

Les œdèmes

Contenu

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

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)

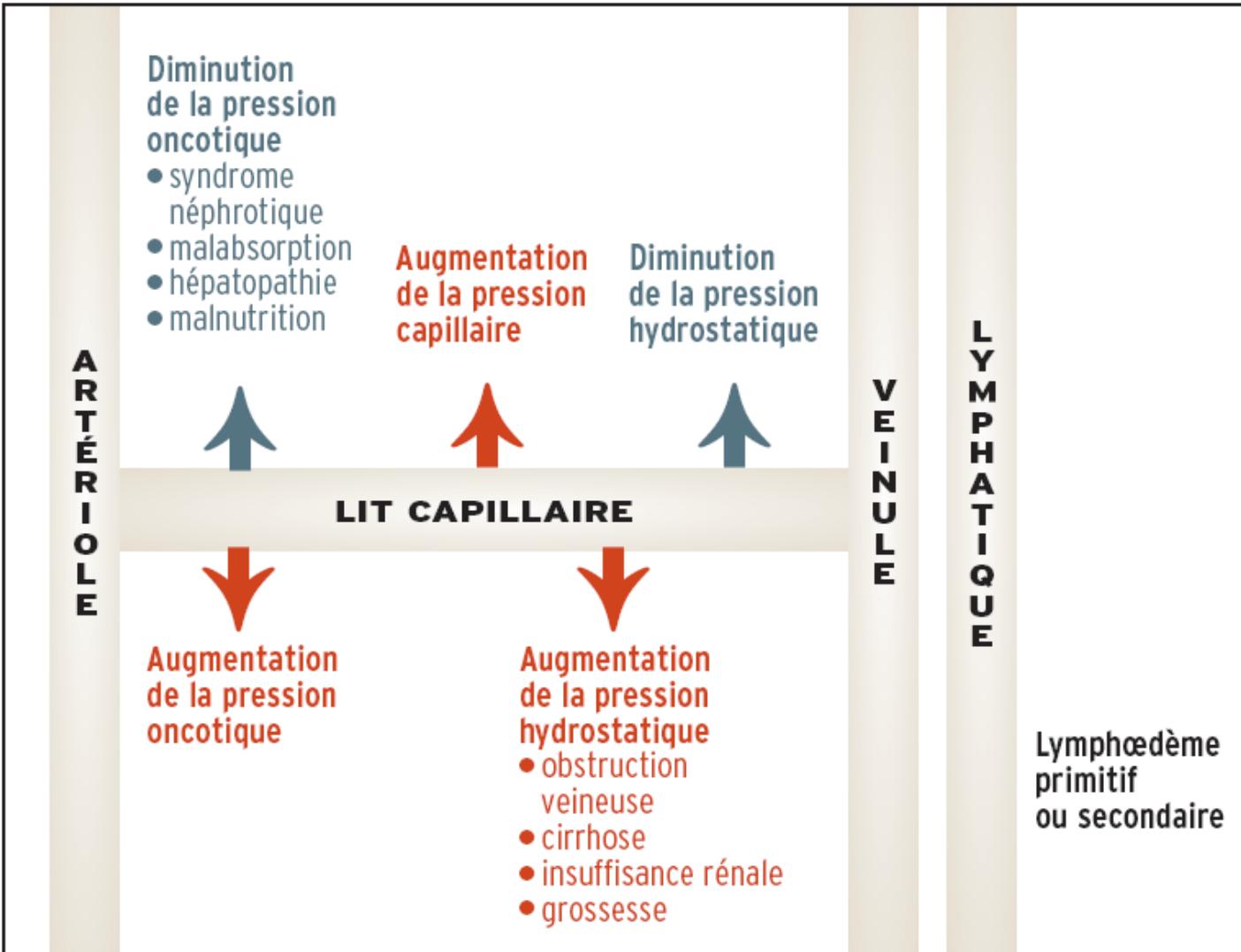
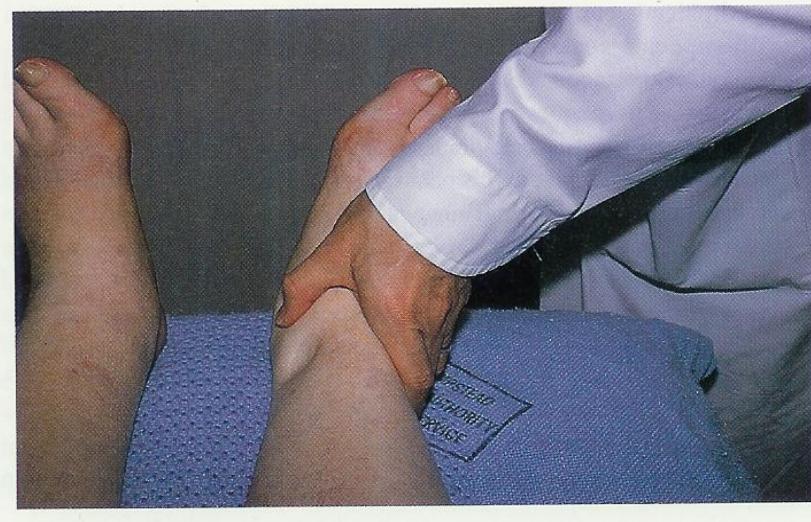


FIGURE 1 Physiopathologie des OMI.

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



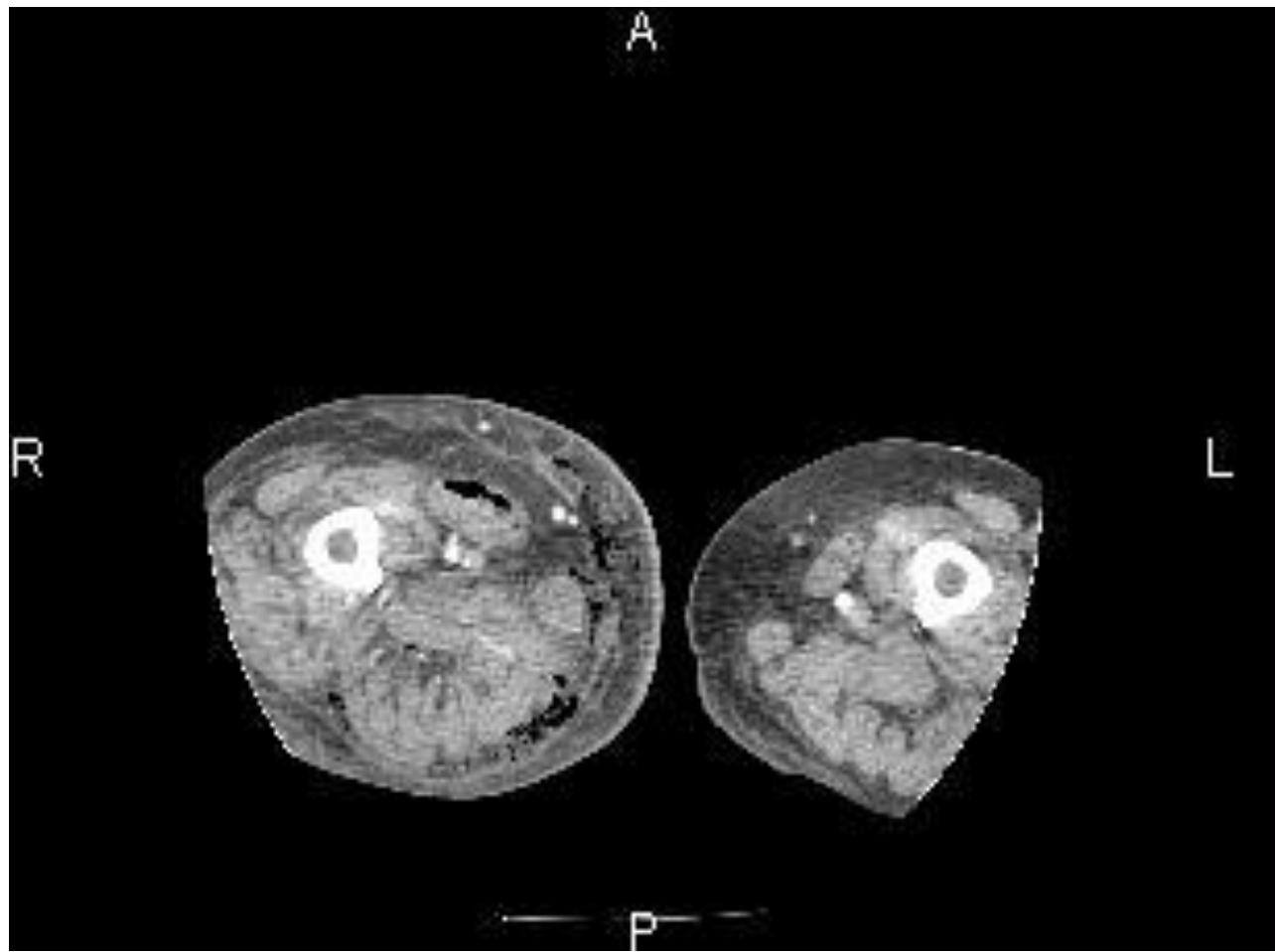


Figure 1. Érysipèle de la jambe droite avec œdème et lymphangite.



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

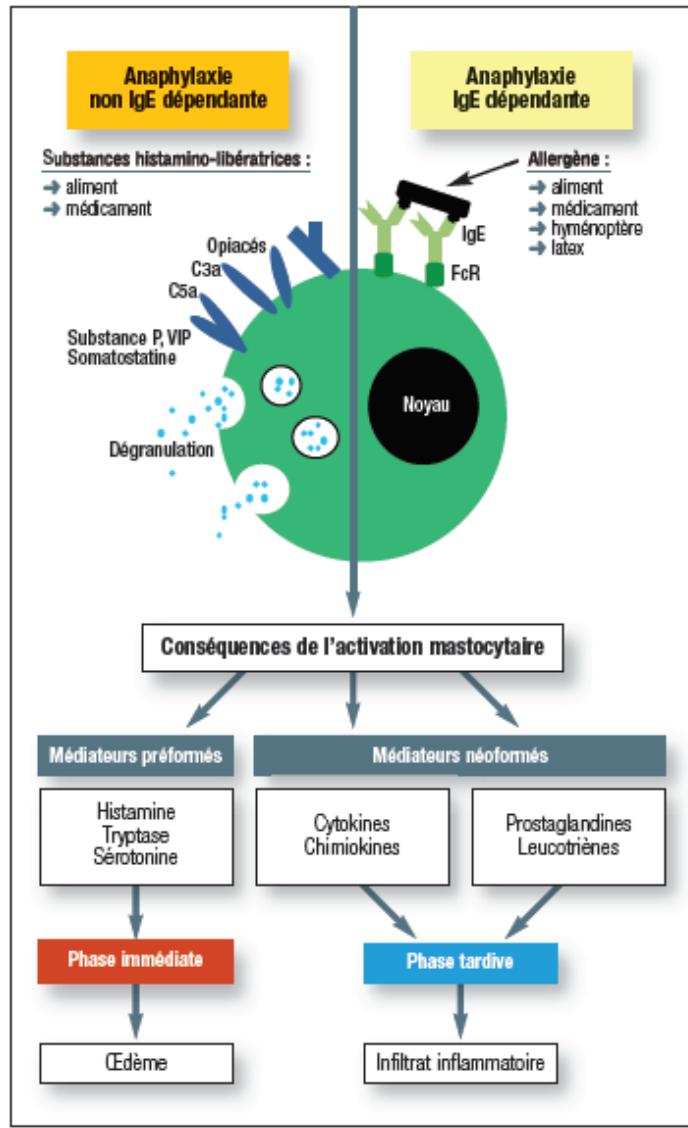


FIGURE 1 Activation IgE-dépendante et non IgE-dépendante des mastocytes.

