétiques)

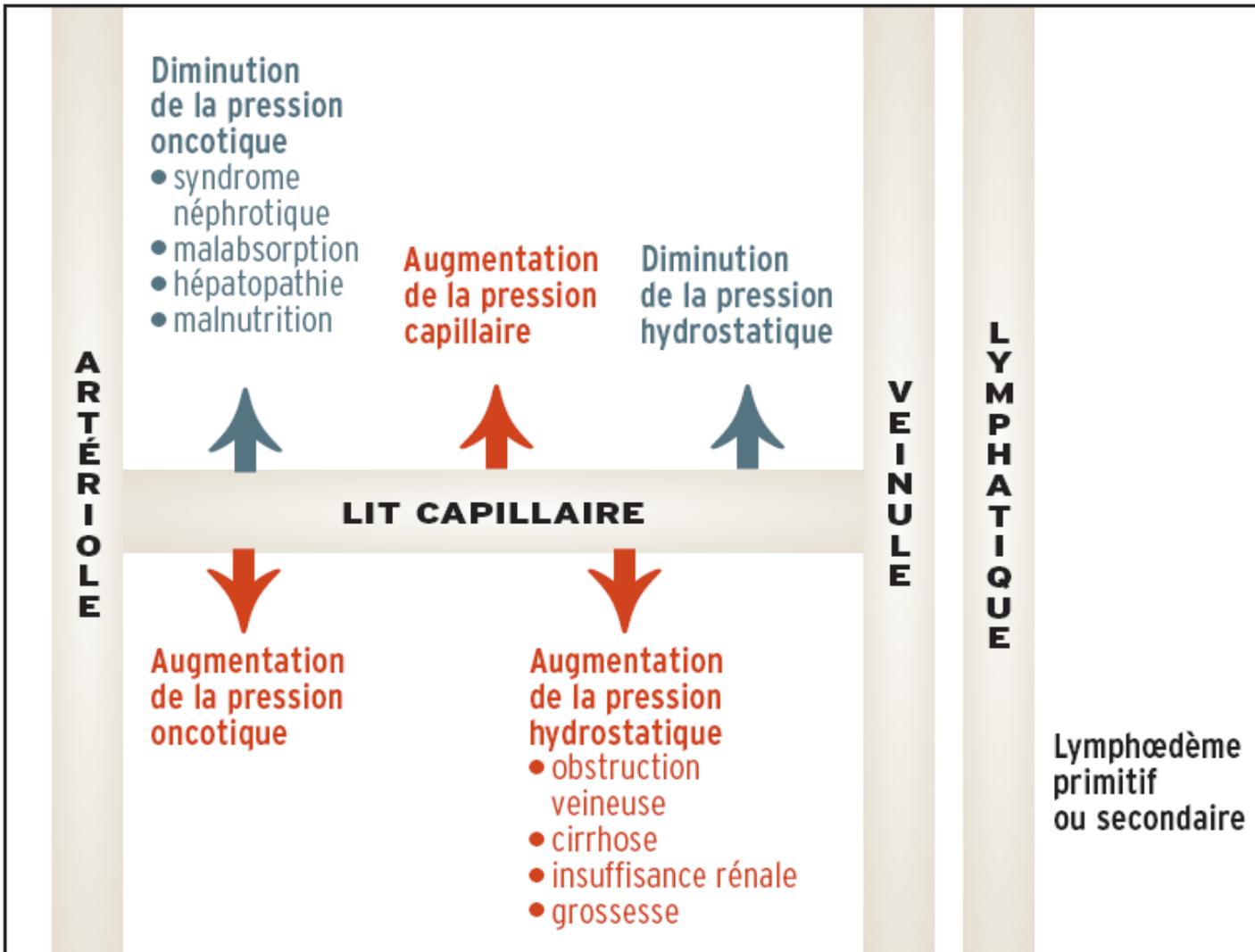
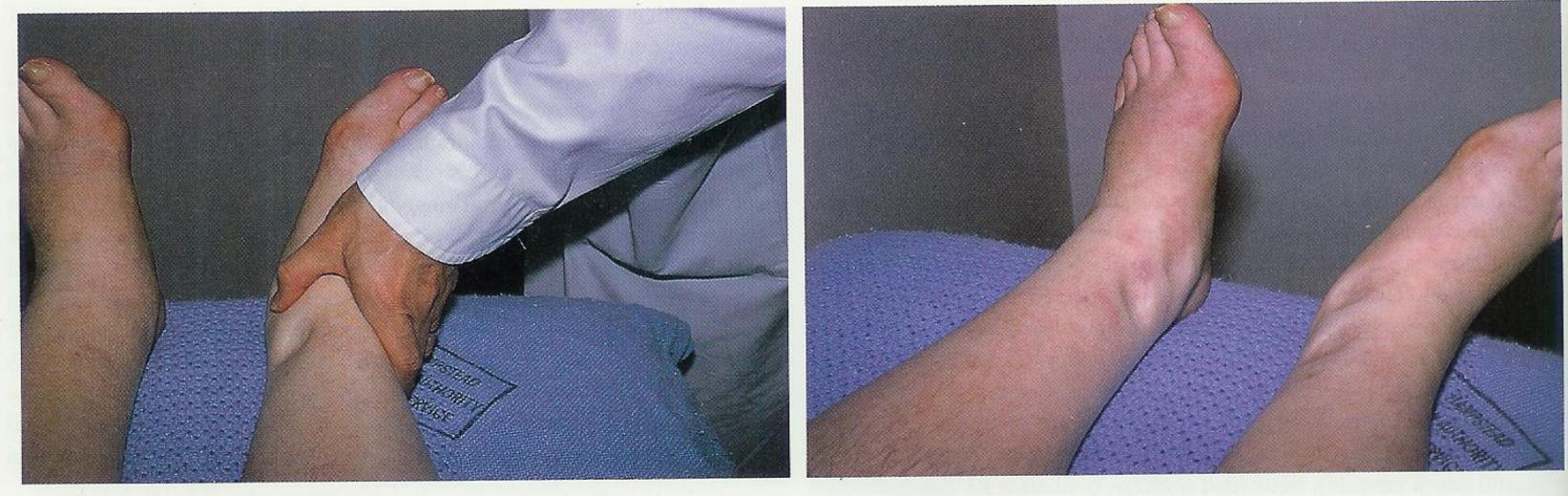


FIGURE 1 Physiopathologie des OMI.

Éléments importants pour le diagnostic

- anamnèse : médicaments, circonstances de survenue, histoire des œdèmes, antécédents
- topographie
- aspect :
 - blanc (mou, indolore, déclive, prenant le godet)
 - inflammatoire (crépitations)
 - lymphatique (dur, ne prenant pas le godet, peau d'orange, éléphantiasis)
- épanchements
- constantes vitales : poids, t° , diurèse, TA & FC



Signe du godet

Oedèmes aux urgences

L'œdème fébrile

Urgences infectieuses

- fasciites nécrosantes
- érysipèles et lymphangites



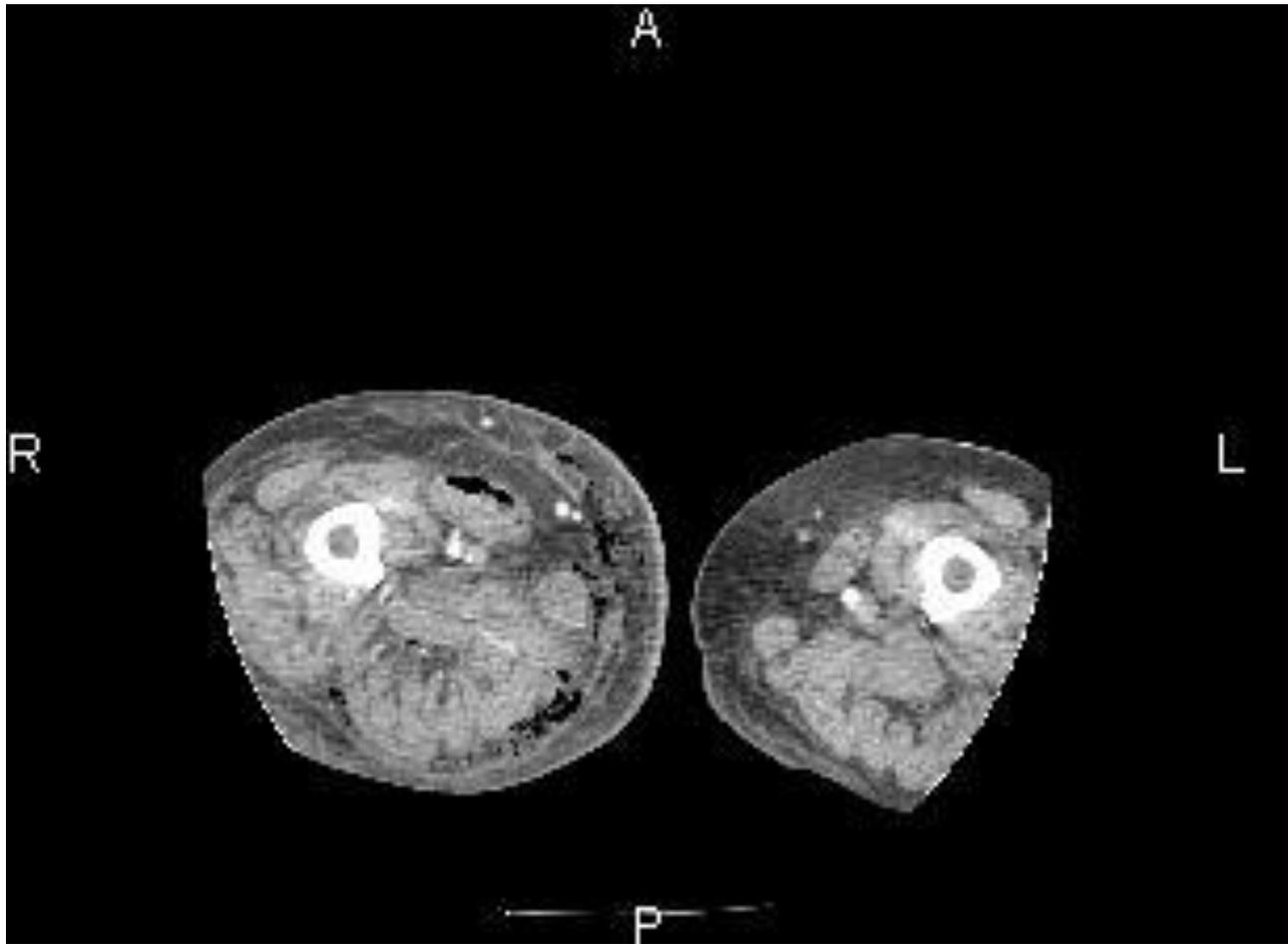


Figure 1. Érysipèle de la jambe droite avec œdème et lymphangite.



Figure 3. Fasciite nécrosante du membre inférieur gauche avec zones nécrotiques et bulles.

Gangrène de Fournier



Gangrène de Fournier



Les œdèmes non infectieux

- Œdème de Quincke (souvent associé à urticaire)
- œdème angioneurotique (familial ou acquis):
anomalie de l'inhibiteur de la C1 estérase
- syndrome d'hyperperméabilité capillaire
idiopathique
- syndrome des loges (souvent loge postérieure des
jambes)
- thromboses veineuses

Œdème de Quincke

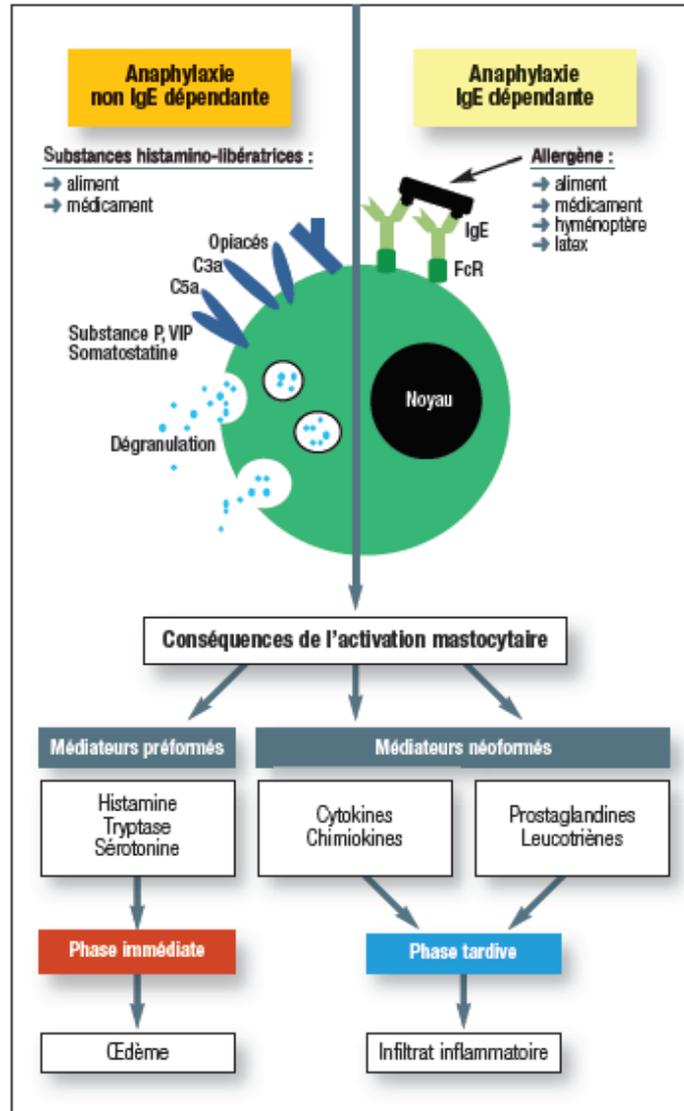


FIGURE 1 Activation IgE-dépendante et non IgE-dépendante des mastocytes.



Figure 1 Œdème de Quincke récidivant sans cause.



Figure 2 Œdème de Quincke lié à la prise d'IEC

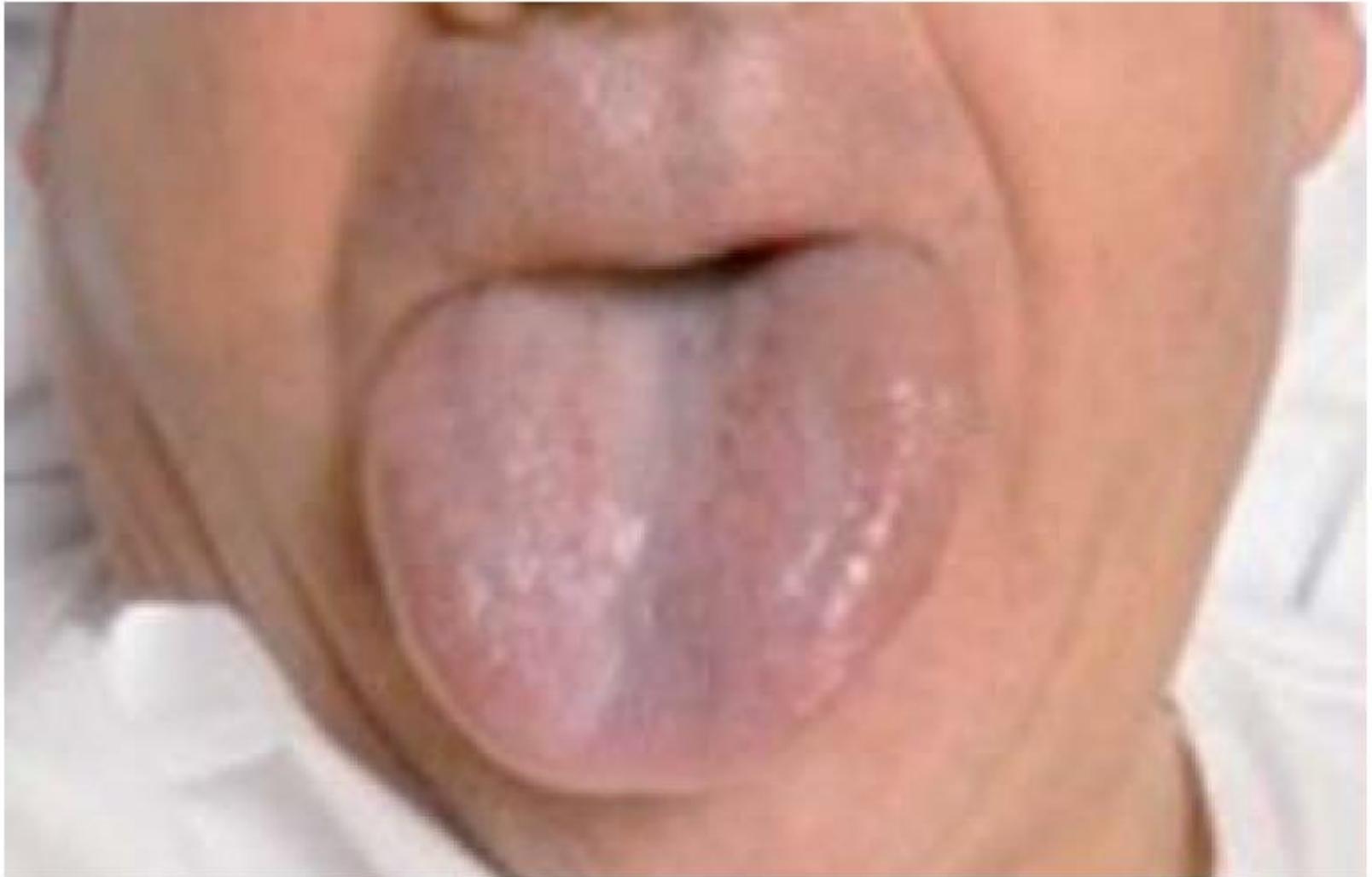


FIGURE 2 Œdème de Quincke s'accompagnant ici d'un œdème de la langue.

Traitement de l'anaphylaxie en fonction de la sévérité

Grade	Signes cliniques	Traitement
Dans tous les cas		<ul style="list-style-type: none"> ■ Arrêt du contact avec l'allergène ■ Position de Trendelenburg ■ Appel SAMU ■ Assurer la liberté des voies aériennes supérieures ■ Mesures des constantes hémodynamiques, ■ Pose d'une voie veineuse périphérique ■ Oxygénothérapie, à haut débit > 10 L/min, au masque haute concentration ■ Hospitalisation 24 heures pour surveillance une fois l'amélioration obtenue
Grade I	Signes cutanéomuqueux isolés	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antihistaminiques per os ou intraveineux
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée <ul style="list-style-type: none"> ■ Tachycardie ■ Hypotension légère ■ Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée ■ Nausées 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adrénaline <ul style="list-style-type: none"> → 0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 min → ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,01 mg en intraveineux par titration toutes les 2 min (*) ■ Antihistaminique per os ou intraveineux ■ ± corticoïdes per os ou intraveineux
Grade III	Atteinte multiviscérale sévère <ul style="list-style-type: none"> ■ Œdème de Quincke ■ État de choc ■ Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme ■ Bronchospasme ■ Trouble de conscience ■ Vomissement, diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adrénaline <ul style="list-style-type: none"> → 0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 min → ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,1 mg en intraveineux par titration toutes les 2 min (*) ■ Remplissage vasculaire par cristalloïdes ■ Si bronchospasme <ul style="list-style-type: none"> → bronchodilatateur inhalé type bêta-2-mimétique (salbutamol) → si résistance au traitement ou forme d'emblée sévère : salbutamol intraveineux ■ Antihistaminique per os ou intraveineux ■ ± corticoïdes per os ou intraveineux
Grade IV	Arrêt cardiocirculatoire et/ou ventilatoire	<ul style="list-style-type: none"> ■ Massage cardiaque externe ■ Adrénaline intraveineux en bolus de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes, relais par adrénaline en perfusion continue (*) ■ Remplissage vasculaire par cristalloïdes

(*) L'injection intraveineuse d'adrénaline est réservée aux médecins spécialistes autorisés (réanimateurs, anesthésistes, urgentistes) sous monitoring strict (pression artérielle systolique, saturation artérielle en O₂, électrocardiogramme).

œdème angioneurotique (bradykinine)

- formes héréditaires (OANH)
 - type I: défaut de synthèse de la protéase à sérine inhibitrice de C1 (C1 Inh)
 - type II: protéine non fonctionnelle par mutations
- formes acquises (OANA)
 - type I : par hyperactivation de la voie classique du complément (maladies lymphoprolifératives, hémopathies, pathologies infectieuses, des maladies auto-immunes, cancers)
 - type II : par anticorps anti-C1 Inh (maladie lymphoproliférative, cancers, hépatopathie...)
- Angioœdèmes sous contraceptifs : par baisse du taux de C1 Inh sous pilule
- Angioœdèmes non liés à une anomalie du C1 Inh (congénitaux): anomalie de la bradykinine kininase II, angioœdème de type III estrogène-dépendants
- Angioœdèmes secondaires d'origine médicamenteuse: ICE, sartans, AINS

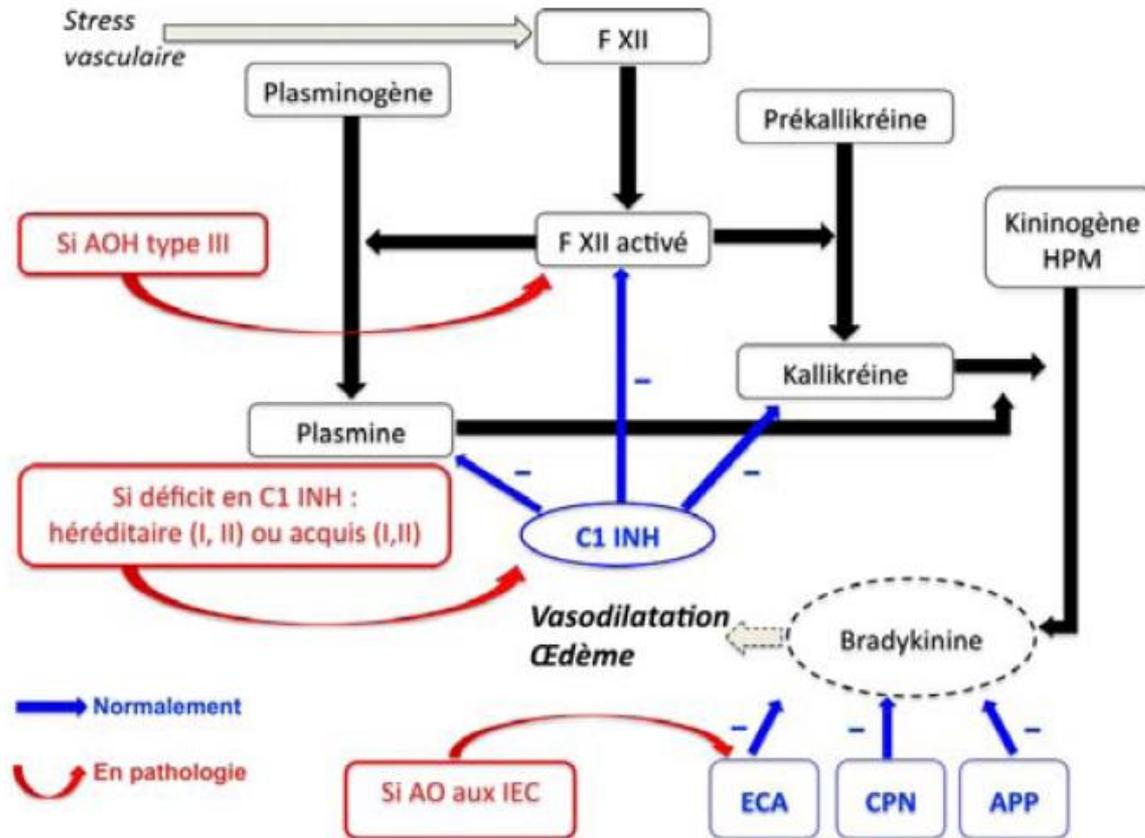


Fig. 3 Métabolisme et principaux mécanismes physiopathologiques de la bradykinine. C1 INH : C1 inhibiteur ; HPM : haut poids moléculaire ; F XII : facteur XII (Hageman) ; APP : aminopeptidase P ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; CPN : carboxypeptidase N

Tableau 3 Exploration des protéines du complément au cours des différentes causes des angio-œdèmes

	C1 Inh quantitatif	C1 Inh fonctionnel	AC anti-C1 Inh	C4	C1q
OANH type I	■ bas	■ bas	■ absents	■ bas ou normal	■ normal
OANH type II	■ normal	■ bas	■ absents	■ bas ou normal	■ normal
OANA type I	■ bas	■ bas	■ absents	■ bas	■ bas
OANA type II	■ bas	■ bas	■ présents	■ bas ou normal	■ bas ou normal
Sous estroprogestatif	■ normal	■ bas	■ absents	■ normal	■ normal
OANH type III	■ normal	■ normal	■ absents	■ normal	■ normal

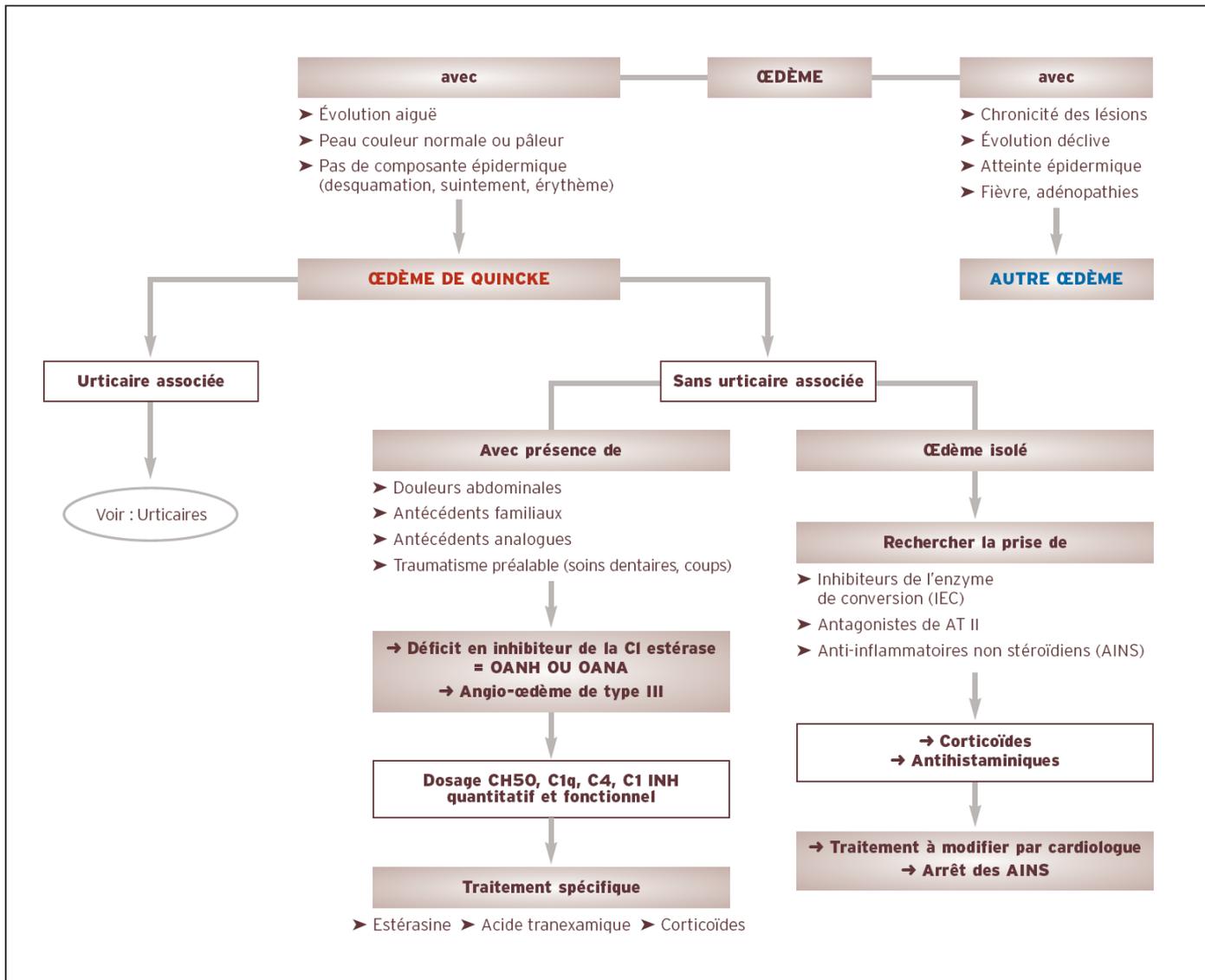


Figure 3 Prise en charge d'un œdème de Quincke.

Oedèmes localisés

Grands mécanismes

- **Obstacle vasculaire :**
 - Veineux (thrombose, compression) : TVP, SCS, insuffisance veineuse, kyste poplité, fibrose rétropéritonéale
 - Lymphœdème : congénital, cancer (envahissement ganglionnaire), chirurgical (curage), radiothérapie, filariose
- Myxoedème pré tibial
- Médicaments (MI)
- **Inflammatoire**
 - Infections locales
 - Dermohypodermite
 - Radiothérapie
 - Arthrite
 - Algodystrophie (syndrome régional douloureux complexe de type 1 (SDRC-1))
 - Connectivites et vasculites
 - Myonécrose (syndrome des loges) et œdèmes de revascularisation

Médicaments

TABLEAU 2

Médicaments susceptibles de provoquer des œdèmes des membres inférieurs

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes
- Calciums bloquants : dihydropyridine
- Insuline
- Glivec
- Glycyrrhizine de la réglisse
- Glitazone
- Gabapentine
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- Méthadone
- Bromocriptine
- Interféron
- Minoxidil
- Estrogènes
- Traitement par transfert de gène *VGHF* dans les ischémies aiguës

Visage

- Infection: infection locale, staphylococcie maligne de la face, zona, angine de Ludwig, sinusite ...
- Œdème de Quincke
- Œdème angioneurotique
- Dysthyroïdies (myxœdème)
- Eczéma
- Dermatomyosites, lupus érythémateux
- Thromboses veineuses : sinus caverneux, sinus latéral

Membres supérieurs

- Infections : érysipèle, lymphangite, cellulite, fasciite
- Obstacle veineux : compression, thrombose
- Lymphœdème : mastectomie, envahissement ganglionnaire, filariose, radiothérapie
- Sclérodermie, dermatomyosite
- Vasoplégie, algoneurodystrophie
- Factice, iatrogènes

Extravasation étoposide



Membres inférieurs

- Infections : érysipèle, lymphangite, cellulite, fasciite
- Traumatisme : revascularisation, rhabdomyolyse, syndrome des loges
- Obstacle veineux : insuffisance veineuse, compression, thrombose, syndrome post-thrombotique
- Lymphoœdème : envahissement ganglionnaire, filariose
- Sclérodermie, dermatomyosite
- Myxœdème
- Grossesse
- Fistule artério-veineuse
- Vasoplégie, algoneurodystrophie
- Œdème d'origine vibratoire

Lymphœdème

- Primitif (congénital) : hypoplasie lymphatiques, agénésie
- Infection : streptococcies cutanées, filarioses
- Néoplasies
- Fibrose rétropéritonéale
- Iatrogène : radiothérapie, évidemment ganglionnaire, stripping veineux



FIGURE 2 Lymphœdème.

Myxœdème

- Dermatose infiltrative, complication rare de la maladie de Basedow (hyperthyroïdie)
- Épaississement cutané rosâtre en plaques circonscrite sur la face antérieure diffusant sur le dos des pieds (aspect en peau d'orange)



FIGURE 2 Myxœdème pré tibial.