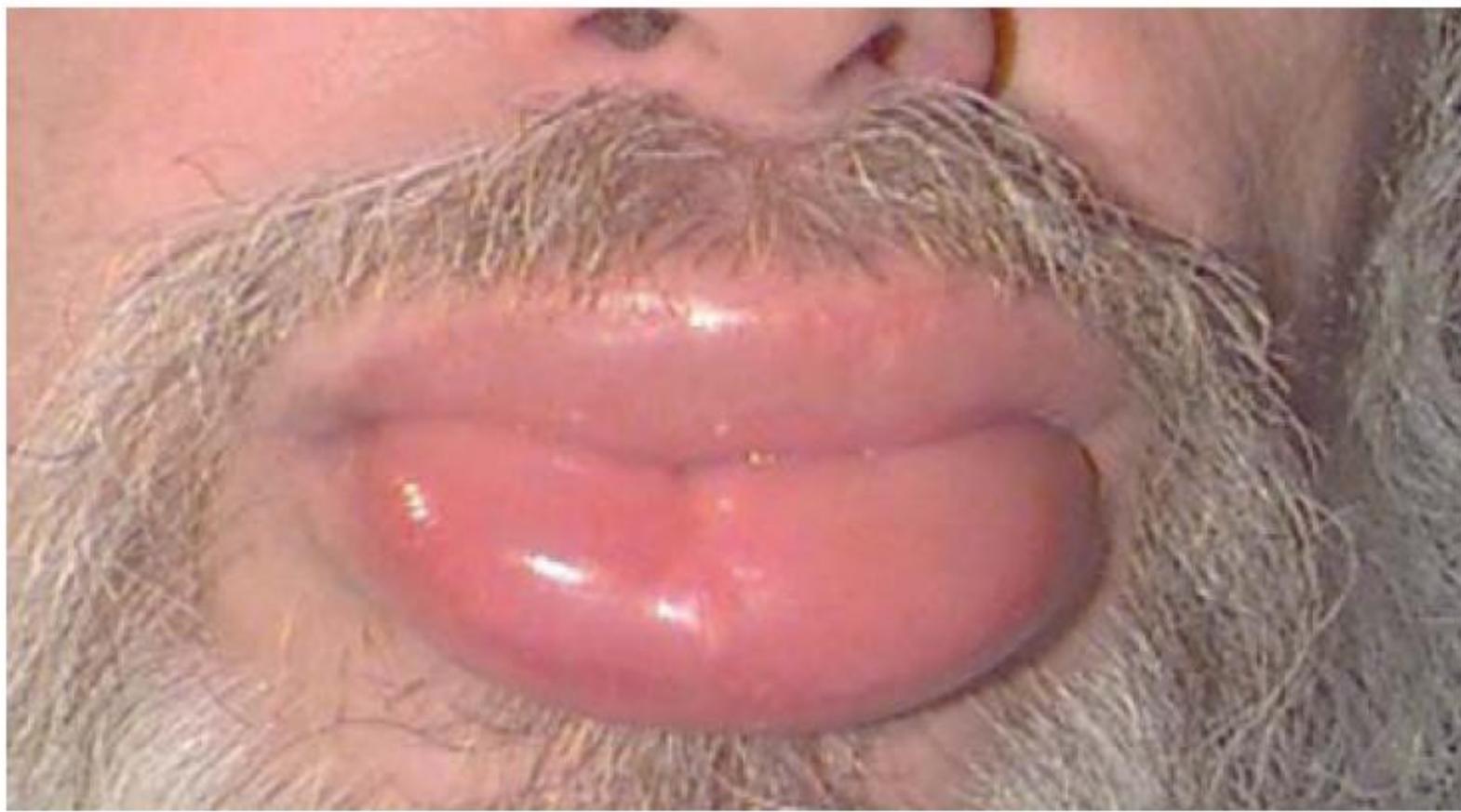


Figure 1 Œdème de Quincke récidivant sans cause.



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

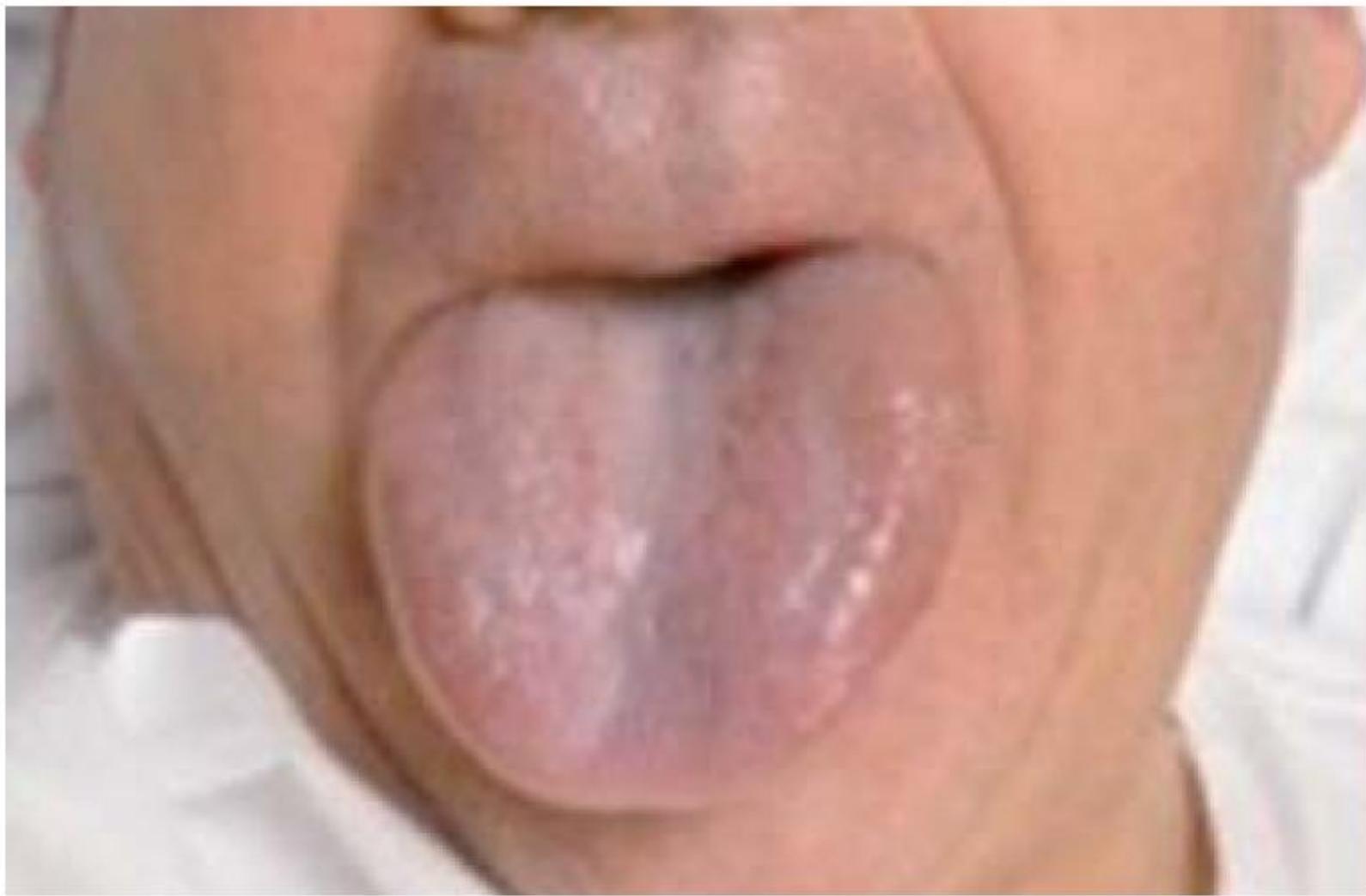


FIGURE 2 Œdème de Quincke s'accompagnant ici d'un œdème de la langue.

TABLEAU

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 cutanéo-muqueux 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 → 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"> ■ Cédème de Quincke ■ État de choc ■ Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme ■ Bronchospasme ■ Trouble de conscience ■ Vomissement, diarrhée | <ul style="list-style-type: none"> ■ AdréNAline → 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 monitorage 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

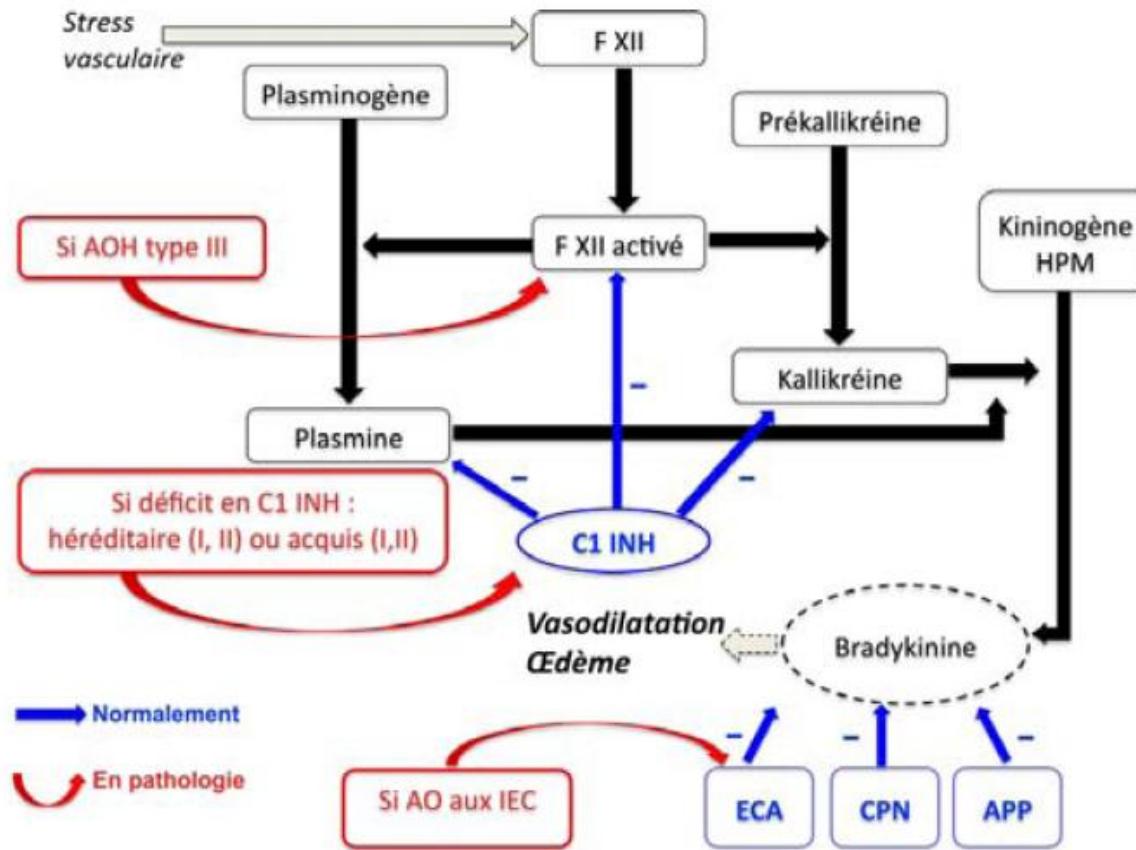


Fig. 3 Métabolisme et principaux mécanismes physiopathologiques de la bradykinine. C1 INH : C1 inhibiteur ; HPM : haut poids moléculaire ; F XII : facteur XII (Hageman) ; APP : aminopeptidase P ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; CPN : carboxypeptidase N

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

| | 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 |

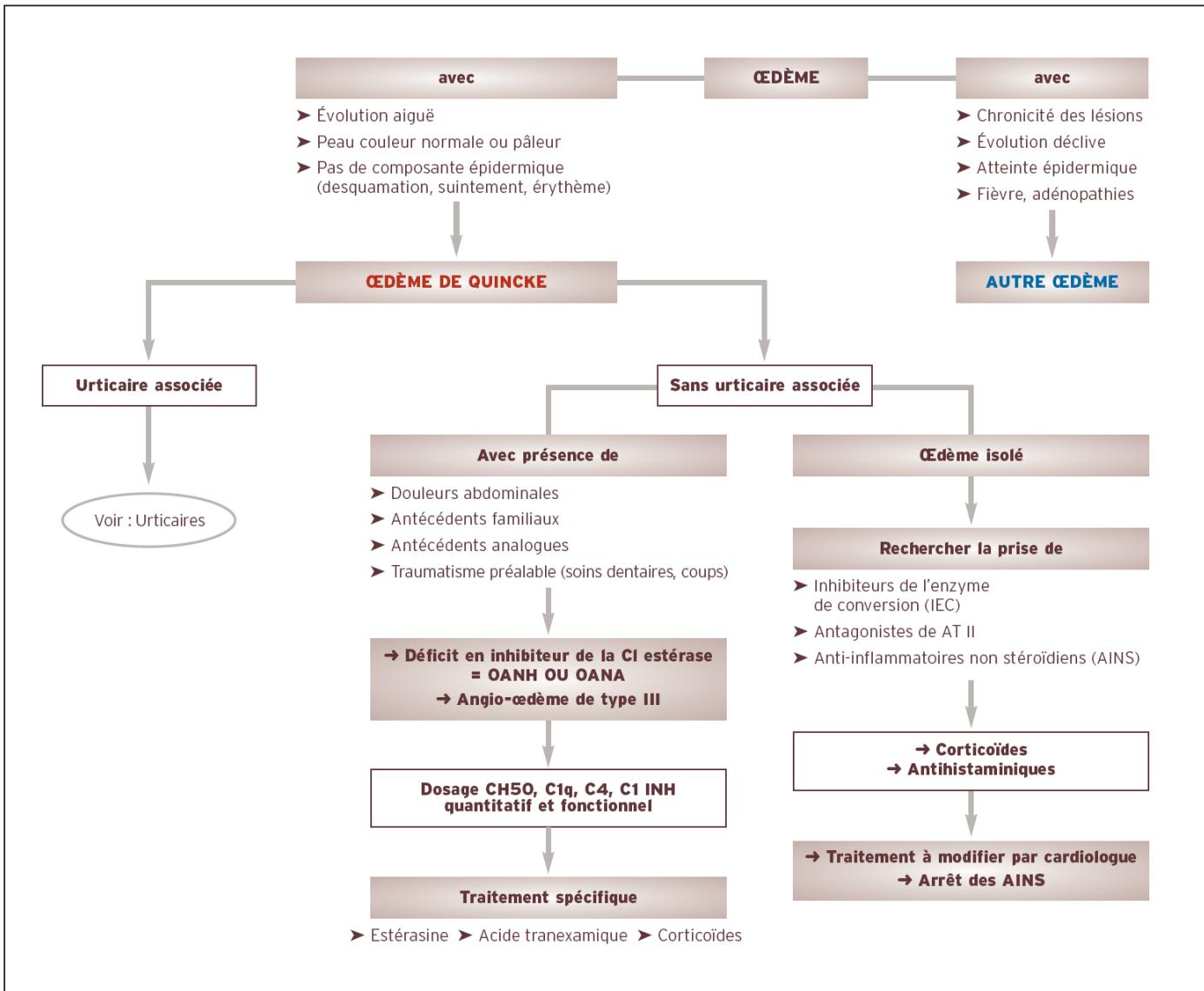


Figure 3 Prise en charge d'un œdème de Quincke.