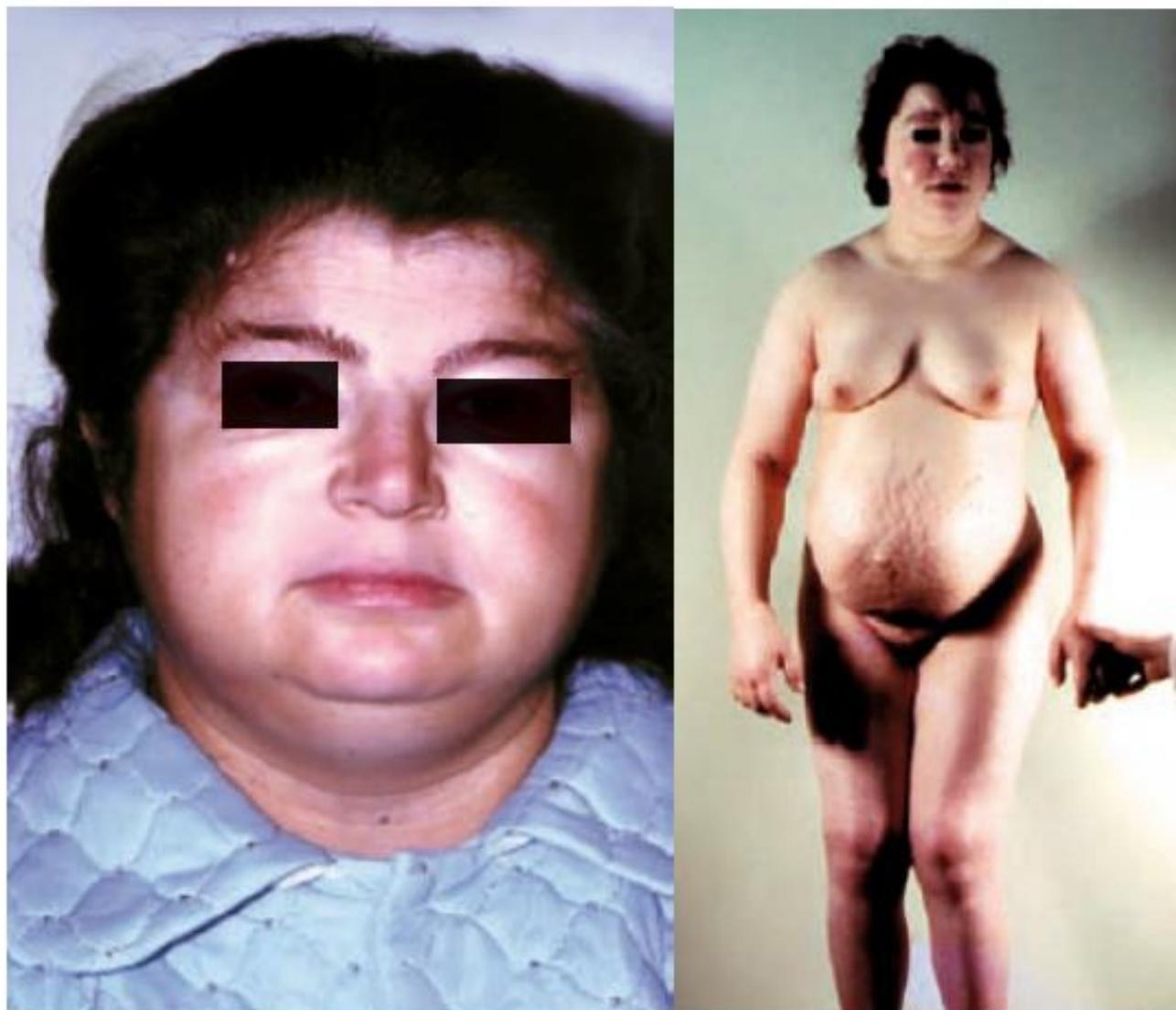


Fig. 1 Aspects de grand myxoédème.

Syndrome cave supérieur



Définition

résulte de l'obstruction à la circulation sanguine au niveau de la veine cave supérieure, soit par thrombose, soit par compression.

Etiologie

- cancer dans le médiastin : bronchique, métastase, lymphome
- thrombose sur cathéter central : PAC, pacemaker
...
- hémorragie ou infection médiastinale

Tableau clinique

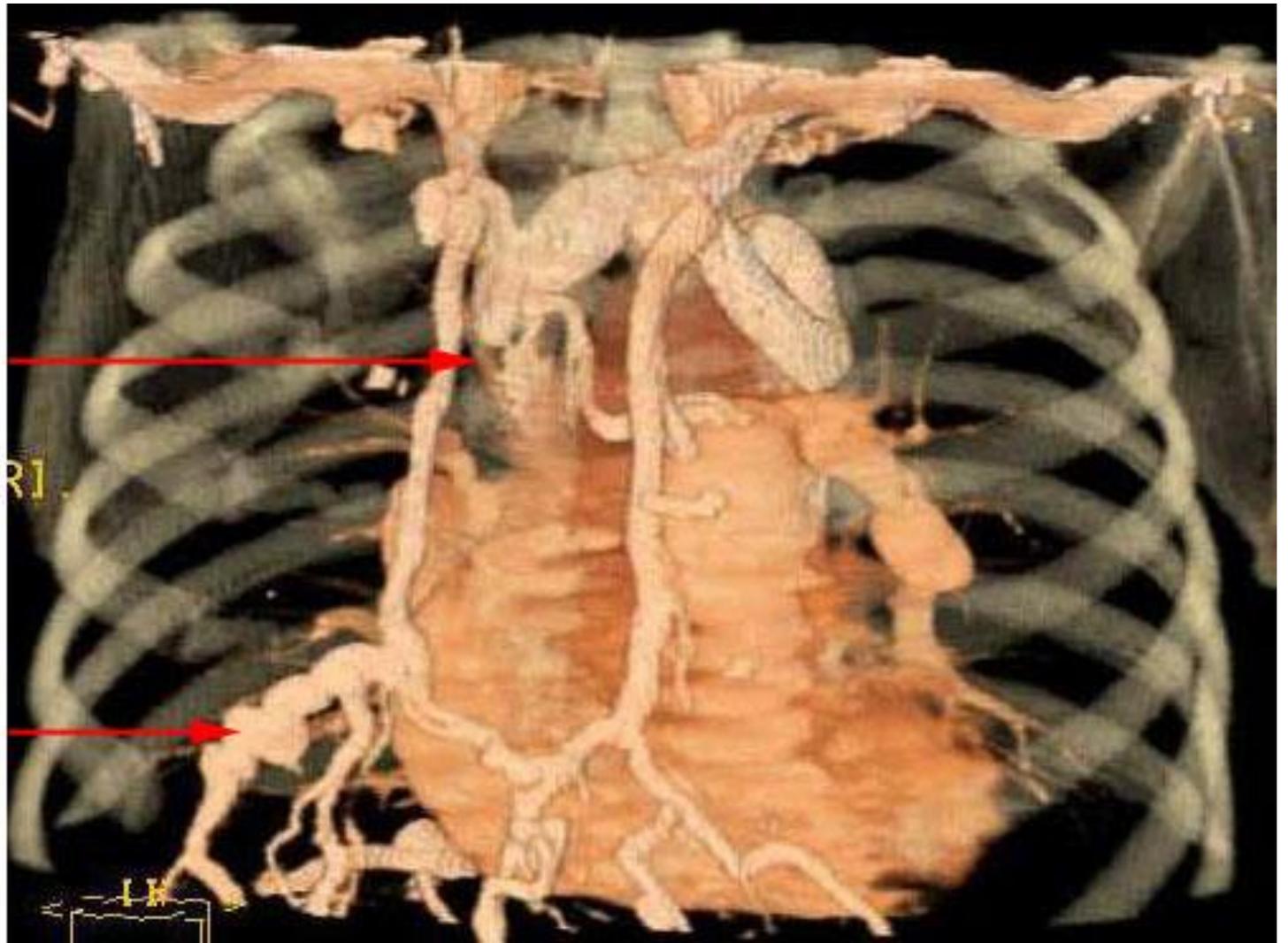
- œdème en capeline
- chémosis
- circulation veineuse collatérale
- cyanose dans le territoire de la VCS
- œdème facial





Obstruction
veine cave
supérieure

Circulation
collatérale

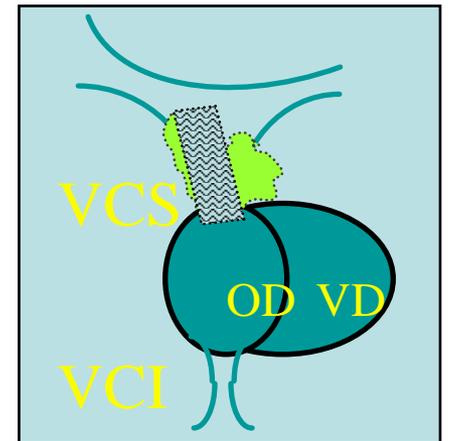
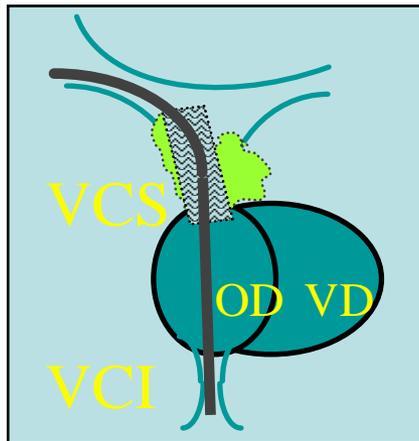
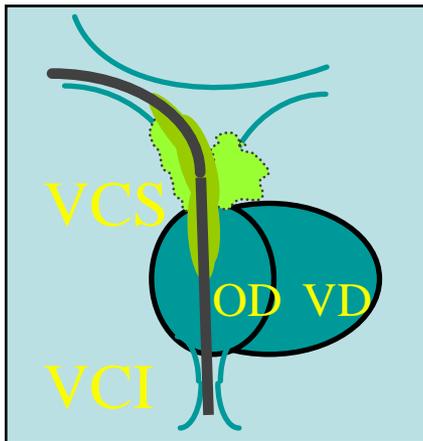
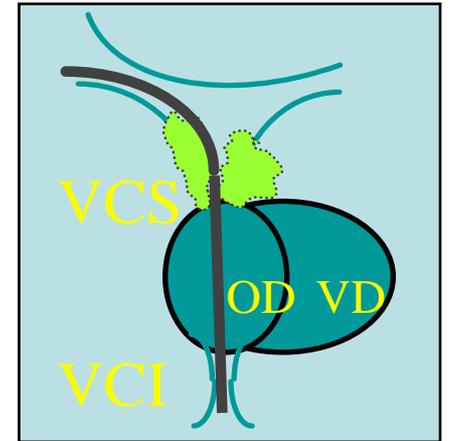
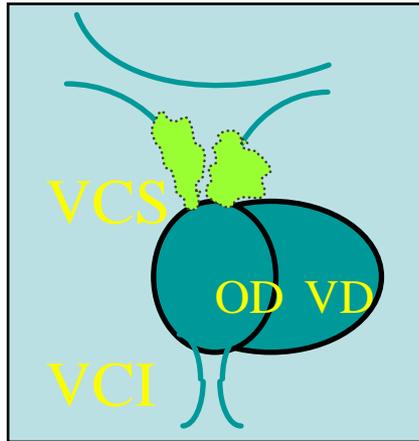
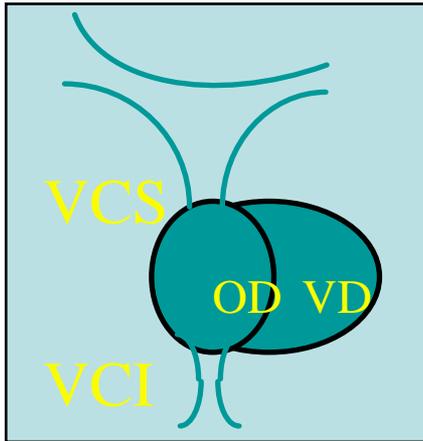


Diagnostic

- *Repose sur l'examen clinique*
- tomomodensitométrie du thorax
- diagnostic histologique précis, quitte à recourir à la médiastinoscopie

Traitement

- Le syndrome cave supérieur n'est pas en lui-même une urgence vitale
- en cas de SCS sur cathéter : héparine i.v., voire fibrinolyse
- en cas de SCS sur compression maligne : chimiothérapie et/ou radiothérapie; évt placement d'une **prothèse intravasculaire**
- corticothérapie, diurétiques et héparine n'ont jamais été correctement étudiés dans cette indication



Mr D....., néoplasie bronchique avec thrombus endo-cave
(TDM)



Mr D....., néoplasie bronchique avec thrombus endo-cave
(TDM)



Après dilatation à 10 mm



EasyWallStent 64-14 mm



Safety and effectiveness of vascular endoprosthesis for malignant superior vena cava syndrome

N P Nguyen,¹ T L Borok,² J Welsh,¹ V Vinh-Hung³

Thorax 2009;**64**:174–178. doi:10.1136/thx.2007.086017

Cellulites et fasciites nécrosantes

Remarque

Différentes entités nosologiques sont décrites suivant l'extension au derme, aux fascia, aux muscles : seule l'intervention chirurgicale, qu'il ne faudra en aucun cas retardé par des examens complémentaires (RMN, CT, dosage CPK), permet d'obtenir le diagnostic.

A. Cellulite nécrosante

1. Cellulite à Clostridium

- souvent précédée d'un traumatisme local ou d'une intervention chirurgicale récente
- essentiellement due à Clostridium perfringens
- présence d'air sous la peau

2. Cellulite à anaérobies

- souvent associée au diabète sucré
- odeur nauséabonde

3. Gangrène synergistique de Meleney

- complication postopératoire
- ulcération indolente superficielle
- due à l'interaction entre le staphylocoque doré et les streptocoques microaérophiles

4. Cellulite nécrosante synergistique

- associe cellulite et fasciite
- liée au diabète
- touche le périnée ou les membres

Traitement : cf fasciites nécrosantes

B. Fasciite nécrosante

Infection profonde du tissu sous-cutané avec destruction progressive de la graisse et des fascia épargnant la peau, de progression souvent très rapide, avec douleurs, érythème, formation de bulles, signes d'atteinte toxique, hypotension.

- Type I :
 - Infection mixte à aérobies et anaérobies
 - Souvent après chirurgie et chez le diabétique et l'artéritique
 - Formes particulières :
 - a) Angine de Ludwig : cervicale suite à une intervention ou une infection dentaire
 - b) Gangrène de Fournier : suite à une atteinte de la muqueuse digestive au niveau du périnée avec extension à la paroi abdominale, à la fesse, au scrotum
- Type II : (gangrène streptococcique)
 - Due au streptocoque du Groupe A
 - Associée dans 50% des cas à un choc toxique
 - Facteurs prédisposants : traumatisme, varicelle, injections médicamenteuses, chirurgie, accouchement...

Traitement

- Chirurgie : débridement des fascia atteints (ne pas hésiter à ré-explorer précocement)
- Antibiothérapie :
 - Type I : ampicilline-sulbactam + clindamycine ou métronidazole ; si contexte hospitalier : remplacer ampicilline-sulbactam par pipéracilline - tazobactam ou ajouter une fluoroquinolone ou un aminoglycoside
 - Type II : clindamycine + pénicilline G
- Choc :
 - expandeurs (10 à 20 l/j)
 - éventuellement vasopresseurs (dopamine)
 - éviter les vasoconstricteurs puissants (adrénaline, noradrénaline)

C. Myosite nécrosante

- A Streptococcus pyogenes ("gangrène spontanée")
 - Fièvre, douleur intensive, gonflement musculaire, signes d'atteinte toxique
 - Souvent liée à abrasions cutanées ou traumatisme pénétrant (rôle favorisant des AINS)
 - Diagnostic : exploration chirurgicale
 - Traitement : cf fasciite nécrosante de type II
- A Clostridium ("gangrène gazeuse")
 - En cause : C. perfringens ou autres souches de Clostridium (septicum en cas de cancer colique)
contexte : traumatisme, chirurgie digestive, injection i.m. d'adrénaline, cancer colique (gangrène "spontanée")
 - Présence d'air, signes toxiques systémiques, bactériémie avec risque d'hémolyse, SDM V
 - Traitement : débridement chirurgical, pénicilline (3 à 4.000.000 U/4h IV) + clindamycine (600 à 900 mg iv /8h), oxygénothérapie hyperbare

Diagnostic différentiel

1. polymyosite
2. polymyosite à staphylocoque doré
3. infections nécrosantes à *Vibrio vulnificus*
(cirrhose)
4. rhabdomyolyse virale (Influenza type A)

Grosse jambe rouge aiguë

Infections

Érysipèle

Fasciïtes nécrosantes

Divers :

- infection d'un trouble trophique diabétique
- pasteurellose à *Pasteurella multocida* : contact avec salive chien ou chat
- infections à capnocytophaga canimorsus: après morsure animale
- formes à Gram négatif (*Aeromonas hydrophila*, *Vibrio vulnificus*) : après blessure en milieu aquatique

Divers

- eczéma de contact
- piqûres et morsures d'animaux venimeux (araignées, serpents...)
- brûlure chimique, coup de soleil
- érythème noueux
- syndrome de Sweet
- pathologie veineuse : lipodermatosclérose, thrombose veineuse, dermo-épidermite
- pathologie musculosquelettique : bursite, hématome, arthrite cheville et pied, syndrome de la loge antéro-externe de la jambe
- poussée d'un lymphœdème

Œdèmes généralisés

Trois grands types

- par augmentation de la perméabilité capillaire
- par diminution de la pression oncotique vasculaire (hypoprotéïnémie: $< 2,5$ g/dl)
- par augmentation de la pression hydrostatique capillaire

par augmentation de la perméabilité capillaire

- Syndrome de fuite capillaire idiopathique
- Syndrome de fuite capillaire secondaire
 - Œdèmes cycliques idiopathiques (femme en période d'activité génitale)
 - Vascularites
 - Éclampsie
 - Béri-béri (carence en vitamine B1)
 - Hémophagocytose
 - Syndrome POEMS (polynévrite, organomégalies, endocrinopathies, Ig monoclonale, atteinte cutanée)
 - Greffe de cellules souches de moelle osseuse
 - Médicaments : gemcitabine, docétaxel
 - Syndrome de libération des cytokines: IL2, G(M)-CSF, greffe de cellules souches hématopoïétiques, immunothérapie par CAR-T (chimeric antigen receptor T cells)

Syndrome de fuite capillaire idiopathique (syndrome de Clarkson)

Formes cliniques

- subaiguë : cyclique avec œdème et prise de poids
- aiguë : épisodes de crises hypotensives avec œdème
 - conservation de la conscience malgré la gravité de l'hypotension
 - absence d'atteinte pulmonaire initialement
 - prodromes : irritabilité, rhinorrhée, diarrhées, douleurs ...
 - facteurs précipitants : infections des voies respiratoires supérieures, cycle menstruel, exercices physiques

Biologie

- **hémococentration paradoxale** : augmentation forte de l'hématocrite, hyperleucocytose, hypoalbuminémie
- insuffisance rénale fonctionnelle
- gammopathie monoclonale (le plus souvent IgG)

Syndrome de fuite capillaire secondaire

Tableau 1

Étiologies des syndromes de fuite capillaire secondaires.

Hémopathies et leurs complications

- Syndromes lympho-prolifératifs
- Maladie du greffon contre l'hôte
- Syndrome d'activation macrophagique acquis
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Médicaments et toxiques

- IL-2
- G-CSF et GM-CSF
- Immunotoxines
- Chimiothérapies anticancéreuses (vinorelbine, bortezomib, ciclosporine, pemetrexed, taxanes, gemcitabine, doxorubicine, clofarabine, trastuzumab)
- Interférons
- Intoxication au monoxyde de carbone
- Venins de serpent

Postopératoires et post-traumatiques

- Chirurgie sous circulation extracorporelle (ou bypass cardiopulmonaire)
- Entérocolite nécrosante opérée
- Appendicectomie
- Accidents de décompression

Pathologies dermatologiques et systémiques

- Psoriasis et anti-psoriasiques (acitrétine, sirolimus)
- Lymphomes T cutanés (dont syndrome de Sézary)
- Maladie d'Ofuji
- Maladie de Kawasaki
- Maladie de Gaucher

Infections

- Virales : fièvres hémorragiques virales, grippe, Epstein Barr Virus
- Bactériennes : *Chlamydia pneumoniae*, Brucellose, sepsis

Autres causes

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
-

G(M)-CSF : *Granulocyte (Macrophage) Colony-Stimulating Factor*.

Syndromes de libération de cytokines et de fuite capillaire

Les toxicités endothéliales

- traitements aux cytokines : IL2, GM-CSF à hautes doses
- certains agents chimiothérapeutiques : docétaxel, gemcitabine
- les immunothérapies (comme le nivolumab)
- greffes de moelle osseuse avec conditionnement
- CAR T cells (chimeric antigen receptor)

Traitements aux cytokines

- Le meilleur exemple est l'interleukine-2
- Tableau clinique: syndrome de fuite capillaire avec rétention hydrique, œdème, gain de poids; hypotension artérielle; insuffisance rénale, oligurie; œdème pulmonaire
- Peut donner des états de choc et un syndrome de défaillance multiviscérale

Intensive Care Med (1988) 14:666–667

**Intensive Care
Medicine**
© Springer-Verlag 1988

Multiple organ failure during interleukin-2 administration and LAK cells infusion

J. P. Sculier, D. Bron, N. Verboven and J. Klastersky

Service de Médecine et Laboratoire d'Investigation Clinique H. J. Tagnon, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université
Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium

CAR-T

(chimeric antigen receptor T cells)

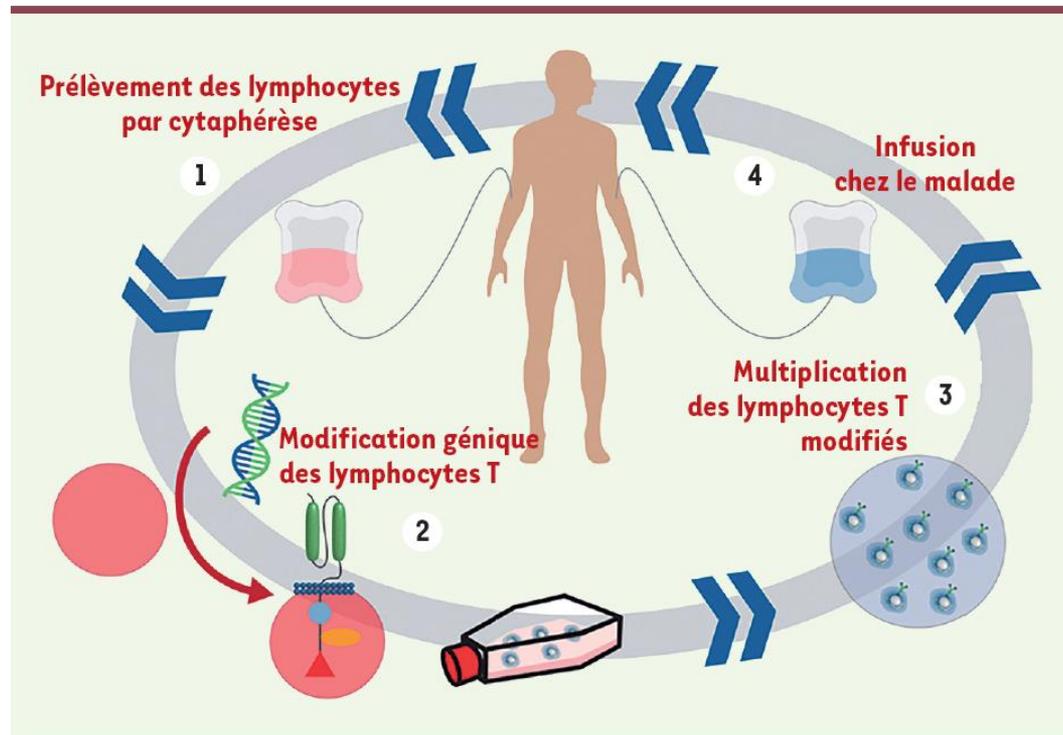


Figure 1. Schéma général d'une thérapie de type CAR-T. Le lymphocyte T modifié (en bas à gauche) exprime un récepteur antigénique chimérique comportant, en surface, deux domaines variables d'immunoglobuline et, à l'intérieur de la cellule, plusieurs domaines d'activation et de stimulation (adapté de *Rockland Immunochemicals*, <https://rockland-inc.com/car-t-cell-therapy-services.aspx>).

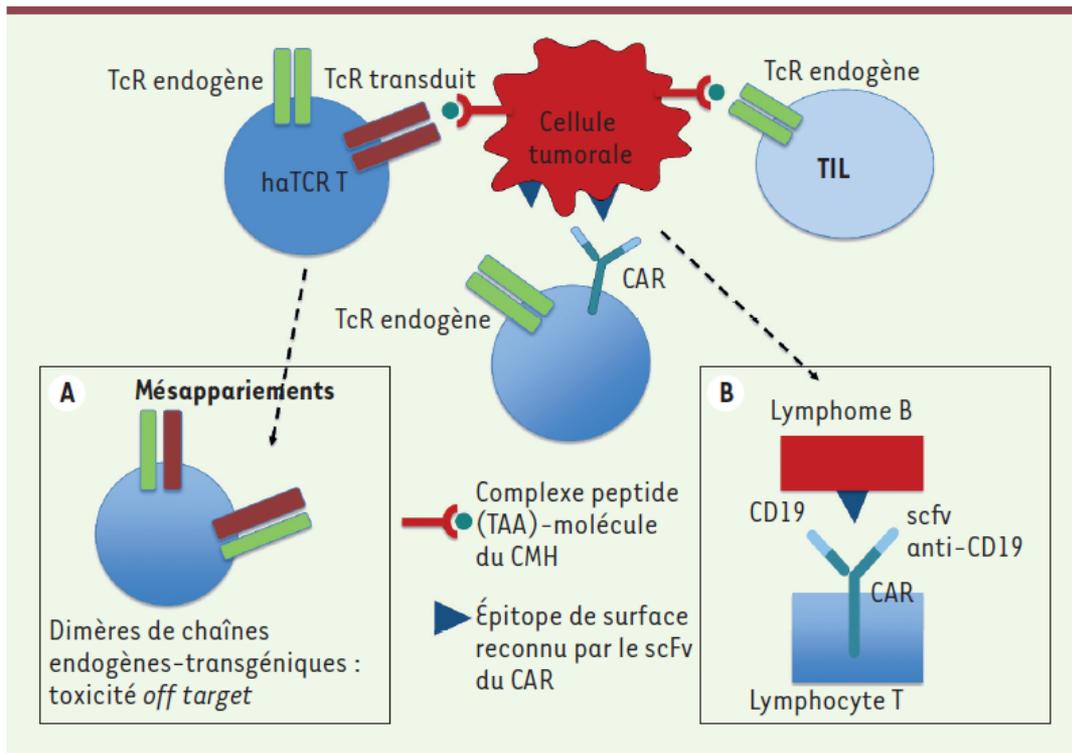


Figure 2. Lymphocytes T modifiés par transfert de gène. Les lymphocytes T peuvent être modifiés par ingénierie cellulaire pour améliorer leur affinité pour la cellule tumorale ciblée. Les TIL et les haTcRT reconnaissent les peptides dérivés des TAA présentés par les cellules tumorales associés à des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les cellules CAR reconnaissent un antigène présenté par la cellule tumorale par la portion scFv de leur récepteur chimérique, hors contexte CMH. **A.** Un des risques des haTcRT est la formation de dimères avec les chaînes des TcR endogènes. Ces dimères peuvent avoir une spécificité pour d'autres antigènes et générer de la *off* toxicité. **B.** Dans le cas du CAR anti-CD19, la molécule CD19 ciblée est exprimée à la surface des cellules de lymphome B.

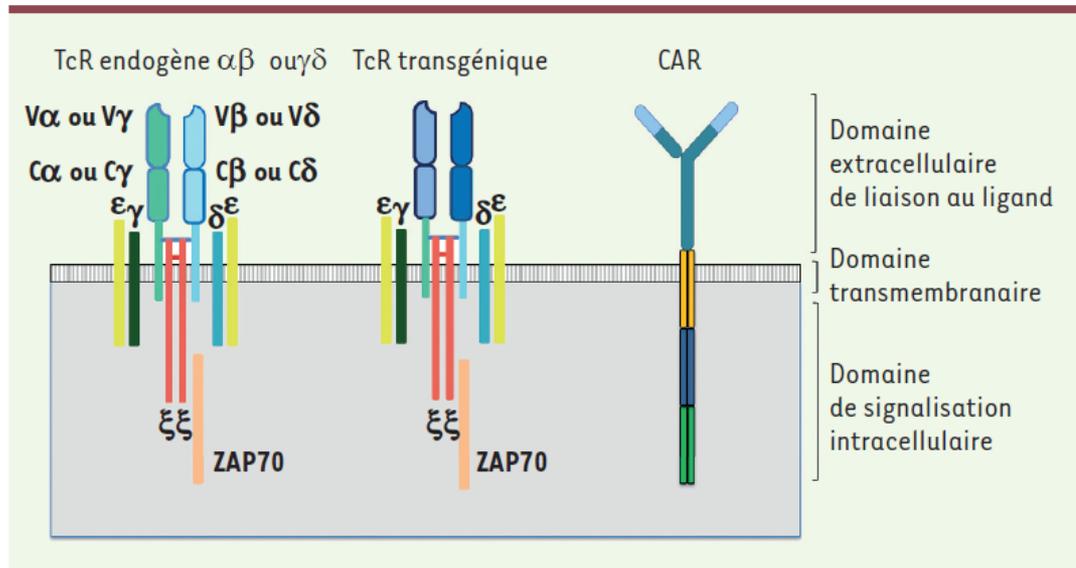


Figure 4. Principes de l'ingénierie des lymphocytes T pour une reconnaissance spécifique des tumeurs.

Le TcR endogène est composé de chaînes α et β (dans les lymphocytes T CD4 et CD8) ou de chaînes γ et δ (dans les lymphocytes T $\gamma\delta$) qui s'associent aux chaînes γ , δ , ϵ et ζ du complexe CD3. Quand le TcR rencontre le peptide antigénique apprêté par la cellule tumorale et présenté par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, une cascade de mécanismes de signalisation intracellulaire conduit à l'activation du lymphocyte T. L'activation requiert l'engagement concomitant de récepteurs de co-stimulation comme CD28 pour soutenir l'expansion, la fonction cytotoxique et la persistance des lymphocytes T.

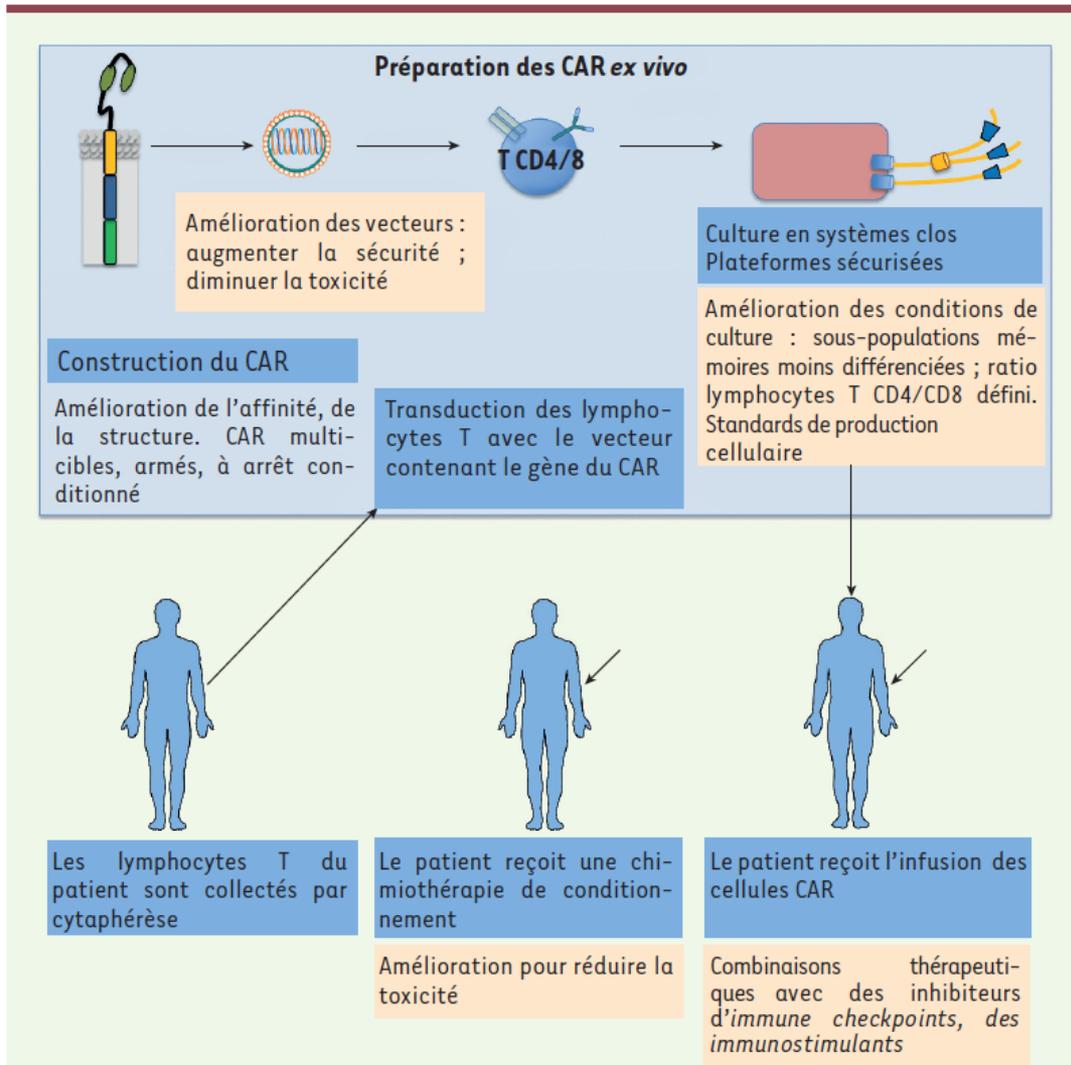


Figure 5. Grandes étapes et améliorations en cours pour les thérapies cellulaires par les CAR-T cells. Les lymphocytes T autologues sont obtenus à partir d'un prélèvement de sang ou une cytaphérèse. Les cellules sont transduites *ex vivo* avec les gènes de CAR à l'aide de gamma-rétrovirus, lentivirus ou par une méthode de transfert non viral. L'expansion *ex vivo* est réalisée dans des plateformes contrôlées pour tous les aspects de sécurité et de reproductibilité. Les cellules sont ré-administrées au patient par voie intraveineuse après un conditionnement chimiothérapeutique. Les CAR circulent dans l'organisme jusqu'à reconnaître leur antigène spécifique, s'activer et détruire les cellules tumorales. Les prochaines générations de CAR bénéficieront d'améliorations à toutes les étapes : la conception du CAR, le phénotype des cellules transduites, le contrôle de la fonction du CAR, leur combinaison avec d'autres approches thérapeutiques.