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 préfibial
- 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

TABLEAU 1. PRINCIPALES CAUSES D'ŒDÈME DE LA FACE (LISTE NON EXHAUSTIVE)

| Origine infectieuse | Origine vasculaire non compressive | Toxicité médicamenteuse | Origine vasculaire avec compression | Origine inflammatoire (maladie auto-immune ou granulomatoise) | Origine endocrinienne | Causes localisées | Causes générales |
|--|---|--|-------------------------------------|--|---|-----------------------------------|--|
| Érysipèle (streptocoque) | Œdème de Quincke : anaphylaxie ou hypersensibilité immédiate IgE-médiée | Dress syndrome (œdème infiltré) | Syndrome cave supérieur | Lupus systémique avec atteinte cutanée faciale (vespertilio) | Hyperthyroïdie : orbitopathie de Basedow/hypo-thyroïdie avec infiltration sous-cutanée (myxœdème) | Pathologie des glandes salivaires | Syndrome néphrotique/insuffisance hépatique/insuffisance cardiaque |
| Cellulite de la face (staphylocoque) | Angiocédèmes histaminiques et bradykiniques | Dermatite atopique (eczéma de contact ou atopique) | Thrombose du sinus caverneux | Syndrome de Gougerot-Sjögren avec parotidomégalie | Hypercorticisme : syndrome de Cushing | Dacryocystite | Emphysème sous-cutané |
| Herpès (HSV-1/2) | | | | Dermatomyosite avec atteinte faciale | | Pathologie sinusienne | Lymphœdème |
| Parotidite (oreillons)/ Parvovirus B19/EBV | | | | Sarcoïdose : infiltration lacrymale, infiltration parotidienne (parotidomégalie) | | Pathologies tumorales | Lymphome |
| Trichinose/trypanosomiase américaine/filariose | | | | Granulomate orofaciale (plus rare) | | | |

EBV : virus d'Epstein-Barr ; HSV : herpès simplex virus ; Ig : immunoglobulines.

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
- Lymphœdème : envahissement ganglionnaire, filariose
- Sclérodermie, dermatomyosite
- Myxœdème
- Grossesse
- Fistule artério-veineuse
- Vasoplégie, algoneurodystrophie
- Œdème d'origine vibratoire

Lymphoœdème

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



FIGURE 2 Lymphœdème.

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 62
Avril 2012

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.

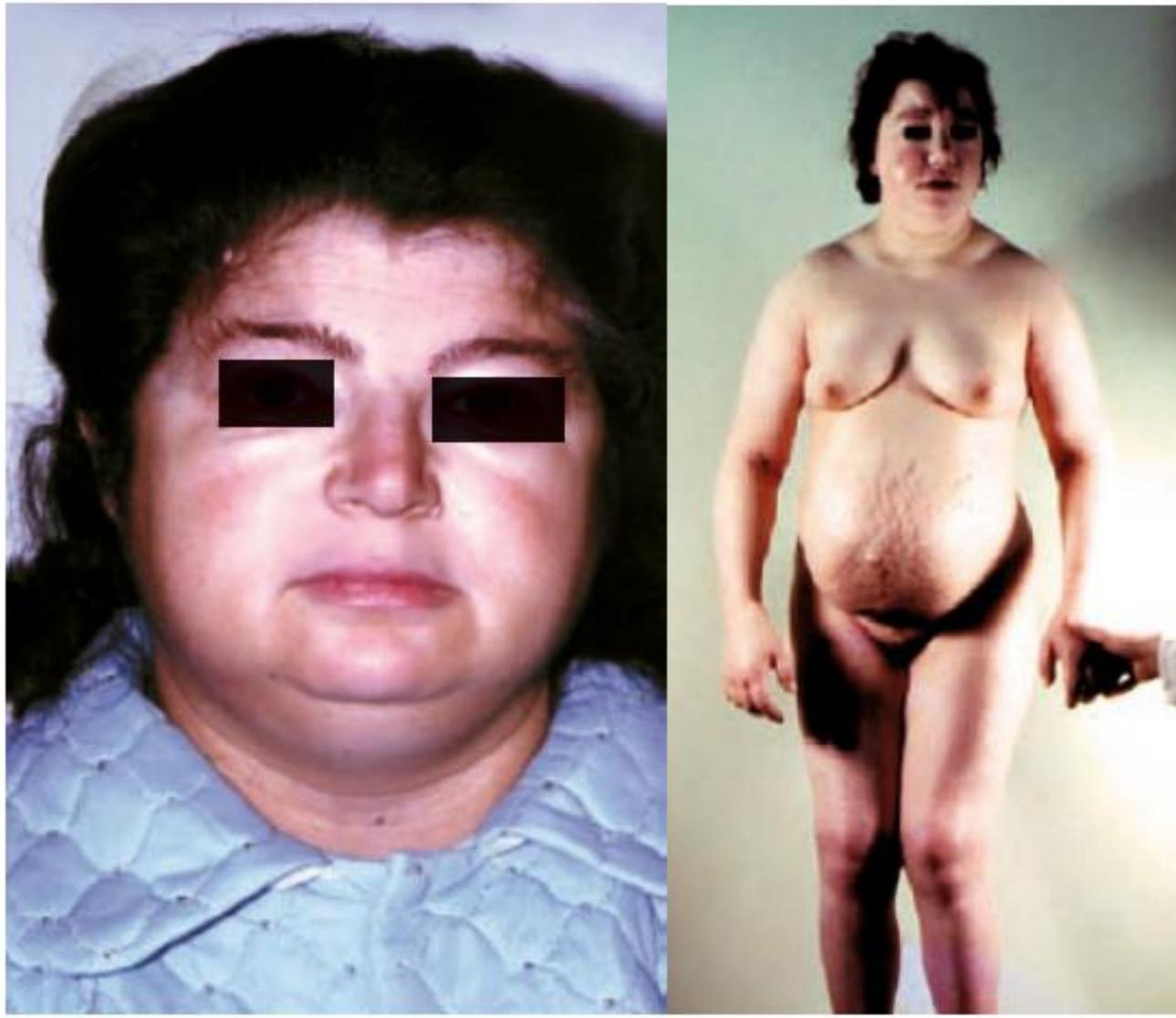


Fig. 1 Aspects de grand myxœdème.

Syndrome cave supérieur



Définition

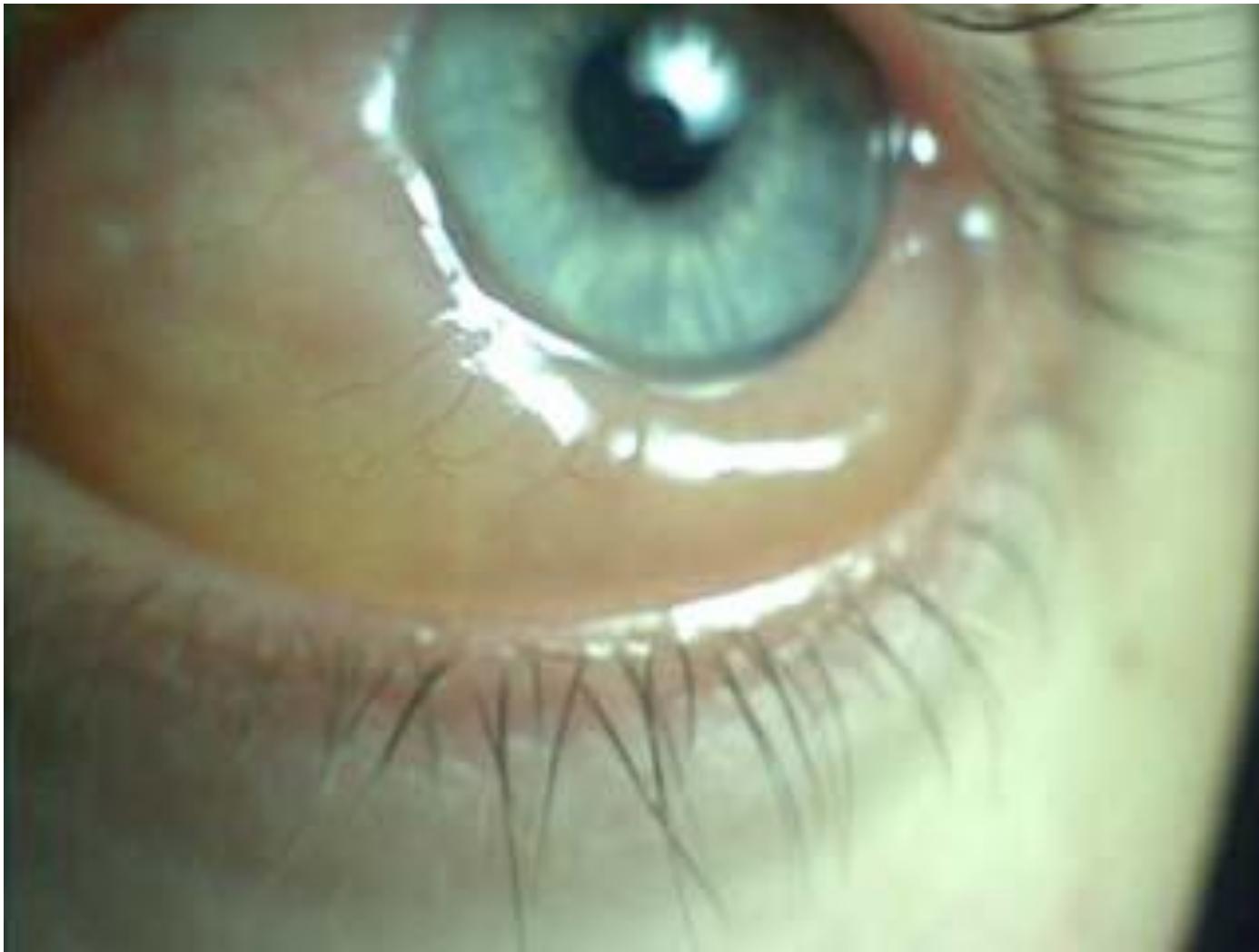
réulte de l'obstruction à la circulation sanguine au niveau de la veine cave supérieure, soit par thrombose, soit par compression.

Etiologie

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

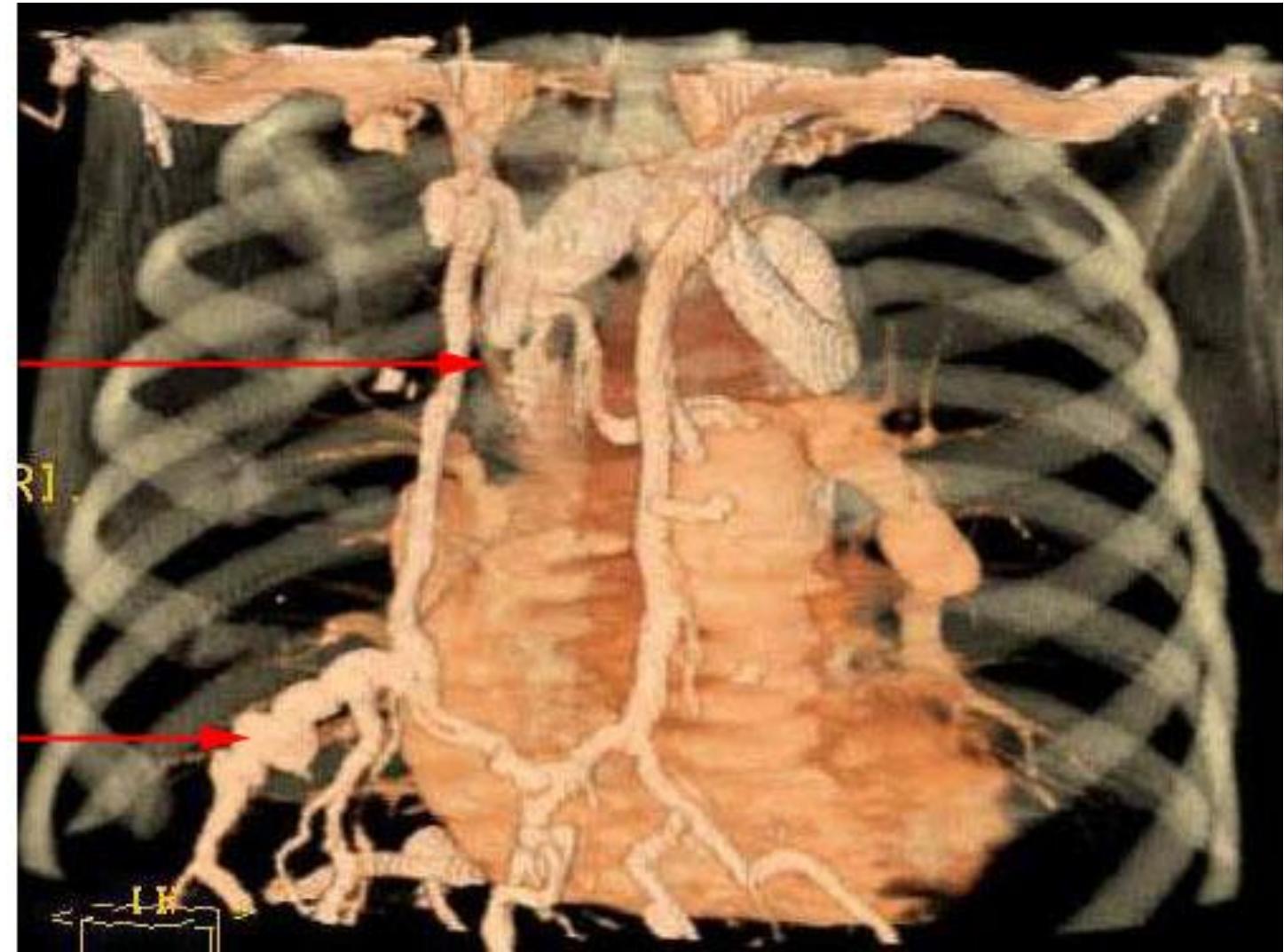
Tableau clinique

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





Obstruction
veine cave
supérieure



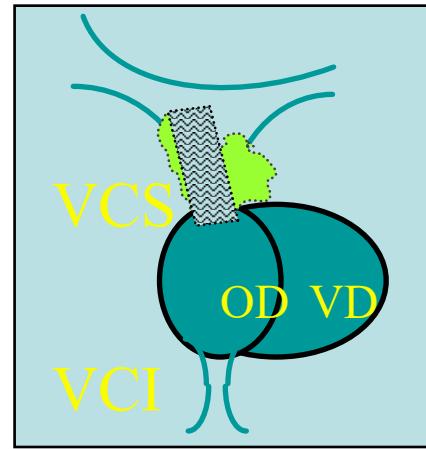
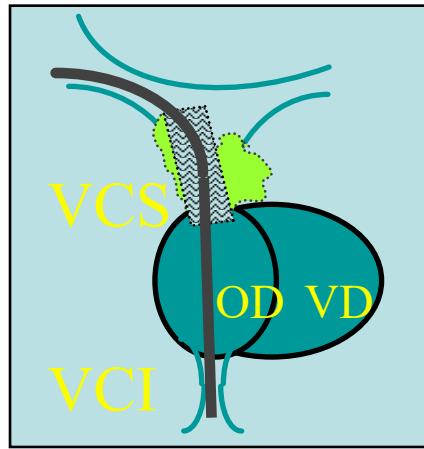
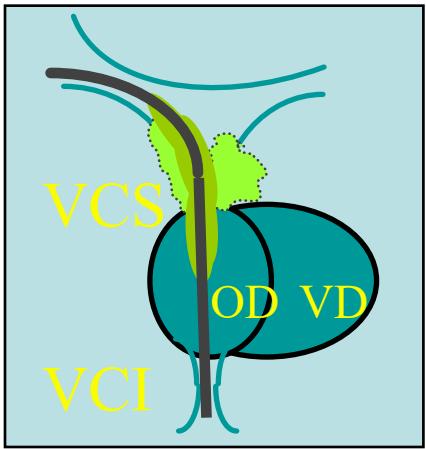
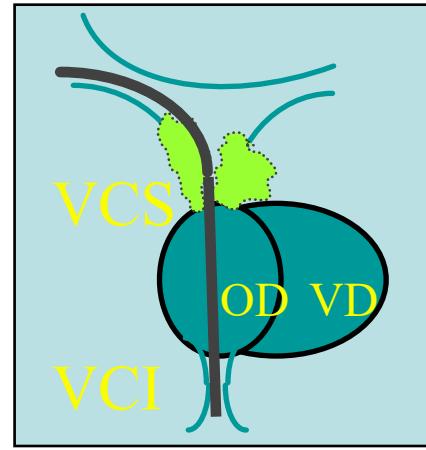
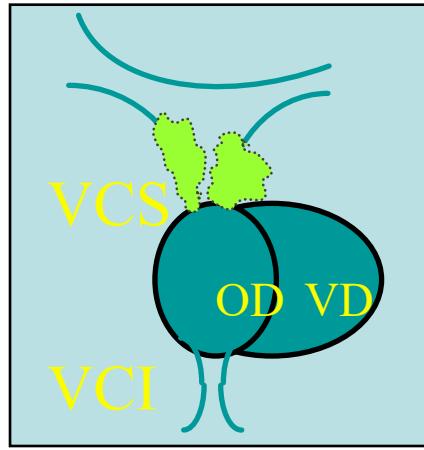
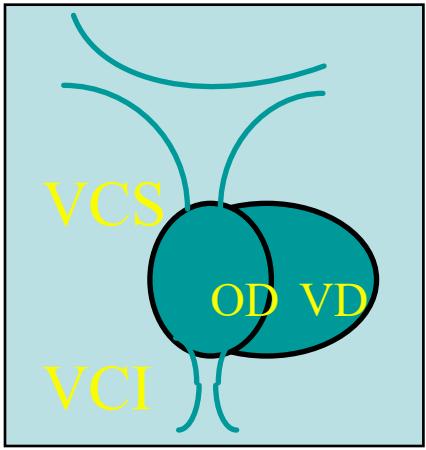
Circulation
collatérale

Diagnostic

- Repose sur l'examen clinique
- tomodensitométrie 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



Review

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 fasciïte
- liée au diabète
- touche le périnée ou les membres

Traitement : cf fasciïtes 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...

Treatment

- Chirurgie : débridement des fascia atteints (ne pas hésiter à ré-exploréer 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 :
 - expanseurs (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, SDMV
 - 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

Fasciites 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 lymphoœdème

Edèmes généralisés

Trois grands types

- par augmentation de la perméabilité capillaire
- par diminution de la pression oncotique vasculaire (hypoprotéinémie: < 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 monoclone, 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

- **hémococoncentration 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 (acitréttine, 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

- Responsable d'un syndrome de fuite capillaire conduisant à un syndrome de défaillance multiviscérale
- Résulte d'une activation massive du système immunitaire non spécifique d'un antigène

La tempête cytokinique

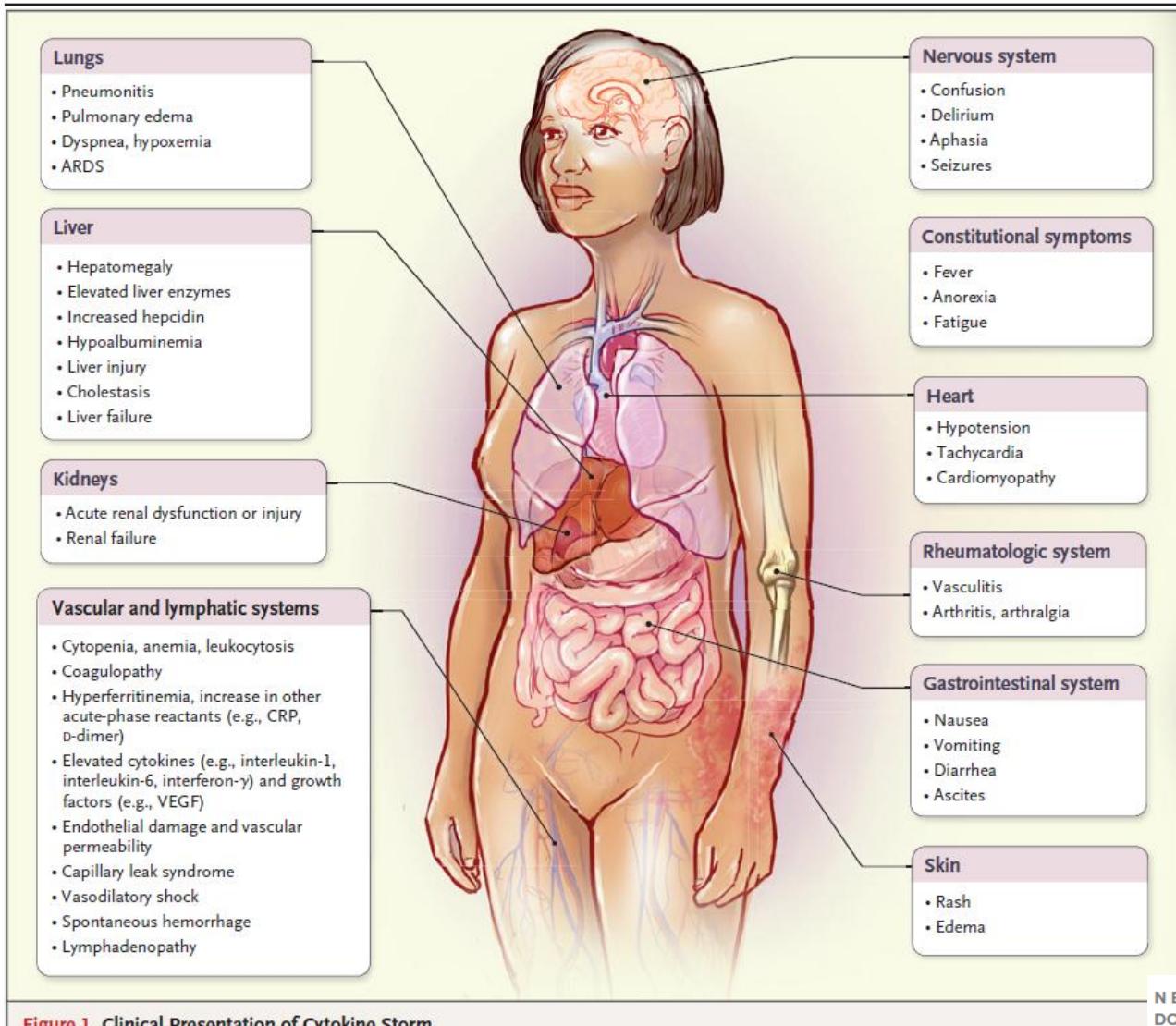
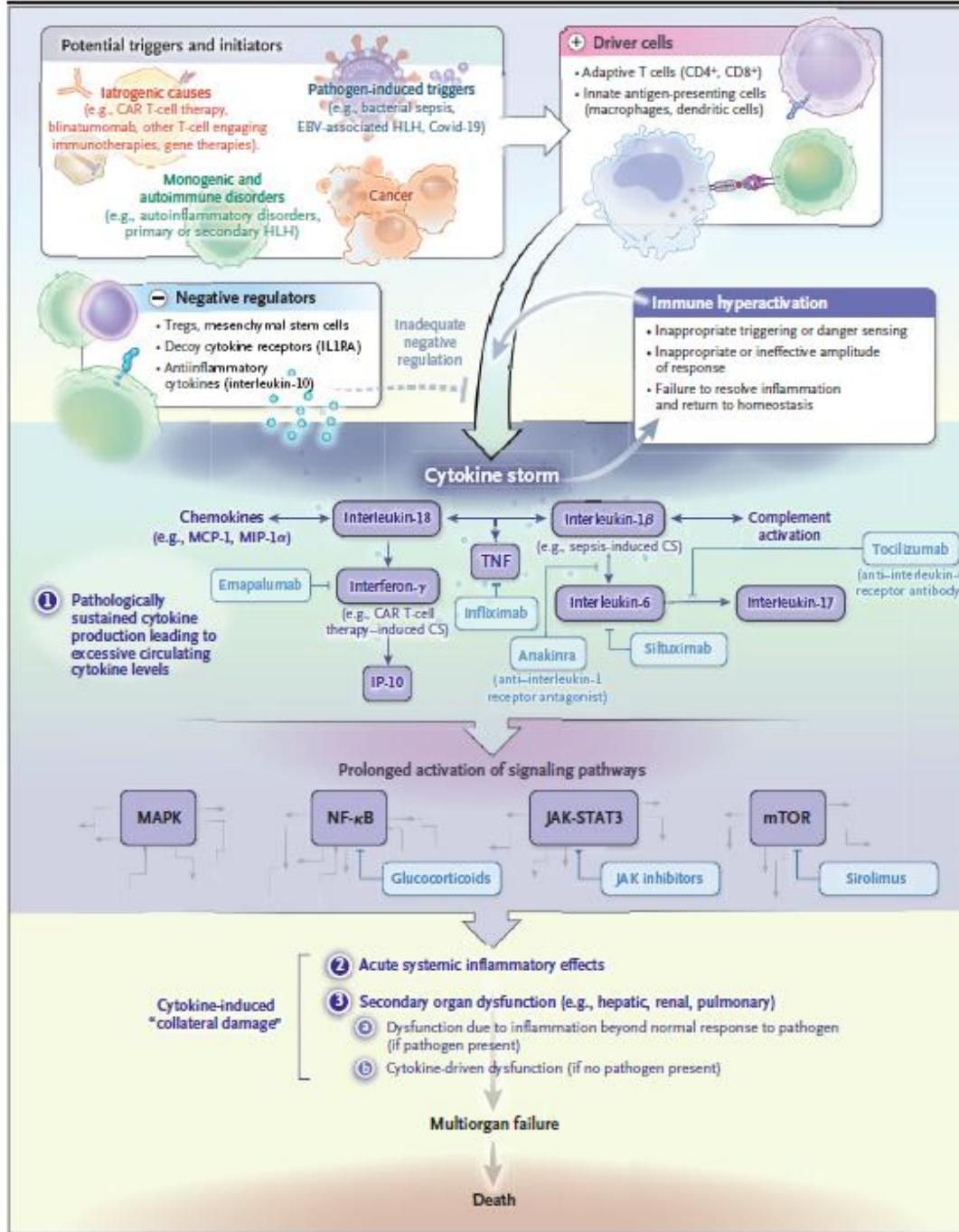


Figure 1. Clinical Presentation of Cytokine Storm.