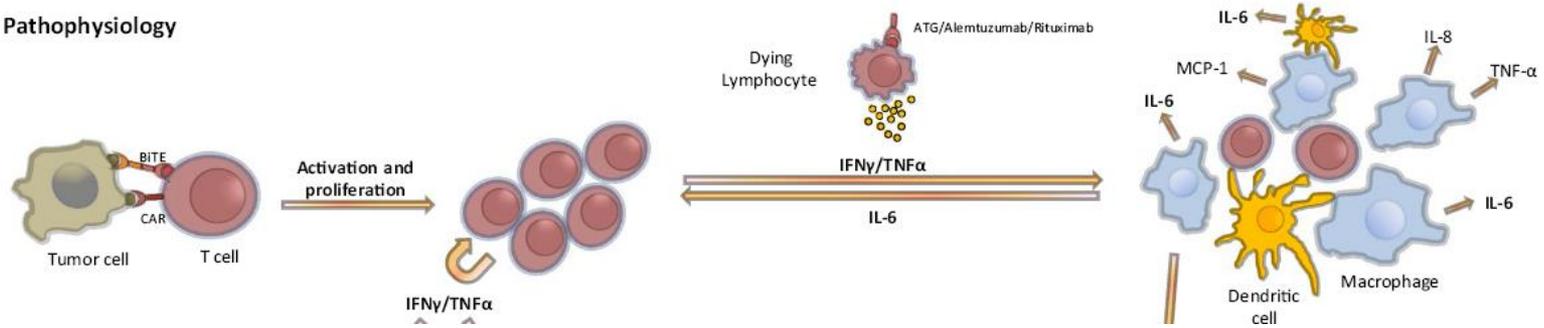
Complications

- cytokine release syndrome (CRS): lié à une libération massive de cytokines (fièvre, tachycardie, hypotension, insuffisance rénale, etc.)
- toxicités neurologiques : tremblements, aphasie, convulsions, etc.

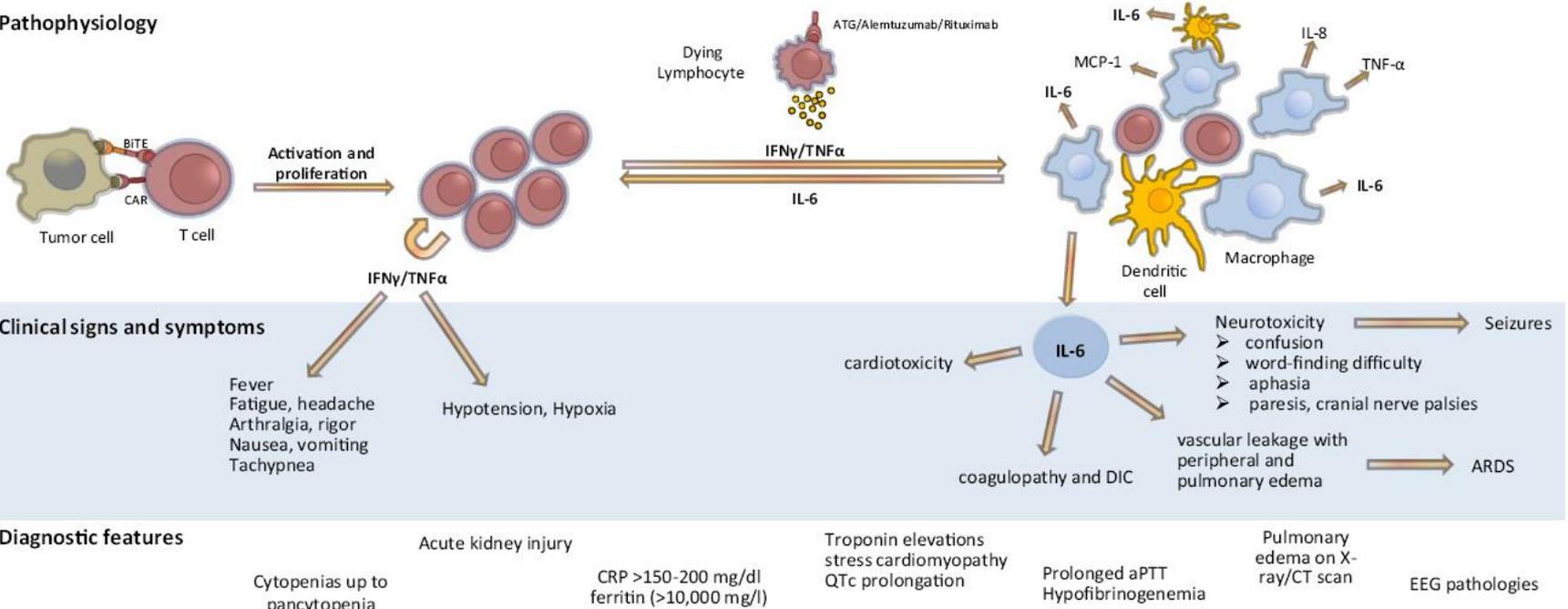
Traitement

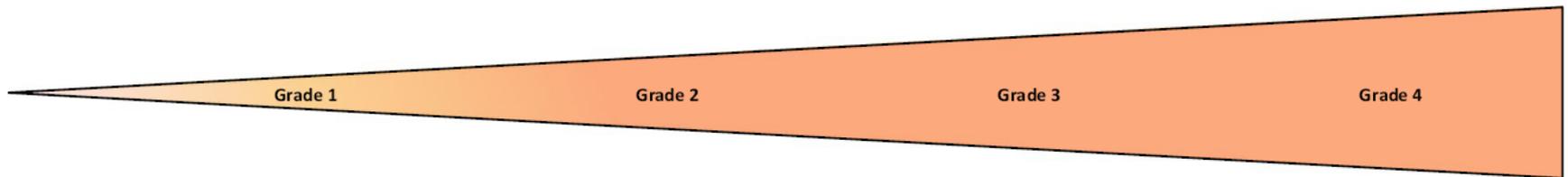
- arrêt du médicament
- symptomatique : réduire les apports et favoriser la diurèse en maintenant les signes vitaux
- corticothérapie : lorsque la vie du patient est en danger

Pathophysiology



Pathophysiology





CTCAE Grade

General symptoms requiring symptomatic therapy

- Fever
- malaise
- Nausea etc.

Symptoms responding to moderate intervention

- Oxygen (< 40% FiO₂)
- Hypotension responsive to fluids or low dose vasopressors
- any Grade 2 organ toxicity

Symptoms requiring aggressive intervention

- Oxygen (> 40% FiO₂)
- Hypotension responsive to high dose vasopressors (> 1000ug/h norepinephrine equivalent)
- any grade 3 organ toxicity or grade 4 transaminitis

Life-threatening symptoms

- Mechanical ventilation
- any grade 4 organ toxicity (excl. transaminitis)

CTCAE Grade			
General symptoms requiring symptomatic therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Fever ➤ malaise ➤ Nausea etc. 	Symptoms responding to moderate intervention <ul style="list-style-type: none"> ➤ Oxygen (< 40% FiO2) ➤ Hypotension responsive to fluids or low dose vasopressors ➤ any Grade 2 organ toxicity 	Symptoms requiring aggressive intervention <ul style="list-style-type: none"> ➤ Oxygen (> 40% FiO2) ➤ Hypotension responsive to high dose vasopressors (> 1000ug/h norepinephrine equivalent) ➤ any grade 3 organ toxicity or grade 4 transaminitis 	Life-threatening symptoms <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mechanical ventilation ➤ any grade 4 organ toxicity (excl. transaminitis)
Therapeutic approach			
Symptomatic support <ul style="list-style-type: none"> ➤ Fluids ➤ Antipyretics 	Oxygen supply (< 40% FiO2) Low dose vasopressors (< 1000ug/h norepinephrine equivalent)	Tocilizumab <ul style="list-style-type: none"> ➤ 4-8 mg/kg BW, max. 800 mg/day) ➤ Insufficient response: repeat once after 24-72 hrs 	Methylprednisolone <ul style="list-style-type: none"> ➤ 2 mg/kg BW
Anti-infective therapy	Oxygen supply (< 40% FiO2) High dose vasopressors (> 1000ug/h norepinephrine equivalent)	Mechanical ventilation	If refractory consider <ul style="list-style-type: none"> ➤ TNF-α blocker, anakinra ➤ Siltuximab ➤ Cyclophosphamide ➤ ATG, alemtuzumab
Differential diagnosis			
Anaphylactic Reaction <ul style="list-style-type: none"> ➤ Prior exposure? ➤ Response to antihistamines? 	Tumor lysis syndrome (TLS) <ul style="list-style-type: none"> ➤ hyperuricemia, hyperkalemia ➤ hyperphosphatemia, hypocalcemia 	Sepsis <ul style="list-style-type: none"> ➤ Positive blood cultures, X-ray etc. ➤ Response to anti-infective therapy? 	MAS/HLH <ul style="list-style-type: none"> ➤ family history of MAS/HLH? ➤ genetic aberrations associated with HLH/MAS (PRF1, STX11, STXBP2, MUNC13-4)?

MAS macrophage activation syndrome

HLH hemophagocytic lymphohistiocytosis

Tocilizumab: AC monoclonal anti- récepteur IL6

Enregistrement à ce jour (UE)

Tisagenlecleucel (Kimriah^R) :

- LAL enfants et jeunes adultes
- Lymphomes diffus à grandes cellules B réfractaires ou en rechute

Axicabtagène ciloleucel (Yescarta^R) :

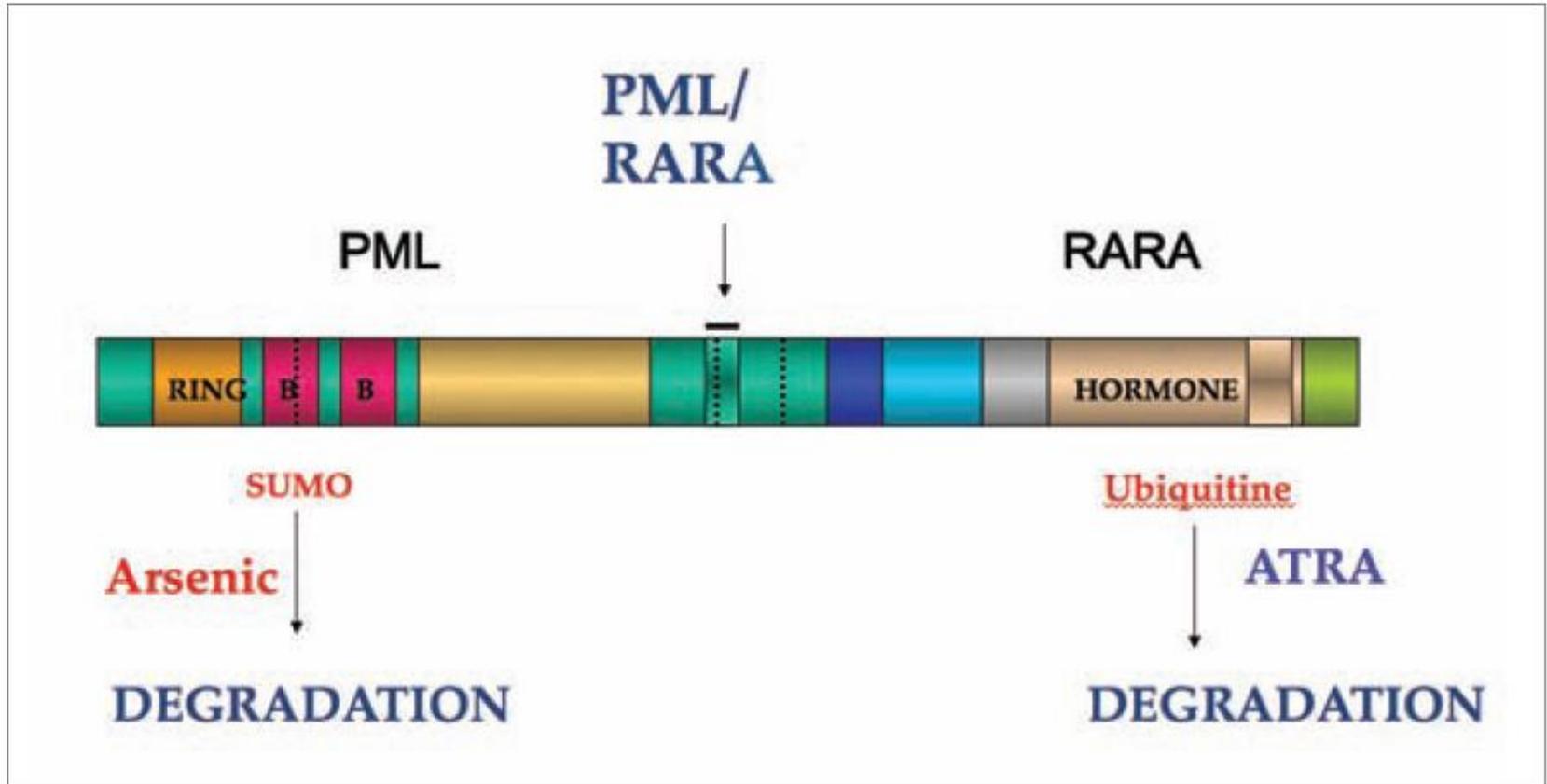
- Lymphomes diffus à grandes cellules B (rattrapage)
- Lymphomes médiastinal à grandes cellules B (rattrapage)

Syndrome d'activation leucocytaire

Survient dans 25 % (grave dans 5 % des cas) des leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3) traitées par trétinoïne (acide rétinoïque) plus trioxyde d'arsenic (ATO-ATRA)

- Syndrome de différenciation survenant dans les trois premières semaines du début du traitement
- Fièvre, dyspnée, perte de poids, œdèmes, épanchement pleuraux et péricardique, hypotension artérielle, insuffisance rénale ou hépatique
- Peut être mortel par syndrome de défaillance multiviscérale
- Traitement : corticothérapie à doses élevées

Mécanisme d'action



Place de la LAM3 dans les leucémies aiguës

TABLEAU 1	
Classification franco-américaine et britannique (morphologique) des leucémies aiguës	
LAM 0	Indifférenciée
LAM 1	Myéloblastique sans différenciation
LAM 2	Myéloblastique avec différenciation
LAM 3	Promyélocytaire
LAM 4	Myélomonocytaire
LAM 4 Eo	Myélomonocytaire avec éosinophiles anormaux
LAM 5	Monoblastique
LAM 6	Érythroblastique
LAM 7	Mégacaryocytaire
LAL 1	Lymphoblastes de petite taille à haut rapport nucléocytoplasmique
LAL 2	Lymphoblastes de plus grande taille, avec un cytoplasme plus étendu
LAL 3	LAL de Burkitt

Table I. Consensus and controversial issues in supportive therapy for newly diagnosed APL.

Consensus (European LeukaemiaNet)	Controversial issues
<i>Management of coagulopathy</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Treatment with ATRA should be started immediately when a diagnosis of APL is suspected without waiting for genetic confirmation • Liberally transfuse with fresh frozen plasma, fibrinogen and/or cryoprecipitate and platelet transfusions to maintain the fibrinogen concentration above 1.0–1.5 g/l and platelet count above $30\text{--}50 \times 10^9/l$, respectively • The benefit of heparin, tranexamic acid, other anticoagulant or antifibrinolytic therapy remains questionable and these drugs should not be used routinely outside the context of clinical trials 	<ul style="list-style-type: none"> • Sporadic use of activated factor VII has been reported for massive intracranial haemorrhage; no systematic studies are available, and its use may increase risk of thrombosis
<i>Management of hyperleucocytosis (WBC count $>10 \times 10^9/l$)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy should be started without delay, even if the molecular results are still pending • Leucopheresis should be avoided due to risk of precipitating fatal haemorrhage • Prophylactic steroids can be given, as they may reduce the risk of APL differentiation syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> • The optimal cytotoxic agent (idarubicin, gemtuzumab ozogamicin, hydroxycarbamide) remains controversial, especially in the context of chemotherapy-free protocols
<i>Management of APL differentiation syndrome</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Steroids (10 mg dexamethasone i.v. bd) should be started immediately at the earliest clinical suspicion of incipient APL differentiation syndrome. Once the syndrome has resolved, steroids can be discontinued and ATO/ATRA resumed if previously interrupted • Temporary discontinuation of differentiation therapy (ATRA or ATO) is indicated only in case of severe differentiation syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimal steroid type and duration of prophylaxis is still matter of debate • The subset of patients who benefit from DS prophylaxis is still matter of debate

APL, acute promyelocytic leukaemia; ATRA, all-trans retinoic acid; WBC, white blood cell.