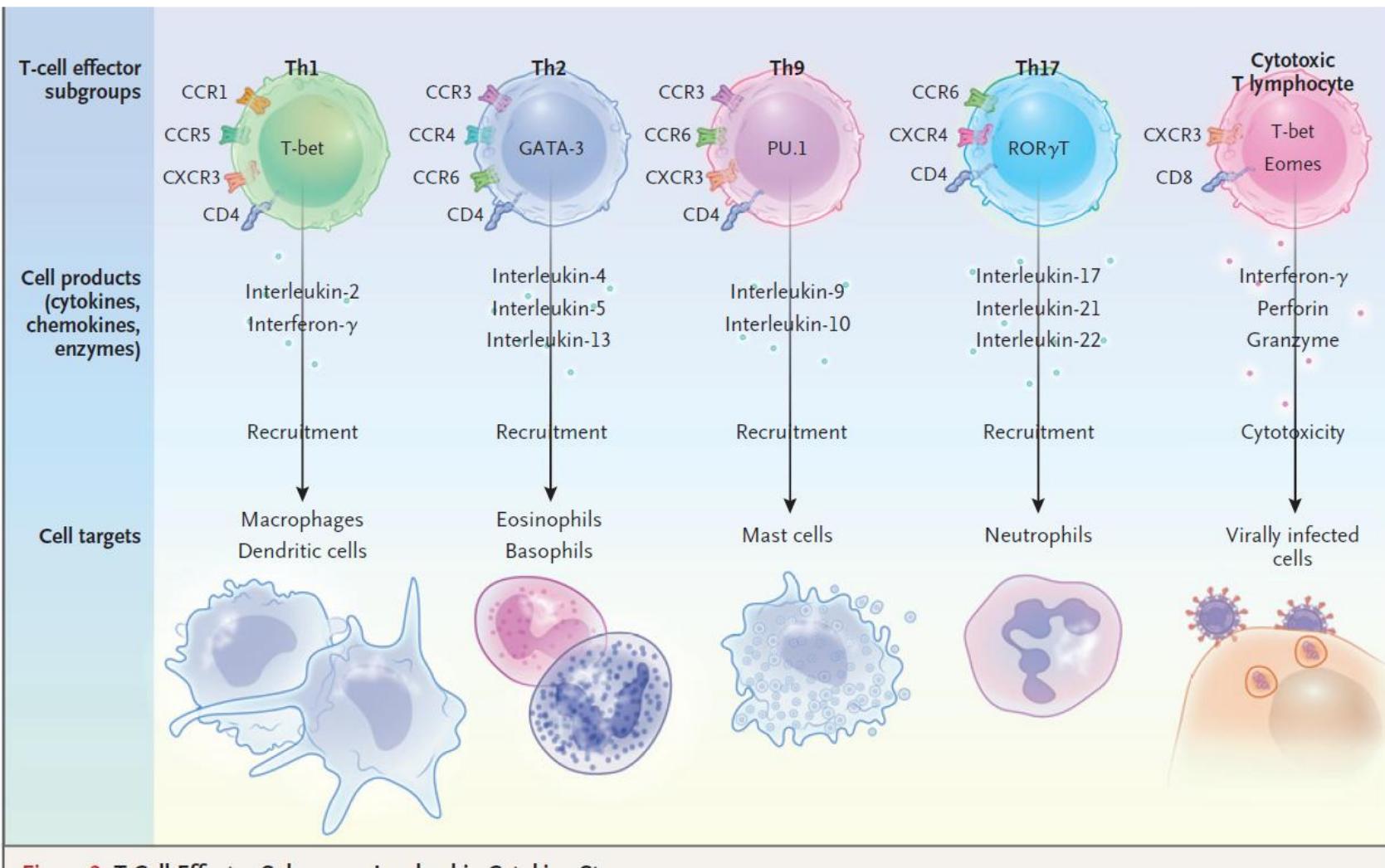


Figure 3. T-Cell Effector Subgroups Involved in Cytokine Storm.

The master transcription factors (T-bet, GATA-3, PU.1, ROR γ T, and eomesodermin [eomes]), effector molecules, and cell targets are shown for the following T-cell subgroups: types 1, 2, 9, and 17 helper T (Th1, Th2, Th9, and Th17, respectively) cells and cytotoxic T lymphocytes.

Table 2. Clinical Causes of Cytokine Storm, Pathologic Drivers, and Therapeutic Approaches.*

| Type of Cytokine Storm and Trigger | Cause | Pathologic Cellular or Cytokine Driver | Common Therapeutic Approaches |
|------------------------------------|---|--|---|
| Iatrogenic | | | |
| CAR T-cell therapy | Infusion of CAR T cells | Macrophages, CAR T cells, interleukin-6, interleukin-1 β | Anti-interleukin-6 antibody, glucocorticoids |
| Blinatumomab | Infusion of CD19- and CD3-specific T-cell receptor-engaging antibody | Activated T cells, macrophages, interleukin-6 | Anti-interleukin-6 antibody, glucocorticoids |
| Pathogen-induced | | | |
| Bacterial sepsis | Hematogenous bacterial infection | Heterogeneous and multifactorial drivers | Intravenous antibiotics |
| EBV-associated HLH | EBV infection in patient with genetic susceptibility | Interferon- γ , TNF, CD8+ T cells | B-cell-depleting therapy, glucocorticoids |
| HHV-8-associated MCD | HHV-8 infection in patient with HIV coinfection, genetic susceptibility, or both | Viral interleukin-6, interleukin-6 | B-cell-depleting therapy |
| Covid-19 | SARS-CoV-2 infection, potentially in a susceptible person | Unknown driver | Glucocorticoids |
| Monogenic and autoimmune | | | |
| Primary HLH | Germline mutation in genes regulating granule-mediated cytotoxicity | CD8+ T cells, interferon- γ | T-cell inhibition or ablation, interferon- γ inhibitor, glucocorticoids |
| Secondary HLH, or MAS | Viral cause (EBV or CMV), autoimmune disorder (rheumatoid arthritis or adult-onset Still's disease), or neoplastic disorder in patient with genetic susceptibility (lymphoma) | CD8+ T cells, interferon- γ , interleukin-1 β , myeloid-cell autoinflammation | Treatment of the underlying cause, in addition to T-cell inhibition or ablation, interleukin-1 β inhibitor, JAK1 and JAK2 inhibitors, glucocorticoids |
| Autoinflammatory disorders | Germline mutations in genes regulating the innate immune system and inflammasome activation | Innate cells, TNF, interleukin-1 β | Anti-TNF antibody, anti-interleukin-1 antibody |
| Idiopathic MCD | Unknown cause | Interleukin-6, activated T cells, mTOR | Anti-interleukin-6 antibody, sirolimus, cyclosporine, cytotoxic chemotherapy, glucocorticoids |

* CAR denotes chimeric antigen receptor, CMV cytomegalovirus, Covid-19 coronavirus disease 2019, EBV Epstein-Barr virus, HHV-8 human herpesvirus 8, HIV human immunodeficiency virus, HLH hemophagocytic lymphohistiocytosis, JAK1 Janus kinase 1, JAK2 Janus kinase 2, MAS macrophage activation syndrome, MCD multicentric Castleman's disease, mTOR mammalian target of rapamycin, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Le modèle : 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

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

Les médicaments en cause

- cytokines : IL2, GM-CSF à hautes doses
- certains agents chimiothérapeutiques : docétaxel, gemcitabine
- greffes de moelle osseuse avec conditionnement
- anticorps monoclonaux donnés iv, dont les immunothérapies par inhibiteurs de points de contact immunitaire (comme le nivolumab ou le pembrolizumab)
- CAR T cells (chimeric antigen receptor)

Anticorps monoclonaux

6 sur 8 volontaires à l'USI

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412

Ganesh Suntharalingam, F.R.C.A., Meghan R. Perry, M.R.C.P.,
Stephen Ward, F.R.C.A., Stephen J. Brett, M.D., Andrew Castello-Cortes, F.R.C.A.,
Michael D. Brunner, F.R.C.A., and Nicki Panoskaltsis, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2006;355:1018-28.
Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.

Table 1. Data for All Six Affected Patients on Transfer to the Intensive Care Unit (ICU).*

| Characteristic | Patient No. | | | | | |
|---|----------------------------|------------------------|---------------------------|-----------|------------------------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Age (yr) | 24 | 34 | 31 | 19 | 28 | 20 |
| Weight (kg) | 68.9 | 84.3 | 81.8 | 72.1 | 88.5 | 82.4 |
| TGN1412 dose (mg) | 6.8 | 8.4 | 8.2 | 7.2 | 8.8 | 8.2 |
| Transfer to critical care (hr after dose) | 15.5 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 12.0 |
| APACHE II score on transfer† | 8 | 10 | 11 | 18 | 20 | 18 |
| Bilateral pulmonary infiltrates‡ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ |
| Duration of abnormalities on chest radiography (days) | 7 | 6 | 8 | >5 | 6 | 7 |
| Hemodynamics on transfer | | | | | | |
| Blood pressure (mm Hg) | 120/50 | 124/79 | 107/42 | 98/40 | 95/40 | 80/64 |
| Heart rate (beats/min) | 125 | 103 | 116 | 120 | 105 | 140 |
| LVEF on echocardiogram (%) | 50–55 | 70 | 60 | 50–55 | 60 | 55 |
| PaO ₂ :FiO ₂ | 395.5 | 195.6 | 329.5 | 321.3 | 201.8§ | 84.0§ |
| Base deficit (mmol/liter) | -5.1 | -6.5 | -5.6 | -5.8 | -10.3 | -8.2 |
| Lactate (mmol/liter)¶ | 3.1 | 4.5 | 5.7 | 6.0 | 5.9 | 4.2 |
| Urinary output (ml/hr) | 20 | 30 | 30 | 45 | 30 | 0 |
| Treatment | | | | | | |
| Days spent in ICU | 4 | 7 | 7 | 5 | 11 | 21 |
| Days receiving corticosteroids (including tapering) | 21 | 21 | 21 | 21 | 24 | 33 |
| Epiphrenomena | | | | | | |
| Generalized desquamation | + | ++ | + | + | ++++ | +++ |
| Muscle weakness‡ | + | ++ | + | + | ++ | ++ |
| Late myalgia | Calf | Calf and hip adductors | Calf | — | Calf | — |
| Neurologic findings | Headaches and hyperalgesia | Hyperalgesia | Hyperalgesia and numbness | Headaches | Headaches and numbness | — |

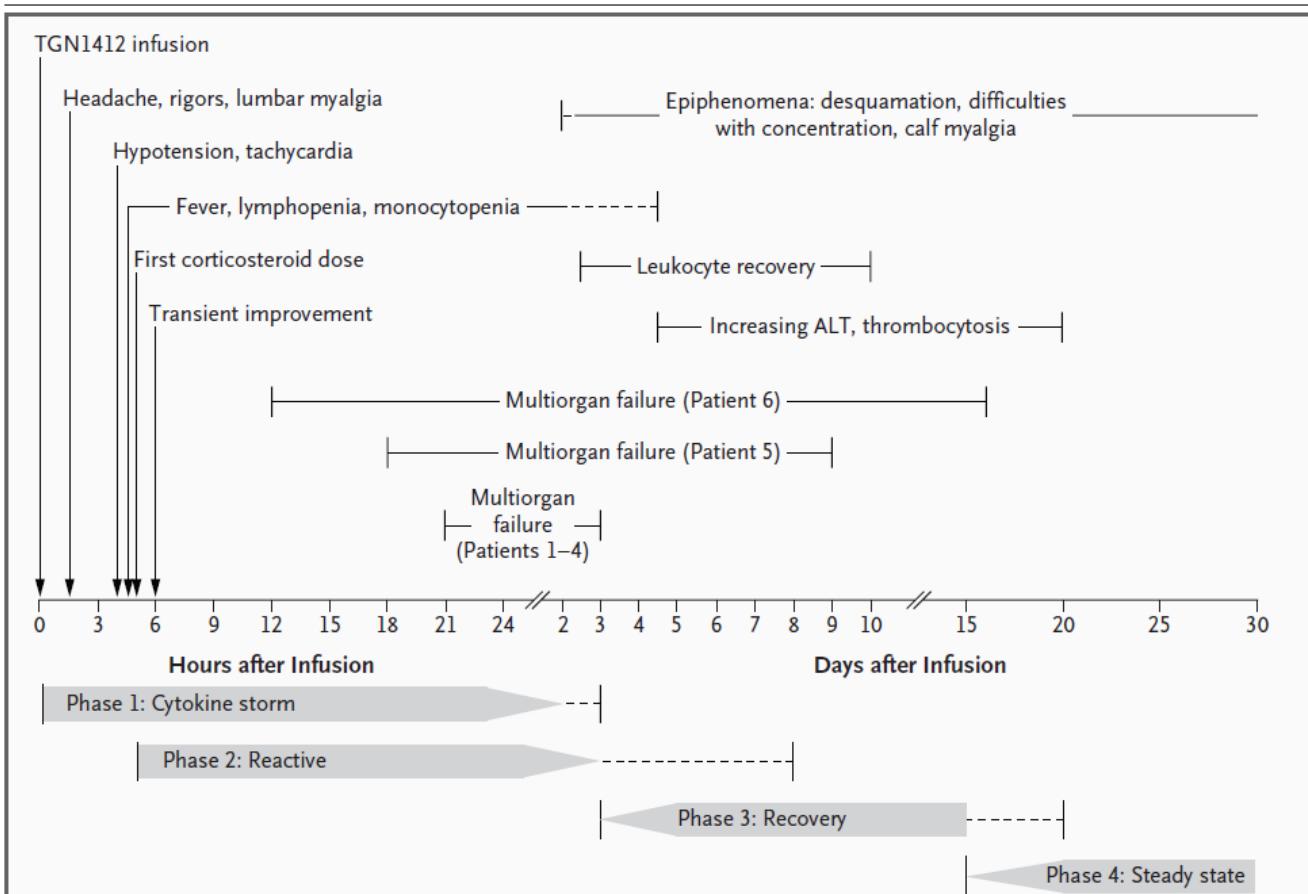


Figure 1. Summary Timeline of the Main Events after Infusion of TGN1412.

The course is divided into four phases: cytokine storm, reactive, recovery, and steady state. ALT denotes alanine aminotransferase. Dashed lines represent the responses of Patients 5 and 6 (who were the most seriously ill).

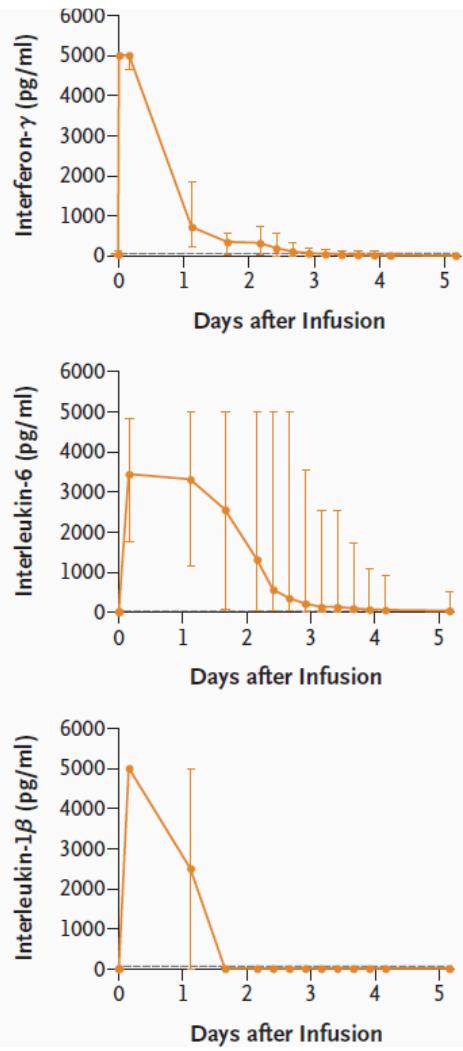
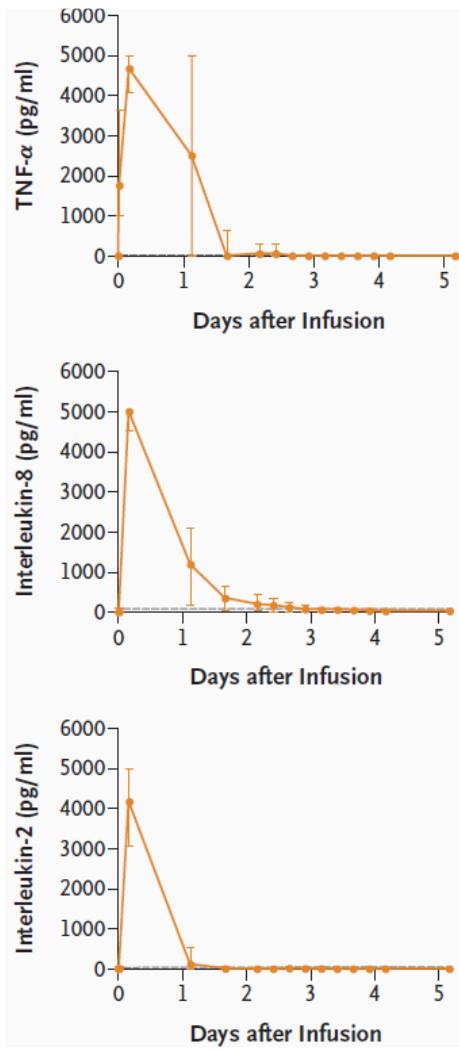
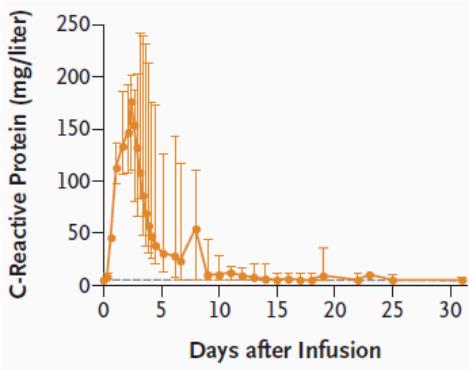


Table 3. Common Features after Infusion of TGN1412.

| System | Feature |
|--------------------------------------|--|
| Cardiovascular | Capillary leak Hemodynamic instability Lactic acidemia |
| Renal | Early acute renal impairment Urinary sediment 10–100 White cells <10 Red cells Granular casts (two patients) |
| Pulmonary | Acute pulmonary changes (six patients) Met criteria for acute lung injury (two patients)* Met criteria for acute respiratory distress syndrome (one patient)* |
| Hematologic and immunologic | Cytokine storm (TNF- α ; interferon- γ ; interleukin-10, 6, 2) Increased C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate Lymphopenia Monocytopenia Thrombocytopenia Disseminated intravascular coagulation Normochromic, normocytic anemia Dysplastic neutrophils but preserved numbers |
| Hepatic | Increased alanine aminotransferase and alkaline phosphatase levels |
| Integumentary | Diffuse erythema Late desquamation |
| Neurologic | Delirium Partial amnesia Paresthesia or localized numbness Difficulty concentrating (late) Headaches (early and late) |
| Autonomic, gastrointestinal, or both | Bowel urgency or diarrhea Nausea or vomiting |
| Musculoskeletal | Myalgia in lower back (early) and calves (late) |

* Criteria are from the American–European Consensus Conference on ARDS.⁷

AC monoclonaux en cause

- Anti-CD20: rituximab, ocrélimumab, obinutuzumab
- Anti-CD52: alemtuzumab
- Anti-CD19 et anti-CD3: blinatumomab
- Anti-HER2: trastuzumab, pertuzumab
- Anti-EGR: cétuximab
- Anti-PCD1: nivolumab, pembrolizumab
- ...

Inhibiteurs des points de contact immunitaire

June 2019

Letters to the Editor e131

Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease) as a Complication of Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy



To the Editor:

We report here the case of a 50-year-old woman treated for an advanced lung adenocarcinoma (thyroid transcription factor-1 negative, Cytokeratin 7 positive, KRAS+) with liver, bone, subcutaneous, and muscular metastases who suffered from rapidly progressing diffuse edema of unusual etiology.

secondary to profound hypoalbuminemia with no proteinuria and without cardiac or liver failure, systemic capillary leak syndrome (SCLS) (or Clarkson's disease) was suspected.¹ Known causes of secondary SCLS and hypoalbuminemia were eliminated including absence of exudative enteropathy, liver disease, or renal protein leak. There was no monoclonal gammopathy on serum electrophoresis. As hypothyroidism could not be responsible for such hypoalbuminemia, the diagnosis of idiopathic SCLS was established. Considering that only levothyroxine and nivolumab were recently introduced, and because levothyroxine had never been reported as a cause of SCLS, the hypothesis of an immunological adverse event of nivolumab was suspected. High doses of intravenous steroids were introduced but with no

CAR-T : lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (comme anti CD19)

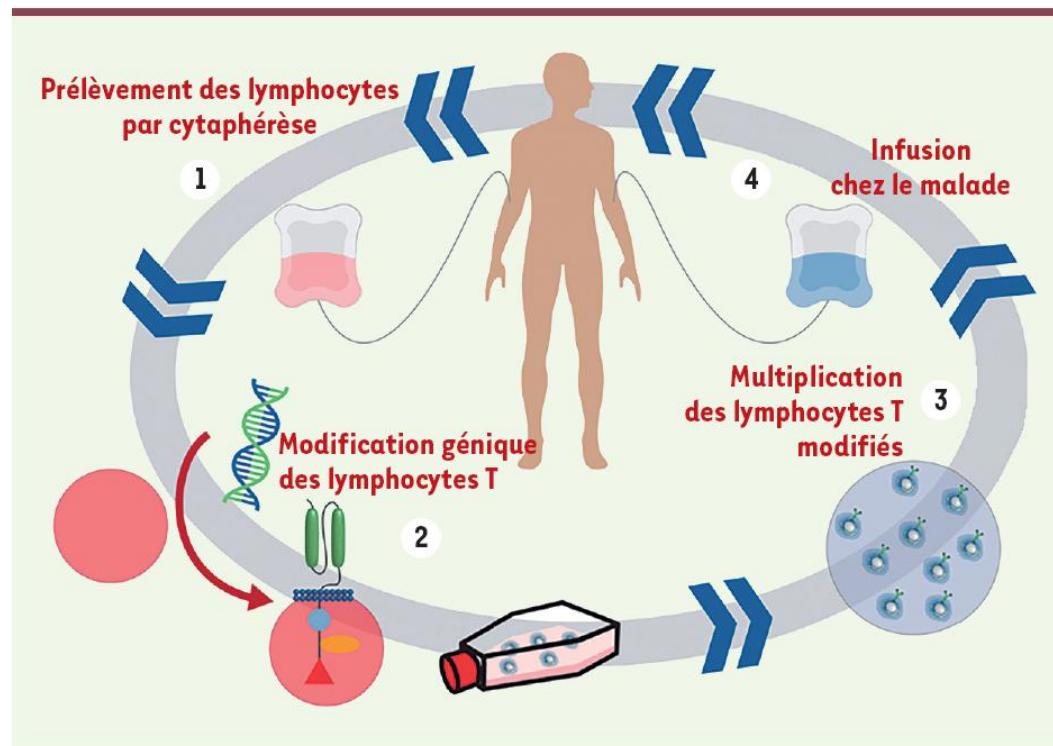


Figure 1. Schéma général d'une thérapie de type CAR-T. Le lymphocyte T modifié (en bas à gauche) exprime un récepteur antigénique chimérique comportant, en surface, deux domaines variables d'immunoglobuline et, à l'intérieur de la cellule, plusieurs domaines d'activation et de stimulation (adapté de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

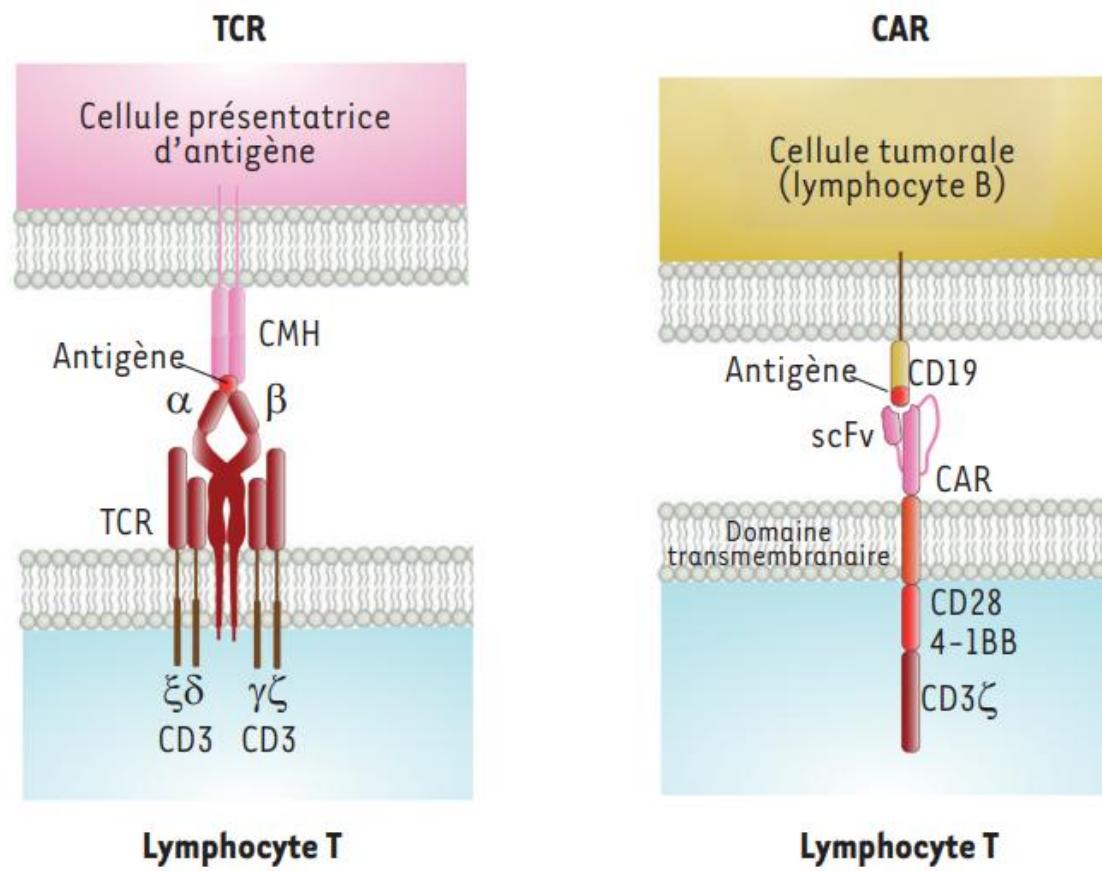


Figure 1. Comparaison entre la structure du TCR (à gauche) et du CAR (à droite), respectivement en interaction avec le CMH d'une cellule présentatrice d'antigène ou avec l'antigène spécifique d'une cellule tumorale. TCR : *T-cell receptor* ; CAR : *chimeric antigen receptor* ; CMH : *complexe majeur d'histocompatibilité* ; scFv : *fragment variable simple chaîne* (d'après [5], © Thierry Jouault).