Dans le contexte d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

Le traitement de conditionnement et la
production de cytokines lors de la GVHD
entraînent une agression sur les tissus de
l'hôte : les épithéliums et surtout
l'endothélium vasculaire



*syndrome de fuite
capillaire*



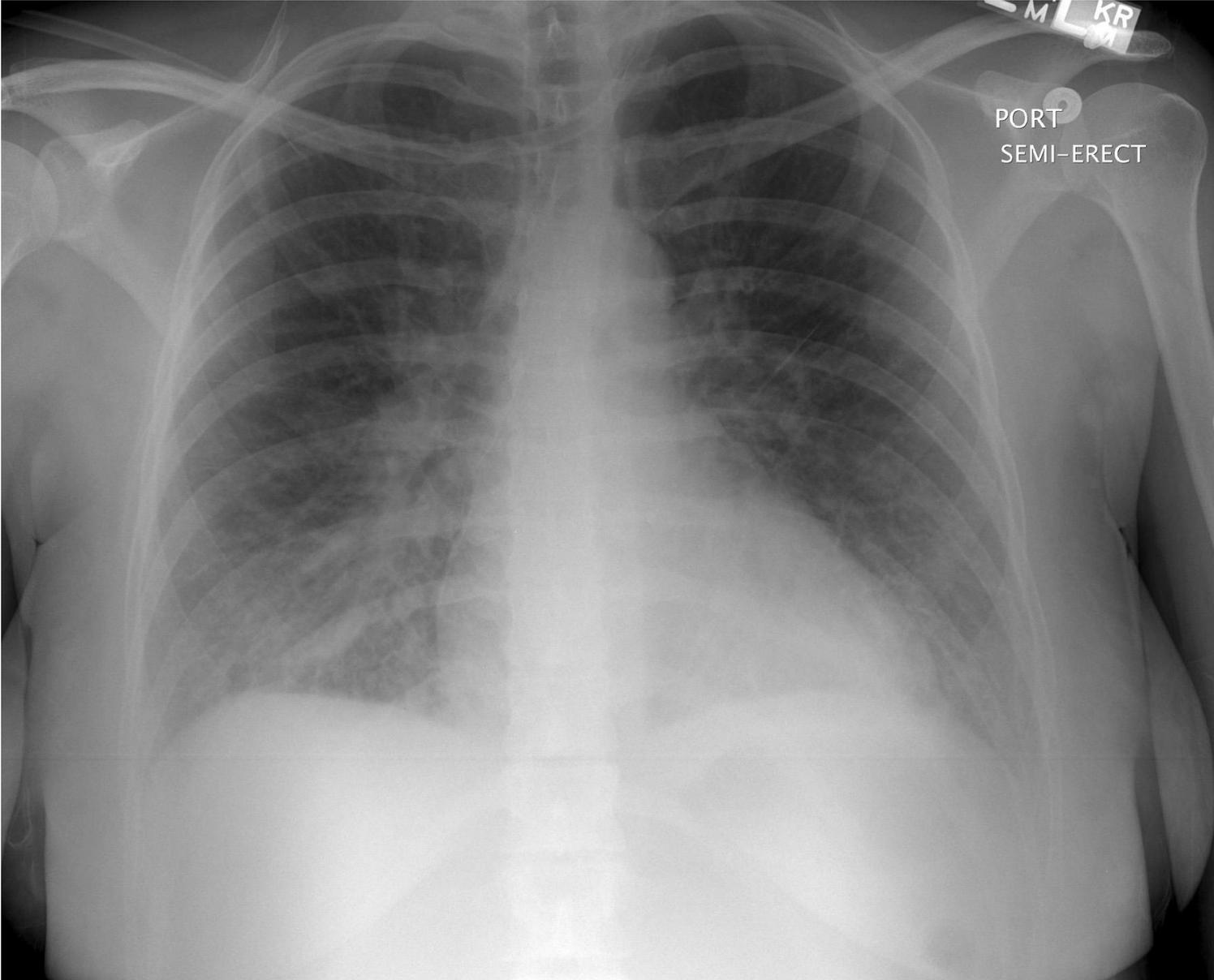
Tableau clinique

- Initialement : prise de poids répondant mal à l'administration de diurétiques (furosémide)
- ensuite: microangiopathie thrombotique se manifestant par différentes atteintes organiques :
 - pulmonaire (œdème lésionnel non hémodynamique, pouvant évoluer vers le SDRA)
 - rénale (syndrome hémolyse-urémie)
 - hépatique (VOD, GVHD aiguë)
 - neurologique centrale (encéphalopathie)

se compliquant d'infections, hémorragies sur troubles de coagulation, effets médicamenteux toxiques



syndrome de défaillance multiviscérale



PORT
SEMI-ERECT

M L KR

CMV : manifestations cliniques après transplantation

- fièvre, malaise, leucopénie, thrombocytopénie, élévation des enzymes hépatiques
- maladie invasive tissulaire : voies digestives (gastrite, entérite, colite), voies respiratoires (pneumonie), hépatite
- nombreux effets indirects: maladie du greffon contre l'hôte, autres infections opportunistes (par exemple, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et aspergillose pulmonaire), mortalité globale accrue

Causes of death in first year after HCT

	N = 263	%
Cause of Death (Mutually Exclusive)		
Death due to relapse or disease progression	118/263	44.9%
GVHD alone	14/263	5.3%
Infection alone	29/263	11.0%
Organ failure alone	10/263	3.8%
No information available	5/263	1.9%
Multiple contributing causes (NOT mutually exclusive groups)		
GVHD	70/87	80.5%
Infection	80/87	92.0%
Organ failure	36/87	41.4%
Other	11/87	12.6%

Lancet Haematol. 2016 March ; 3(3): e119–e127. doi:10.1016/S2352-3026(15)00289-6.

CMV Viral Load and Mortality after Hematopoietic Cell Transplantation: A Cohort Study in the Era of Preemptive Therapy

par diminution de la pression oncotique vasculaire

- pertes urinaires : syndrome néphrotique
- pertes digestives : malabsorption, entéropathies exsudatives
- fuites cutanées : brûlures, dermatoses exsudatives étendues
- dénutrition
- défaut de synthèse : insuffisance hépatique

Syndrome néphrotique

= protéinurie abondante et permanente, supérieure à 3 g/j (ou protéinurie/ créatininurie > 3 g/g) associé à une hypo-albuminémie (< 30 g/l).

Classification des syndromes néphrotiques

- Primitifs :
 - à lésions glomérulaires minimales [LGM]
 - hyalinose segmentaire et focale [HSF]
 - glomérulonéphrite extramembraneuse [GEM]
 - idiopathiques 40 % des cas)
- Secondaires

Étiologies des syndromes néphrotiques secondaires

Maladie générale

- Diabète
- Lupus érythémateux disséminé
- Cryoglobulinémie
- Amylose AL primitive ou secondaire à un myélome
- Amylose AA secondaire à une maladie inflammatoire chronique

Infection

- Virus de l'hépatite B ou C ; VIH
- Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse
- Infection d'un shunt atrio-ventriculaire
- Autres : paludisme, syphilis, parvovirus B19, CMV, EBV

Cancer et hémopathie

- Tumeurs solides (bronchique, mammaire, colique, mélanome)
- Hémopathies (myélome, lymphome non hodgkinien)
- Gammapathie monoclonale isolée

Médicaments

- AINS, lithium, D-pénicillamine, traitement anti-VEGF

Autres causes

- Prééclampsie, obésité, réduction néphronique*, mutation génétique

* Rein unique, reflux vésico-urétéral.

Entéropathies exsudatives

Obstacles au drainage lymphatique:

- Obstacle lymphatique: lymphome, carcinomatose péritonéale, fibrose rétropéritonéale, etc.
- HT veineuse en aval canal thoracique: thrombose VCS, insuffisance cardiaque droite, péricardite constrictive, etc.
- Lymphangiectasies primitives

Rupture de la barrière épithéliale

- Avec perte substance muqueuse (diarrhée lésionnelle)
 - Entérite, colites
 - Tuberculose digestive
 - GVHD
 - Entérite radique
 - Maladie chaîne α
- Sans ulcérations patentés:
 - Gastropathies à gros plis
 - Sprue tropicale
 - Maladie de Whipple
 - Entérocolites infectieuses
 - Gastroentérite à éosinophiles
 - Maladie de système: amyloïdose, sarcoïdose, lupus, etc.

Malabsorptions digestives

- Pré-entérocytaires (intraluminales)
 - Pancréatite chronique
 - Cholestase chronique
 - Pullulations microbiennes
- Entérocytaires
 - Maladie coeliaque
 - Maladie de Whipple
 - Parasitoses
 - Résection grêle étendue
- Post-entérocytaires
 - Lymphangiectasies intestinales primitives ou secondaires

par augmentation de la pression hydrostatique capillaire

- insuffisance cardiaque
- tamponnade péricardique (décompensation cardiaque droite)
- apports sodés excessifs
- médicaments
- maladies rénales (rétention sodée)

Insuffisance cardiaque : symptômes

- Dyspnée
 - Fatigue
- ces deux symptômes surviennent classiquement d'abord à l'effort et puis au repos mais une présentation inaugurale aiguë est possible*
- Orthopnée
 - Toux sèche souvent la nuit en position couchée ou à l'effort
 - Oligurie, nycturie
 - Chez le sujet âgé : altération de l'état général, anxiété, troubles confusionnels et cognitifs

Insuffisance cardiaque : signes

- tachycardie, bruits de galop
- râles sous-crépitaux prédominant aux bases, parfois sibilances
- jugulaires turgescentes, reflux hépatojugulaire, foie de stase, œdème périphérique, anasarque
- signes de bas débit : hypotension, confusion, lipothymie, marbrures, cyanose des extrémités
- signes généraux : cachexie



Normal: turgescence en position couchée, disparaît en position assise ($>45^\circ$)

Turgescence: augmente en expiration

Conséquences de la formation des œdèmes

- fuite extracellulaire d'eau
- hypovolémie
- mauvaise perfusion rénale
- activation système rénine-angiotensine
- hyperaldostéronisme secondaire
- rétention sodée

Cas des œdèmes dans la cirrhose

Mécanisme multiple

- hypoalbuminémie (insuffisance hépatique)
- hypertension portale et hyperaldostérionisme secondaire (hypovolémie)

Rechercher une cause médicamenteuse

- Urticaires, angioœdème (Quincke) : très nombreux !
- Par atteinte rénale :
 - diminution de la perfusion rénale et réabsorption de sel (inhibiteurs calciques, dérivés nitrés)
 - augmentation synthèse rénine (œstrogènes)
 - inhibition excrétion sodée (AINS)
 - toxicité tubulaire (cyclosporine)
- Par toxicité endothéliale vasculaire : IL2, taxanes, gemcitabine, AraC, etc.
- Apports excessifs de sel : antibiotiques, pansements gastriques
- Hormones : glucocorticoïdes, progestatifs, œstrogènes (rétention hydrominérale)

Décompensation cardiaque

Tableau clinique

- Dyspnée
- Fatigue
ces deux symptômes surviennent classiquement d'abord à l'effort et puis au repos mais une présentation inaugurale aiguë est possible
- Orthopnée
- Toux sèche souvent la nuit en position couchée ou à l'effort
- Oligurie, nycturie
- Chez le sujet âgé : altération de l'état général, anxiété, troubles confusionnels et cognitifs

A l'examen physique

- tachycardie, bruits de galop
- râles sous-crépitaux prédominant aux bases, parfois sibilances
- jugulaires turgescentes, reflux hépatojugulaire, foie de stase, œdème périphérique, anasarque
- signes de bas débit : hypotension, confusion, lipothymie, marbrures, cyanose des extrémités
- signes généraux : cachexie

Présentations aiguës

- Œdème aigu pulmonaire
- Choc cardiogénique
- Lipothymie et syncope
- Mort subite
- Palpitations avec éventuels troubles du rythme
- Exacerbation d'une pathologie pulmonaire
- Embolie artérielle
- Embolie pulmonaire
- Insuffisance rénale
- Hyponatrémie
- Dyskaliémie

Examens complémentaires

- Électrocardiogramme
- Radiographie du thorax
- Échodoppler cardiaque
- Dosage des peptides natriurétiques de type B (BNP, NT-pro-BNP)

Principaux facteurs précipitants à rechercher

- Non application du traitement
- Apports salés
- Aggravation hypertension
- Arythmies
- Intoxication digitalique
- Embolie pulmonaire
- Endocardite
- Sepsis
- Infarctus myocardique
- Anémie
- Hyperhydratation
- Troubles ioniques (K, Mg)
- Médicaments : β -bloquants, corticoïdes, antagonistes calciques, antiarythmiques, anthracyclines, oestrogènes, alcool, bévacuzimab

...

Les types

CLASSIFICATION DES TYPES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE			
Type d'IC	IC à FE altérée	IC à FE moyennement réduite	IC à FE préservée
Critère			
Clinique	Symptômes et signes cliniques d'IC*	Symptômes et signes cliniques d'IC*	Symptômes et signes cliniques IC*
FEVG	< 40 %	40-49 %	≥ 50 %
Biologie	-	Élévation BNP / NT-proBNP**	Élévation BNP / NT-proBNP**
Autres	-	Au moins 1 autre anomalie : hypertrophie VG ou dilatation OG anomalie diastolique***	Au moins 1 autre anomalie : hypertrophie VG ou dilatation OG anomalie diastolique***

Tableau 1. * Symptômes typiques d'IC (dyspnée, orthopnée, fatigue à l'effort, œdèmes périphériques...) ou moins typiques (toux nocturne, perte d'appétit, confusion, dépression, dyspnée à l'antéflexion...); signes typiques (turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire...) ou moins typiques (prise de +2 kg en 1 semaine, oligurie, extrémités froides, crépitants...); ** BNP > 35 pg/mL et/ou NT-proBNP > 125 pg/mL; *** voir tableau 3. BNP : *brain natriuretic peptide*; FE : fraction d'éjection; IC : insuffisance cardiaque; NT : *N-terminal*; OG : oreillette gauche; VG : ventricule gauche.

45 %

10 %

45 %

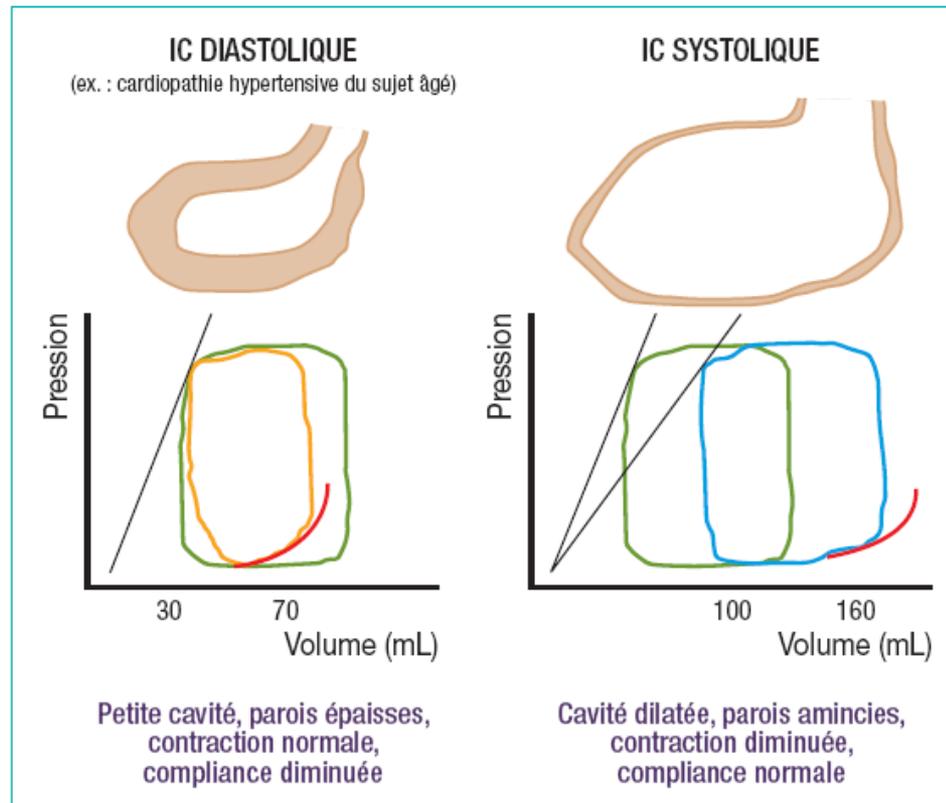


FIGURE 1 Représentation anatomique schématique et courbe pression-volume d'une insuffisance cardiaque (IC) diastolique et systolique.