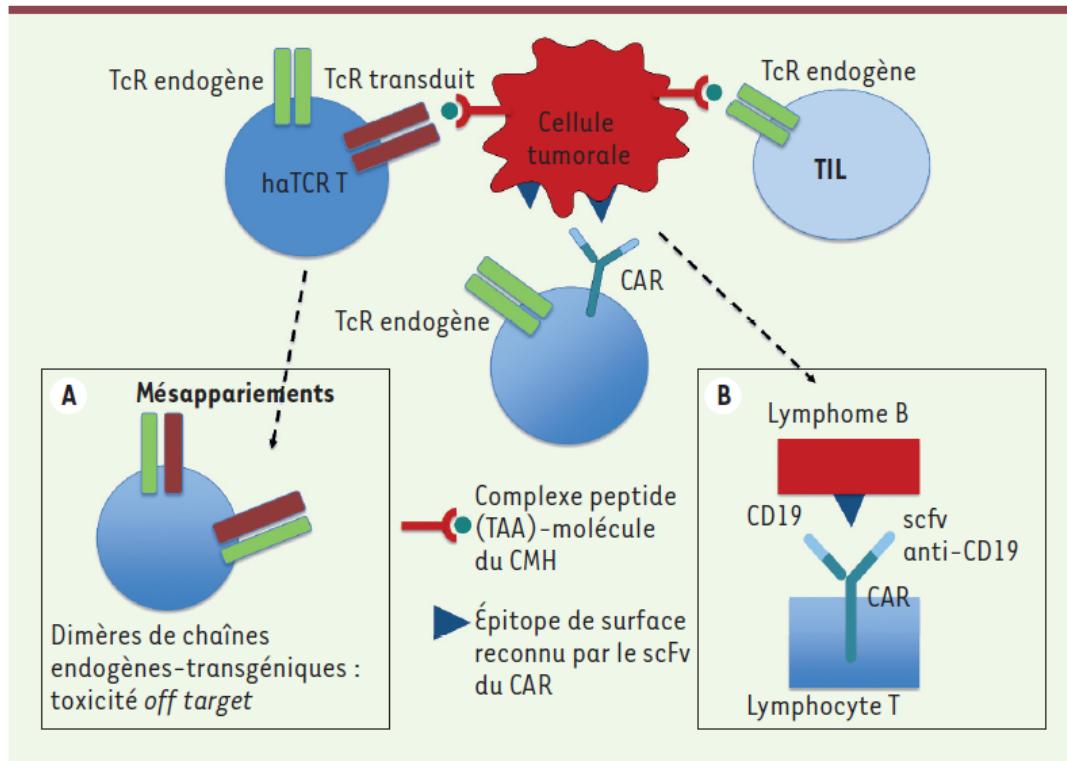


Figure 2. Lymphocytes T modifiés par transfert de gène. Les lymphocytes T peuvent être modifiés par ingénierie cellulaire pour améliorer leur affinité pour la cellule tumorale ciblée. Les TIL et les haTcRT reconnaissent les peptides dérivés des TAA présentés par les cellules tumorales associés à des 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 toxicité off target. **B.** Dans le cas du CAR anti-CD19, la molécule CD19 ciblée est exprimée à la surface des cellules de lymphome B.

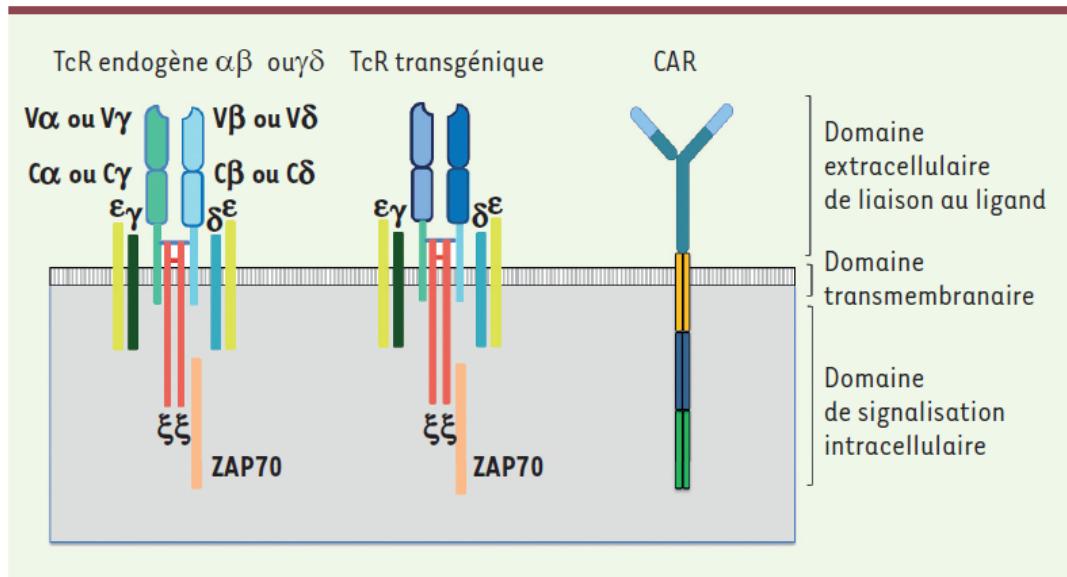


Figure 4. Principes de l'ingénierie des lymphocytes T pour une reconnaissance spécifique des tumeurs.

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.

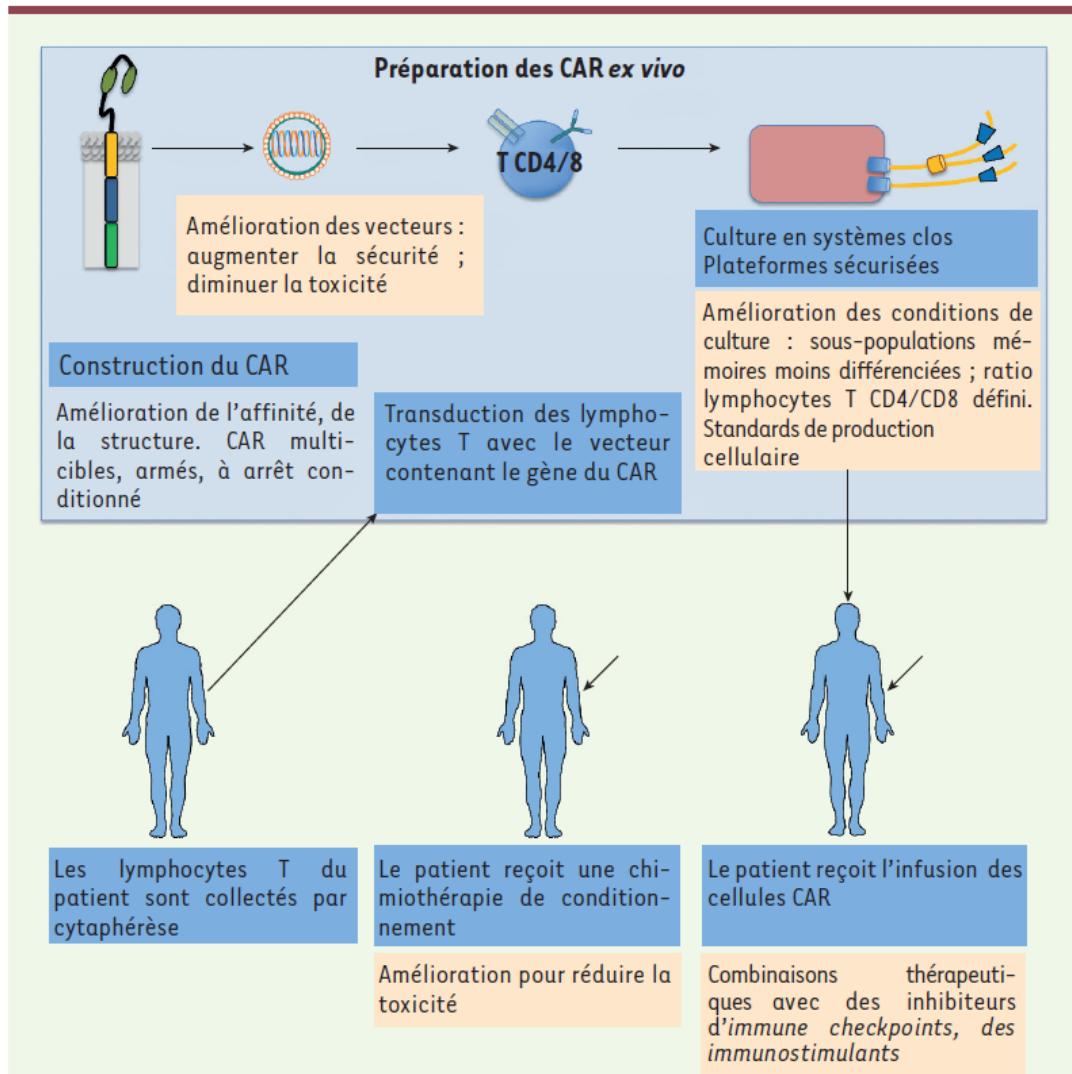


Figure 5. Grandes étapes et améliorations en cours pour les thérapies cellulaires par les CAR-T cells. Les lymphocytes T autologues sont obtenus à partir d'un prélèvement de sang ou une cytaphérèse. Les cellules sont transduites *ex vivo* avec les gènes de CAR à l'aide de gammaretrovirus, lentivirus 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, aphasic, 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
- Tocilizumab : AC monoclonal anti- récepteur IL6

| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|-------------------------------|---|--|--|--|
| 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 (2 mg/kg BW) |
| | | | 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

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)

Brexucabtagène autoleucel (Tecartus^R) :

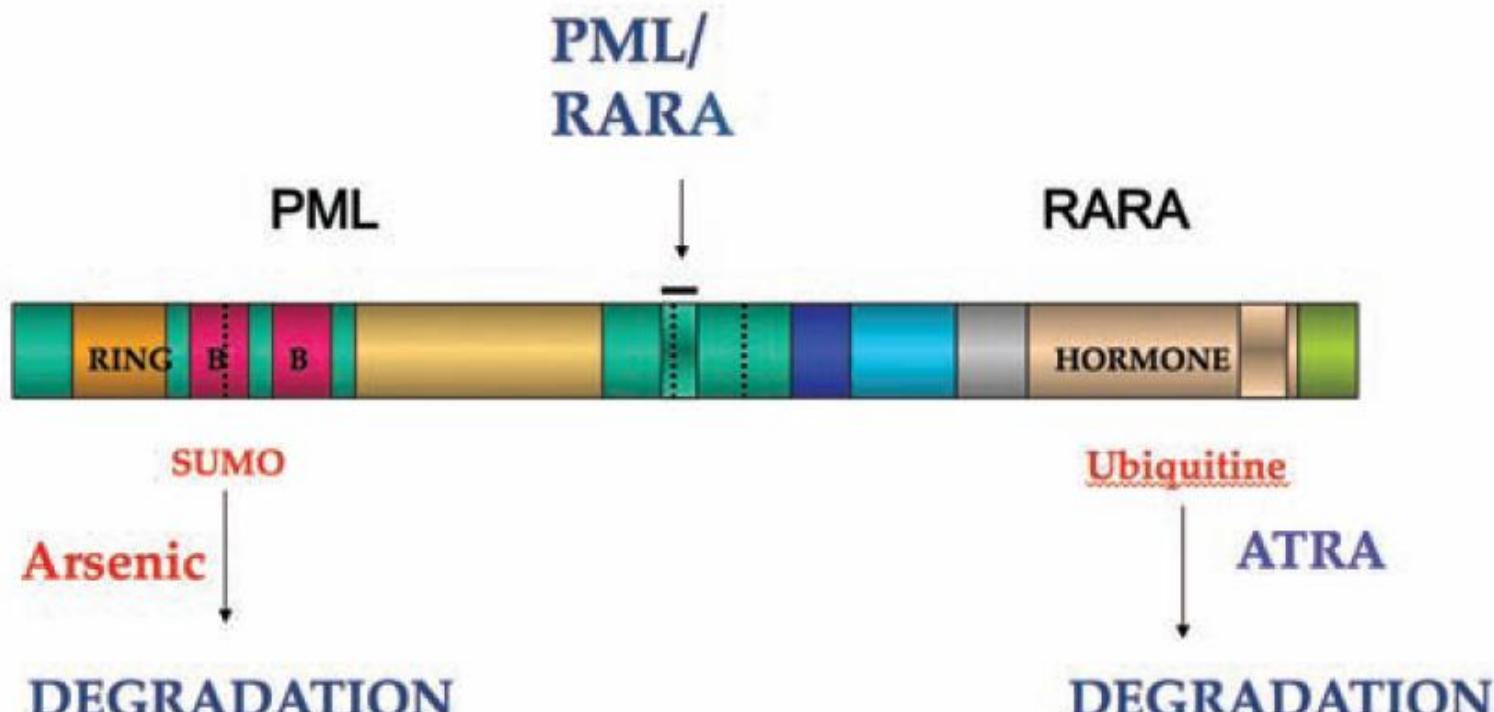
- Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B, réfractaire ou en rechute