Courbe verte : cœur normal ; **courbe orange** : insuffisance cardiaque diastolique ou à fonction systolique préservée ; **courbe bleue** : insuffisance cardiaque systolique. **Ligne noire** : pente de la relation pression volume téléstolique ou élastance active téléstolique reflétant la qualité intrinsèque de la contractilité (inotropie) (le degré de la pente est proportionnelle à la contractilité)

Courbe rouge : courbe de remplissage pression volume télédiastolique reflétant la compliance ventriculaire (le degré de la pente est inversement proportionnel à la compliance).

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée dite "insuffisance cardiaque diastolique".

INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE : ALGORITHME DIAGNOSTIQUE		
P	Doute diagnostique ?	Signes cliniques compatibles BNP/ NT-proBNP élevé ECG anormal FDR associés Première échocardiographie anormale
E	Confirmation	Échocardiographie de repos avec TDI BNP et NT-proBNP (si pas réalisé)
F	Explorations additionnelles	Échocardiographie d'effort Explorations hémodynamiques
F	Étiologie	IRM cardiaque Scintigraphie osseuse Biologie: IEPP, bilan fer, protéinurie Biopsie tissulaire Génétique



Tableau 2. BNP : *brain natriuretic peptide* ; ECG : électrocardiogramme ; FDR : facteurs de risque ; IEPP : immuno-électrophorèse des protéines plasmatiques ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; NT : *N-terminal* ; TDI : imagerie Doppler tissulaire.

INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE : SCORE DIAGNOSTIQUE HFA-PEFF

	Fonctionnel	Structurel	Biomarqueur (rythme sinusal)	Biomarqueur (fibrillation atriale)
Majeur	E' septal \leq 7 cm/s ou E' latérale \leq 10cm/s ou E/e' moyen \geq 15 ou PAPs \geq 35mmHg	Volume OG $>$ 34 mL/m ² ou masse VG \geq 149/122 (H/F) g/m ²	NT-proBNP $>$ 220 pg/mL ou BNP $>$ 80 pg/mL	NT-proBNP $>$ 660 pg/mL ou BNP $>$ 240 pg/mL
Mineur	E/e' moyen 9-14 ou SGL $<$ 16 %	Volume OG 29-34 mL/m ² ou masse VG $>$ 115/95 (H/F) g/ m ² ou paroi VG \geq 12 mm	NT-proBNP 125-220 pg/ml ou BNP 35-80 pg/mL	NT-proBNP 365-660 pg/mL ou BNP 105-240 pg/mL
1 critère majeur = 2 points 1 critère mineur = 1 point Score entre 0 et 6		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> \geq 5 points : diagnostic d'ICFEP 2-4 points : zone grise, envisager test effort </div>		

Tableau 3. BNP : *brain natriuretic peptide*; ICFEP : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée; NT : *N-terminal*; OG : oreillette gauche; PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique; SGL : *strain global longitudinal*; VG : ventricule gauche.

Etiologie

- Avec cardiopathie sous-jacente : ex. amyloses cardiaques (10 – 15 %)
 - Diagnostic : IRM
 - Traitement : thérapies ciblées (stabilisateur de la transthyrétine)
- Sans cardiopathie préexistante : ischémie myocardique, sepsis, tachycardies, fibrillation auriculaire
- Rechercher comorbidités associées : HTA, insuffisance rénale et/ou respiratoire, obésité ou diabète

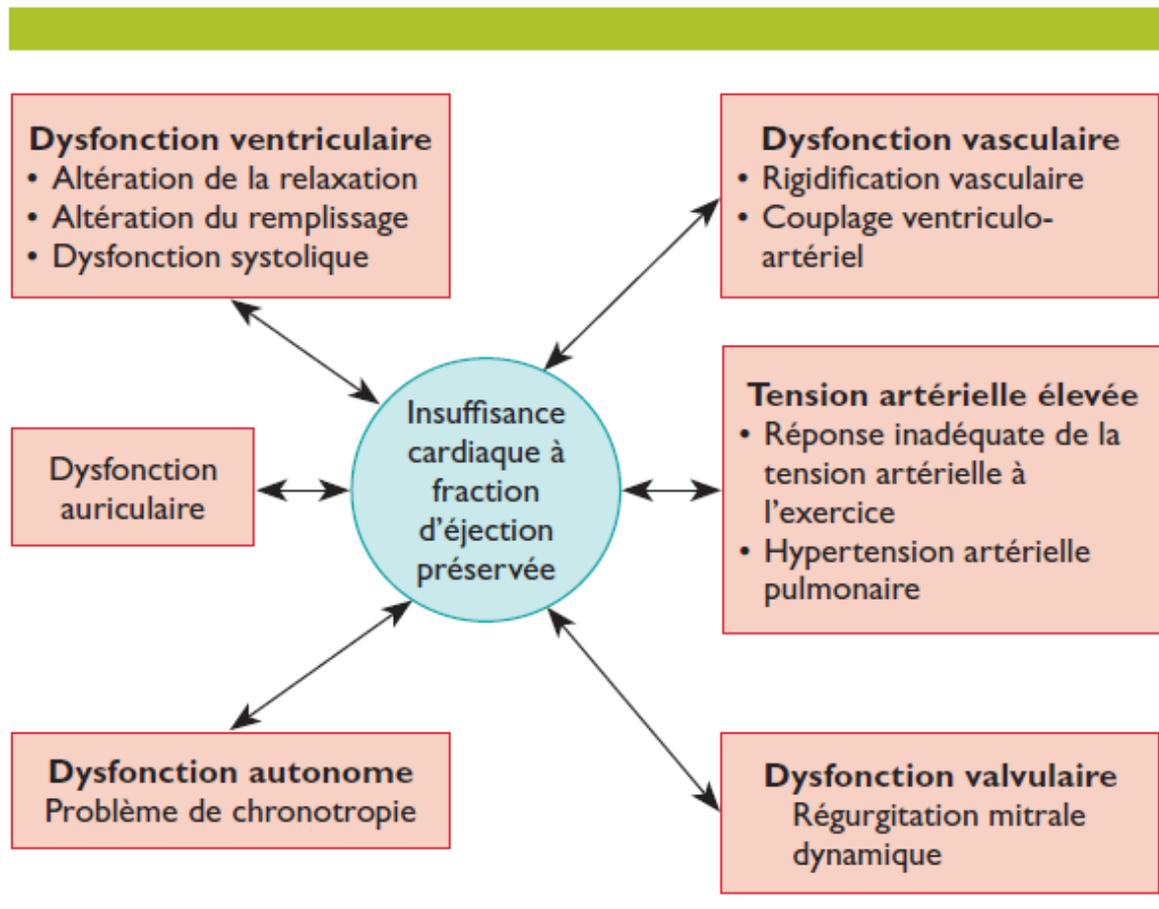


Figure 1. Etiologies de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

AMYLOSE CARDIAQUE

Classification de l'amylose

Il existe trois types d'amylose :

- l'amylose AL : provenant d'une prolifération plasmocytaire anormale ;
- l'amylose à transthyrétine (TTR), qui comprend deux formes :
 - une forme dite sauvage ou « sénile » car souvent vue chez les personnes plus âgées ;
 - une forme héréditaire car d'origine génétique (transmission dominante) et donc avec un contexte familial ;
- l'amylose AA, survenant dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques.

Les amyloses AL et TTR peuvent atteindre le cœur et s'exprimer par une insuffisance cardiaque avec ou sans altération de la FEVG. Le mécanisme correspond à des dépôts amyloïdes au niveau de la matrice extracellulaire du muscle cardiaque, ce qui empêche son fonctionnement normal.

Traitement

- Aucune stratégie thérapeutique n'a permis d'en réduire la morbi-mortalité
- Pas de traitement cardiologique spécifique
- Traitement des comorbidités et des facteurs déclenchants des poussées congestives

Insuffisance cardiaque à fraction
d'éjection réduite, dite "insuffisance
cardiaque systolique"

Principales étiologies à envisager

1. Atteinte myocardique

- maladie ischémique
- myocardite : chimiothérapie, alcool, cocaïne, catécholamines ...
- cardiomyopathie (anthracyclines)

2. Surcharge ventriculaire

- HTA systémique
- valvulopathie

3. Troubles restrictifs et obstructifs

- sténose mitrale
- tamponnade cardiaque
- péricardite constrictive
- cardiomyopathies restrictives

4. Cœur pulmonaire

Traitement

1. **Régime pauvre en sel** (! attention aux apports i.v., notamment avec les antibiotiques)
2. **Repos** si nécessaire
3. **Diurétiques** : réduire la congestion circulatoire
 - * si sévère : diurétique de l'anse (! hypokaliémie): ex. furosémide 20 à 40 mg/j
 - * sinon : spironolactone : 25 - 50 mg/j (= ARM : antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes)
attention au risque d'hyperkaliémie
 - * contre-indications : hypotension artérielle symptomatique, troubles ioniques, insuffisance rénale s'aggravant

Traitement (suite)

4. **Vasodilatateurs** : diminuer la résistance à l'éjection ventriculaire et augmenter la capacitance du réservoir veineux

a) **inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine**

- captopril : débiter à 2 x 6,25 mg/j en augmentant progressivement jusqu'à 3 prises par jour jusqu'à une dose de 3 x 50 mg/j
- enalapril : débiter à 2,5 mg/j en augmentant progressivement jusqu'à 2 prises par jour de 10 mg
- lisinopril : débiter à 2,5 mg/j en 1x jusqu'à 20 mg/j.
- fosinopril : débiter à 10 mg/j en 1x jusqu'à 40 mg/j (risque moindre d'insuffisance rénale pour des raisons de catabolisme)

effets secondaires : hypotension, urémie, toux, voire rash et angioedème; ne pas associer aux AINS (risque d'insuffisance rénale) et spironolactone (risque d'hyperkaliémie).

b) **veineux** : dérivés nitrés (ex.dinitrate d'isosorbide 40 mg 3x/j p.o.) à adapter également progressivement aux paramètres hémodynamiques (maintenir TAs à ~100 mmHg) ; éventuellement en association avec l'hydralazine 1/2 co à 25 mg 3 x/j à augmenter progressivement jusqu'à 3 x 50 mg/j

Pas d'impact sur la survie et donc à ne pas utiliser dans le traitement à long terme (sauf cardiomyopathie ischémique)

Traitement (suite)

5. **Digitaliques** : ex. digoxine 1 co à 0,25 mg à adapter à la fonction et au dosage sérique (valeurs normales : 0,5 à 2 ng/ml).
6. **β -bloquants**: ex. métoprolol : 6,25 mg 2x/j (à augmenter progressivement à 50 - 75 mg 2x/j) ou bisoprolol : 1,25 mg/j(à augmenter progressivement à 5 - 10 mg/j)
 - à n'introduire qu'après contrôle de la congestion
 - si décompensation survient : ne pas arrêter !

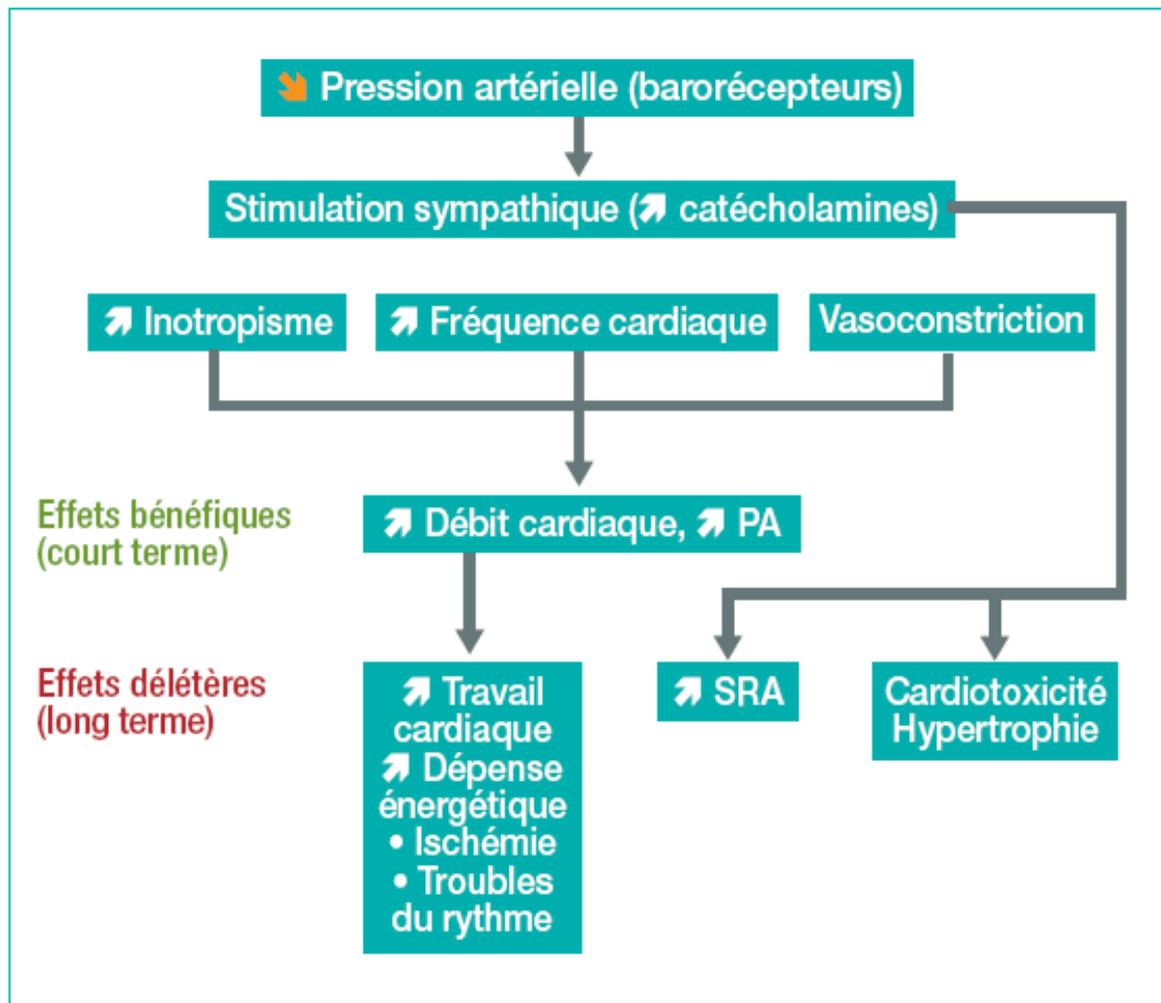


FIGURE 2 Activation du système sympathique dans l'insuffisance cardiaque.
PA : pression artérielle ; SRA : système rénine-angiotensine.

Classifications NYHA et ACC/AHA

Classe NYHA	Symptômes
I	Pas de symptôme (sauf pour des efforts inhabituels)
II	Limitation modeste de l'activité physique : lors d'efforts ordinaires (marche rapide, montée des escaliers)
III	Limitation marquée de l'activité physique : gestes de la vie courante
IV	Gêne au moindre effort et même au repos
Classe ACC/AHA	Anomalies structurelles/ fonctionnelle et symptômes
A	À haut risque de développer une insuffisance cardiaque, mais pas encore d'anomalie mise en évidence et pas de symptôme
B	Existence d'une cardiopathie, d'anomalie cardiaque, mais asymptomatique
C	Insuffisance cardiaque symptomatique avec cardiopathie sous-jacente
D	Insuffisance cardiaque réfractaire, symptomatique au repos sous traitement, avec cardiopathie sous- jacente sévère

ACC : American College of Cardiology ; **AHA** : American Heart Association ;
NYHA : New York Heart Association

En pratique

Classe I NYHA (New York heart association): patient asymptomatique

- IEC à fortes doses en cas de dysfonction VG (ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
- + β -bloquant si secondaire à infarctus myocardique

Classes II et III NYHA : limitation modeste ou marquée de l'activité ordinaire

- IEC à dose optimale
- + β -bloquant si hémodynamiquement stable
- + diurétique initialement
- + spironolactone si classe III en cas de persistance de rétention hydrique

Classe IV NYHA : symptômes présents au repos et accrus par l'activité physique

- IEC + β -bloquant + diurétique + spironolactone + éventuellement digoxine
- sinon: IRAN, association d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (valsartan-sacubitril) ; CRT (cardiac resynchronization therapy) pacemaker re synchronisateu rassocié ou non à une fonction de défibrillateur ; ibravidine
- éventuellement envisager transplantation cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à FEVG réduite

■ Classe I
■ Classe IIa

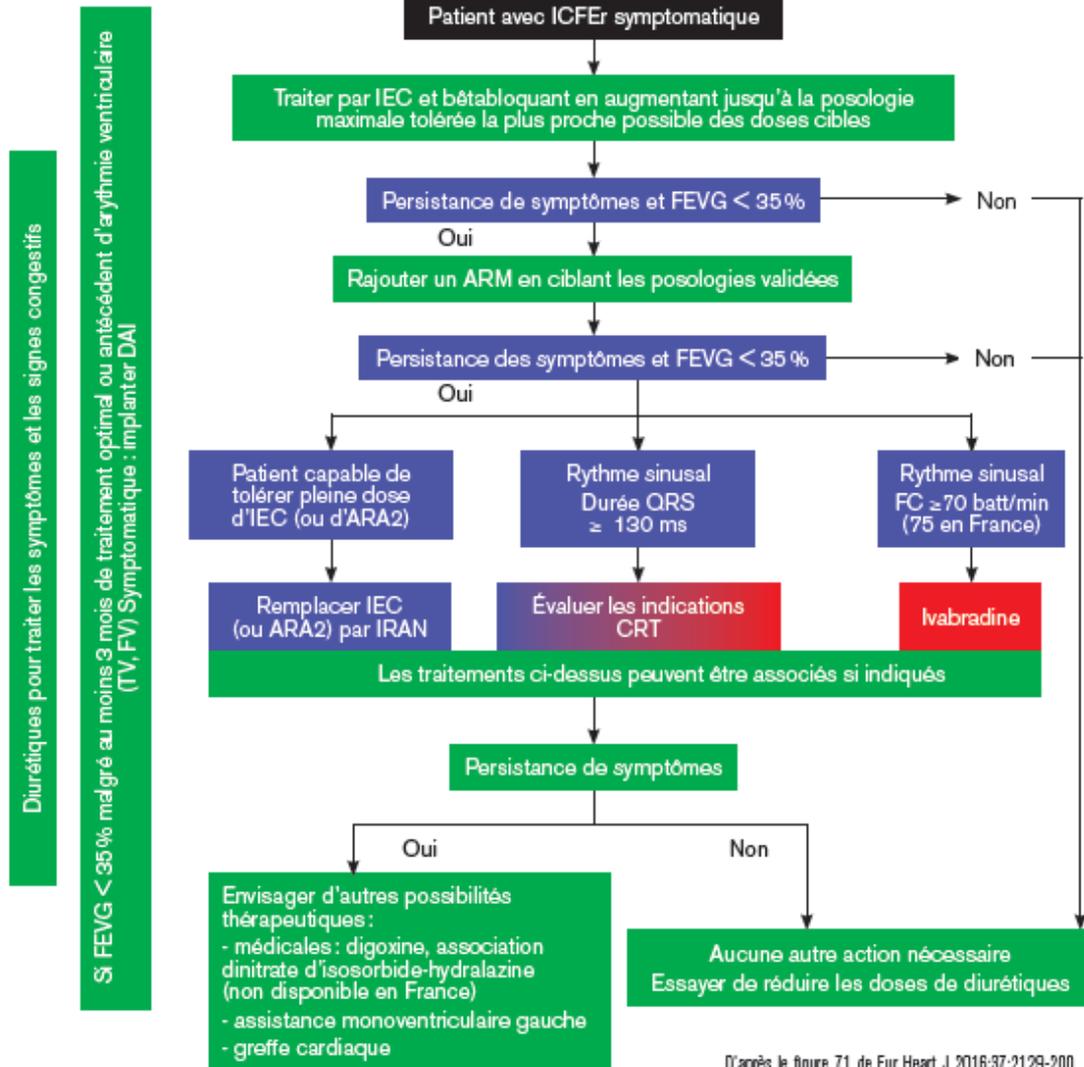


Figure. Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique à FEVG réduite. D'après la réf. 3. ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; CRT : *cardiac resynchronization therapy* ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; FC : fréquence cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; FV : fibrillation ventriculaire ; ICFeR : insuffisance cardiaque à fonction d'éjection réduite ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IRAN : association d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (valsartan-sacubitril) ; TV : tachycardie ventriculaire.

Traitement OPH

a. initialement

- position assise, éventuellement jambes pendantes

- oxygène nasal : 6 à 8 l/min

- ventilation non invasive

chlorhydrate de morphine 3 à 5 mg iv continu en l'absence de troubles de la conscience.

- placer une bonne voie d'accès veineux : 250 ml glucosé 5 % (+ KCl selon ionogramme)

- furosémide: 2 ampoules à 20 mg en i.v. direct, à renouveler 10 min plus tard si besoin

- dinitrate d'isosorbide: 10 mg par voie sublinguale ou bolus iv itératifs de 2 à 3 mg jusqu'à normalisation tensionnelle toutes les 3 à 5 min puis relais en iv continu. Attention au risque d'hypotension artérielle.

-

b. ensuite

- furosémide: 2 à 3 co à 40 mg/j p.o.

- régime sans sel strict

- dérivé nitré : Cédocard^R 3 x 20mg/j p.o. ou inhibiteur de l'enzyme de conversion (ex. Rénitec^R 10 à 40 mg/j en 1 à 2 prises).

c. en cas d'hypotension artérielle (PAs < 100 mmHg)

- envisager échocardiographie et/ou sonde de Swan-Ganz

- si hypovolémie (index cardiaque bas avec Pcap < 10 mm Hg): remplissage très prudent à l'aide de macromolécules (ex. 250 ml en 30 à 60 min)

- si choc cardiogénique (index cardiaque bas avec Pcap > 20 mm Hg) : dérivé nitré en i.v. continu (ex. trinitine - Nysconitrine^R 0,5 à 1 mg/h ou Cédocard^R 2 mg/h) contre-indiqué si TAs < 90 mm Hg, tonicardiaques (dobutamine), Lasix^R, VNI (PEP), ventilation artificielle

- si arythmie : amiodarone

N.B. :

1. digoxine en cas de tachyarythmie par fibrillation auriculaire

2. ne transfuser qu'après stabilisation

Les diurétiques

Définition

= médicaments déclenchant une augmentation de la diurèse, principalement par inhibition de la réabsorption d'eau et de sel (NaCl)

Principales indications

1. hypertension artérielle
2. insuffisance cardiaque
3. rétention hydrominérale (insuffisance rénale ;
apports excessifs; SDRA au décours)
4. cirrhose et hypertension portale
5. oligo-anurie
6. œdèmes aigus : pulmonaire (OPH), cérébral
(HTIC), glaucome
7. intoxications (diurèse forcée), traitements par
cisplatine

Effets secondaires communs

1. hypovolémie avec hypotension orthostatique, voire collapsus
2. augmentation de la viscosité sanguine : risque de thrombose
3. hyperaldostéronisme secondaire (hypovolémie)
4. troubles ioniques : K, Na, Mg

Catégories de diurétiques

diurétiques osmotiques

- mannitol, sorbitol
- indications : glaucome, œdème cérébral

de type sulfonamide (avec groupement - SO₂ NH₂)

- 1. inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** (glaucome) :
acétazolamide (Diamox^R)
- 2. diurétiques de l'anse** : très puissants
 - furosémide (Lasix^R), bumétanide (Burinex^R)
 - effets secondaires : ototoxicité, hypokaliémie, augmentation de la calciurie
 - indications : OPH, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale sévère, rétention hydrique massive
- 3. thiazidiques**
 - hydrochlorothiazide, chlortalidone, indapamide
 - indications : HTA, insuffisance cardiaque, rétention hydrominérale
 - effets secondaires : hypokaliémie, hyperuricémie

antikaliurétiques

- **triamtérène et amiloride**
 - utilisés en association avec les thiazidiques (ex Moduretic^R, Dytenzide^R ...)
- **antagonistes de l'aldostérone :**
 - spironolactone (Aldactone^R), canrénol
 - indications : cirrhose avec ascite, hypertension portale, insuffisance cardiaque chronique, hyperaldostéronisme
 - effets secondaires : gynécomastie, hyperkaliémie (prudence en association avec AINS, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

Hyponatrémie

Tableau clinique

d'autant plus discret que l'hyponatrémie est chronique et d'installation lente

- Asymptomatique
- Discrets troubles cognitifs
- Nausées, vomissements, malaise
- Céphalées, obnubilation, coma, convulsions, décès

Diagnostic

1. Mesurer l'osmolalité plasmatique

- **normale** (280-290 mosmol/kg) :
 - Hyperprotidémie
 - Hyperlipidémie
- **élevée** (> 290 mosmol/kg) :
 - Hyperglycémie
 - Mannitol
- **basse** (< 280 mosmol/kg) : hyponatrémie hypoosmotique → voir 2e étape

$$\text{Osmolalité} = 2 \times \text{Na} + \text{urée}/6 + \text{glucose}/18$$

2. Évaluer la réponse rénale par la mesure de l'osmolalité urinaire

- **adaptée** : $\text{OsmU/OsmP} < 1$: **intoxication par l'eau** (potomanie, buveurs de bière)
 - ingestion de grandes quantités de bière avec peu de nourriture pendant des périodes prolongées. Même si le volume de liquide ingéré peut ne pas sembler suffisamment excessif pour submerger les mécanismes de dilution rénale, dans ces cas, l'excrétion d'eau sans soluté est limitée par une très faible excrétion de soluté urinaire en raison de la faible teneur en soluté de la bière, car 50 mOsmol d'excrétion urinaire de soluté est nécessaire pour excréter chaque litre d'urine diluée au maximum. Pour cette raison, une rétention d'eau et une hyponatrémie se produiront lorsque l'apport hydrique dépasse le volume maximal d'urine pouvant être excrété en fonction du soluté urinaire disponible.
 - régime à très faible teneur en protéines ou se limitant à un régime «thé et pain grillé», régimes faibles en soluté
- **inadaptée** : $\text{OsmU/OsmP} > 1$: voir 3e étape

3. Évaluer le compartiment extracellulaire cliniquement

augmenté (oedèmes cliniques) : excès d'eau et de Na ($\text{eau} > \text{Na}$) = hyperhydratation extracellulaire

- insuffisance cardiaque congestive
- cirrhose et insuffisance hépatocellulaire
- syndrome néphrotique
- insuffisance rénale

normal : excès d'eau isolé = hyperhydratation intracellulaire

- SIADH (syndrome de Schwartz-Bartter)
- Hypothyroïdie (rare!)
- hypocortisolémie

diminué (signes cliniques de déshydratation) : déficit en eau et Na ($\text{Na} > \text{eau}$) = déshydratation extracellulaire → voir 4e étape

4. Mesurer la natriurèse

- **basse** (< 10 mEq/l) : pertes digestives, pertes cutanées, 3^{ème} secteur
- **non basse** (> 20 mEq/l) : pertes rénales, insuffisance surrénale

Traitement

Traitement: hyponatrémie aiguë

installée en moins de 36 h (il faut avoir une natrémie de départ normale datant de moins de 48 h)

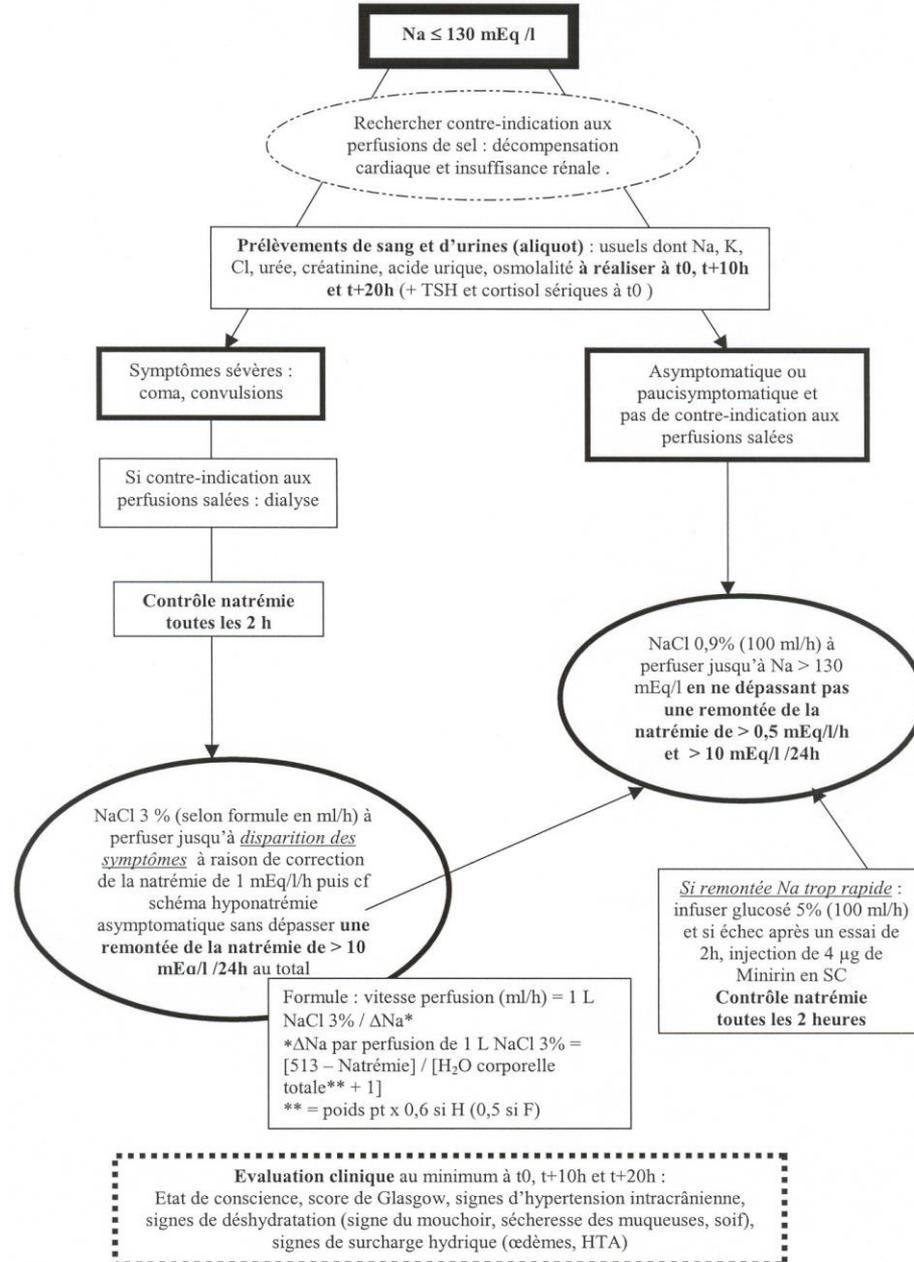
- **risque d'œdème cérébral mortel**
- en cause : sécrétion aiguë de ADH suite à stress, nausées, hypoxie, hypotension ... souvent dans un contexte de perfusion hypotonique
- traitement : corriger la natrémie à raison de 1 à 3 mEq/l/h avec normalisation en 12 à 24 heures, par prescription de NaCl 3 % (hypertonique).

Traitement : hyponatrémie chronique

installée en plus de 48 h

- risque : **myélinolyse centropontine** en cas de correction trop rapide car le cerveau s'est adapté à l'hypotonicité et une correction trop rapide va être toxique pour les oligodendrocytes et la myéline
- traitement : corriger la natrémie sans dépasser une vitesse de 15 mEq/l 24 h ou 0,5 mEq/l/h (10 mEq/l/24h en cas d'hypokaliémie associée qu'il conviendra de corriger également)
- en cas de correction trop rapide (évaluée par un dosage de natrémie toutes les 4 h): perfusion de glucosé 5 % (1 L en 4 h entraîne une chute de 0,5 mEq/L), évt associée à une injection de vasopressine (Minirin^R : 1 amp. s.c.)
- évaluation de l'excès d'eau : $60 \% \times \text{poids du corps} \times (\text{natrémie observée}/140)$

ATTITUDE HYPONATREMIE



En pratique

- **hyperhydratation extracellulaire** : restriction hydrique (500 mL/j) et sodée et diurétique (Lasix)
- **hyperhydratation intracellulaire** (cf syndrome de Schwarz-Bartter) : injection de 1 g de NaCl/h (1 g = 17 mEq Na) avec évt Lasix^R, à adapter à la variation de la natrémie, ou urée
- **déshydratation extracellulaire**: perfusion de NaCl isotonique (1 L par 24 heures)