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 différentiation 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 | Promyélocyttaire |
| 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 $30\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$, 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 $>10 \times 10^9/\text{l}$)</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*

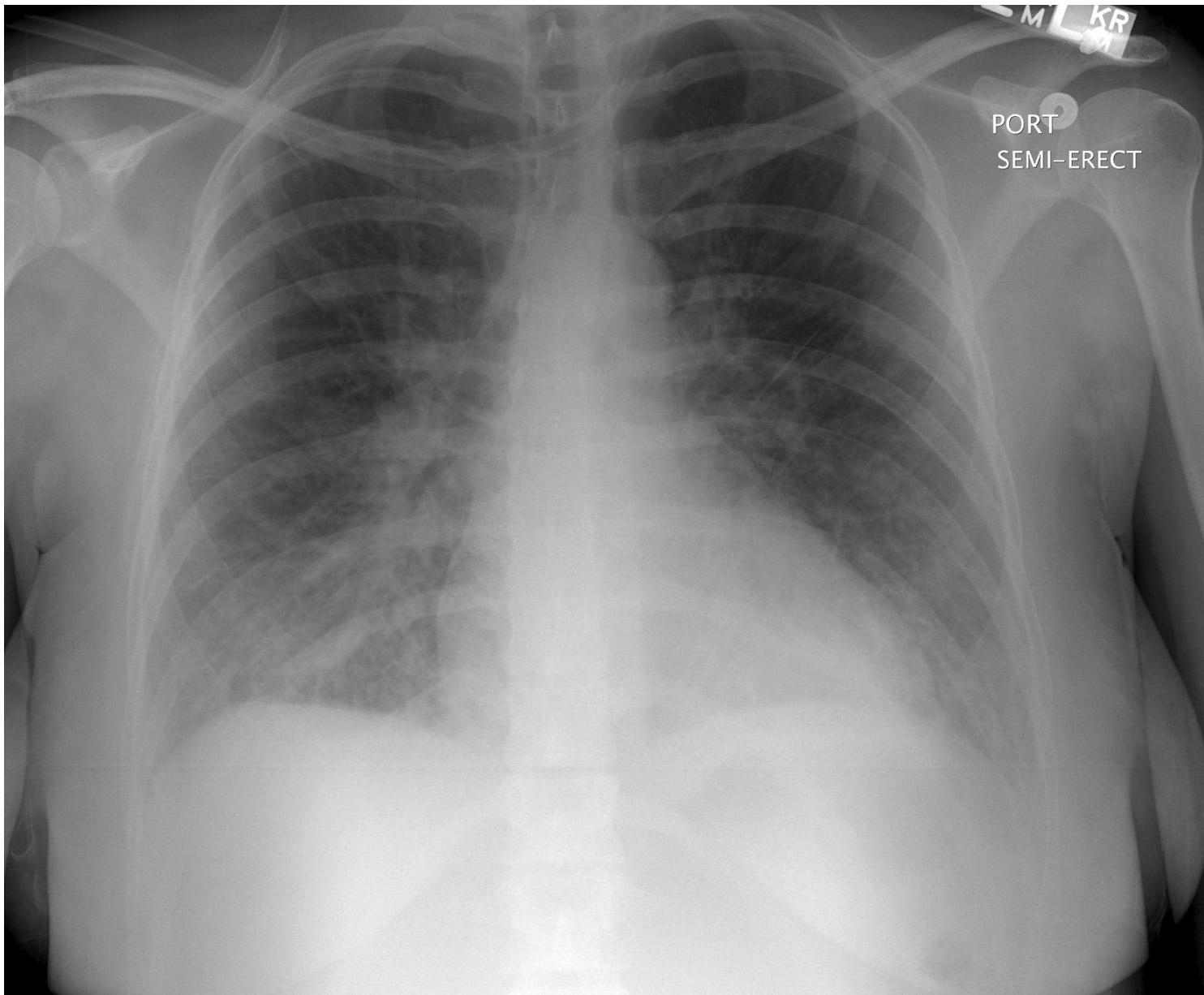


Tableau clinique

- 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



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 minimes [LGM]
- hyalinose segmentaire et focale [HSF]
- glomérulonéphrite extramembraneuse [GEM]
- idiopathiques 40 % des cas)

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)
- Gammopathie monoclonale isolée

Médicaments

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

Autres causes

- Prééclampsie, obésité, réduction néphronique*, mutation génétique

* Rein unique, reflux vésico-urétéral.

- Secondaires

| CARACTÉRISTIQUES DES œDÈMES EN FONCTION DE L'ATTEINTE HISTOLOGIQUE RÉNALE | | |
|--|--|---|
| Caractéristiques des œdèmes | Syndrome | Histologie |
| OMI volumineux le plus souvent d'apparition brutale | ■ Syndrome néphrotique avec RPC > 3 g/g (ou 300 mg/mmol) | ■ Lésion glomérulaire minime ■ Hyalinose segmentaire et focale |
| OMI volumineux le plus souvent d'apparition progressive | ■ Syndrome néphrotique avec RPC > 3 g/g (ou 300 mg/mmol) | ■ Glomérulonéphrite extramembraneuse |
| OMI modérés d'apparition brutale et associés à une hypertension artérielle | ■ Syndrome néphritique avec RPC < [1 - 3 g/g], hématurie, HTA et insuffisance rénale aiguë modérée | ■ Glomérulonéphrite endocapillaire |
| OMI modérés avec signes généraux de maladie auto-immune | ■ Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive avec RPC > 500 mg/g, hématurie et insuffisance rénale aiguë de progression rapide | ■ Glomérulonéphrite extracapillaire |

Tableau 1. OMI : œdèmes des membres inférieurs ; RPC : ratio protéinurie/créatininurie.

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 patentes:
 - Gastropathies à gros plis
 - Sprue tropicale
 - Maladie de Whipple
 - Entérocolites infectieuses
 - Gastroentérite à éosinophiles
 - Maladie de système: amyloïdose, sarcoïdose, lupus, etc.

| PRINCIPALES CAUSES DES GASTROENTÉROPATHIES EXSUDATIVES | |
|--|---|
| Mécanisme physiopathologique | Causes |
| Rupture de la barrière muqueuse sans perte de substance (ulcération) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Maladie de Ménétrier et autres gastropathies à gros plis ■ Maladie de Whipple ■ Entérites à éosinophiles ■ Entérocolites infectieuses : bactériennes, virales (dont VIH), parasitaires (giardiasis) ■ Colites microscopiques ■ Adénomes villosus et polyposis ■ Prolifération microbienne du grêle ■ Atteintes intestinales au cours des maladies de système : purpura rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, amylose, mastocytose, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoidose |
| Rupture de la barrière muqueuse avec perte de substance (ulcération) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Entérocolites infectieuses : bactériennes (<i>Clostridium difficile</i>, <i>Shigella spp.</i>), virales, parasitaires ■ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) ■ Maladie de Behçet ■ Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ■ Entérocolites radiques ■ Amylose digestive ■ Tumeurs ulcérées malignes ou bénignes du tube digestif ■ Maladie des chaînes lourdes alpha, maladie de Kaposi, macroglobulinémie de Waldenström ■ Maladie ulcéruse gastroduodénale |
| Obstruction lymphatique ou élévation de la pression lymphatique | <ul style="list-style-type: none"> ■ Obstacles lymphatiques : hémopathies lymphoïdes, carcinose péritonale, tuberculose ou sarcoidose mésentérique, maladie de Whipple, mésentérite rétractile, fibrose rétropéritonéale ■ Hyperpression veineuse en aval du canal thoracique : thrombose veineuse (veine sous-clavière gauche, veine cave supérieure ou veines portomesenteriques), péricardite constrictive, insuffisance cardiaque droite, intervention de Fontan (traitement des coeur univentriculaires) ■ Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann) |

Tableau 2. VIH : virus de l'immunodéficience humaine. D'après Amiot. Rev Med Interne 2015;36:467-73.

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

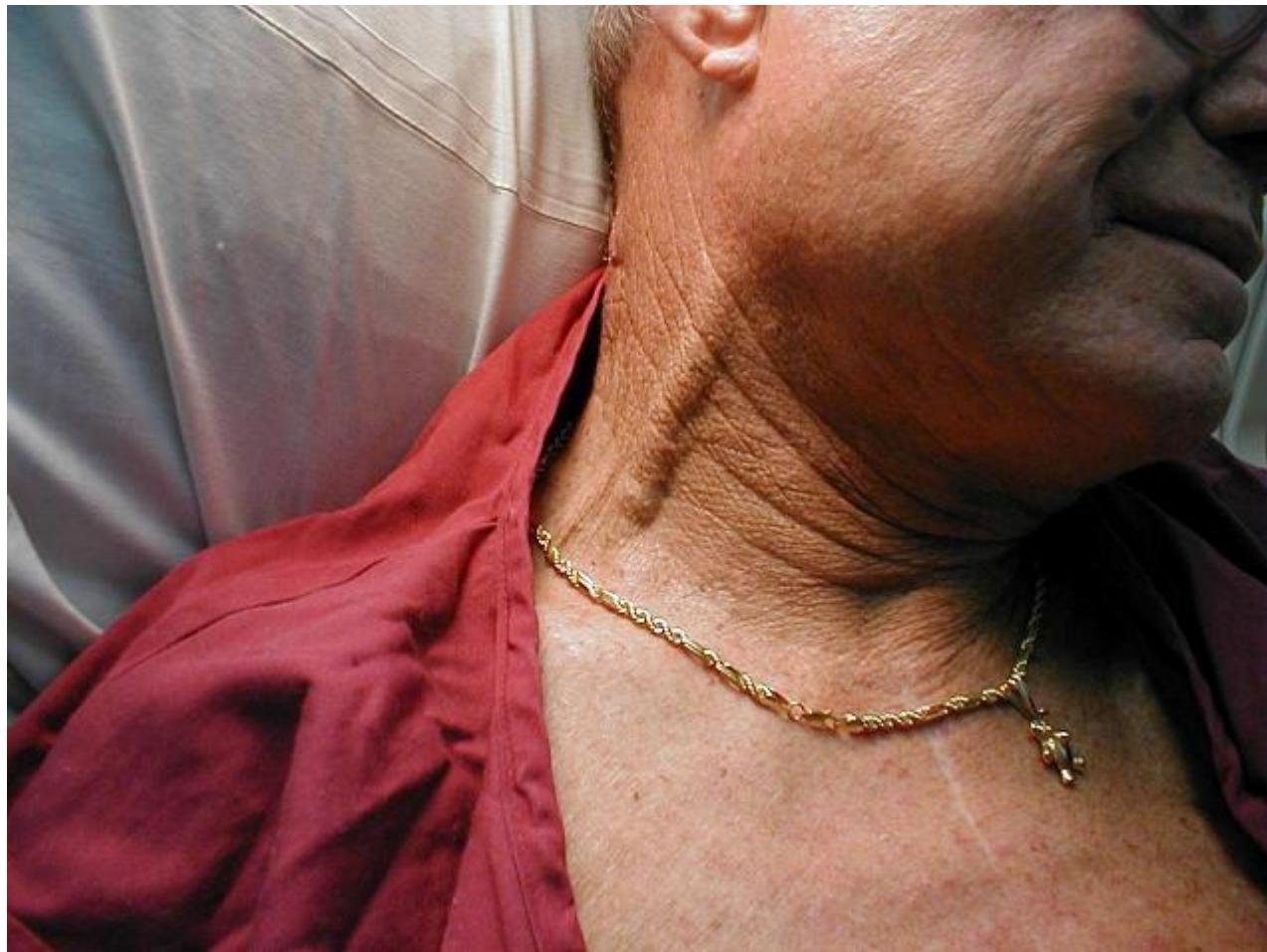
- insuffisance cardiaque
- tamponnade péricardique (décompensation cardiaque droite)
- apports sodés excessifs
- médicaments
- maladies rénales (rétention sodée)

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-crépitants 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, disparait 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

Insuffisance hépatique

- au cours des cirrhoses : de toute cause, souvent associés à une ascite.
 - rechercher signes d'insuffisance hépatique et d'hypertension portale (ictère, angiomes stellaires, hépatomégalie, ascite, circulation veineuse collatérale, signes d'insuffisance hépatocellulaire : baisse du TP, diminution du facteur V, hypoalbuminémie).
- en cas d'hypertension portale sans cirrhose : thromboses des veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), maladies veino-occlusives (VOD) associées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- infiltration maligne du foie

Cas des œdèmes dans la cirrhose

Mécanisme multiple

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

Infiltration maligne : deux grands tableaux cliniques

- Faillite aiguë sur infiltration néoplasique diffuse
- Décompensation aiguë d'un foie métastatique

Infiltration néoplasique diffuse

- La faillite hépatique fulminante sur infiltration diffuse est **rare**
- Décrise pour divers cancers : sein, lymphome, poumon, estomac, pancréas, mélanome, colon, hépatome ...
- Tableau peu spécifique : anorexie, asthénie, perte de poids, douleurs abdominales, ictere, encéphalopathie, coagulopathie, **acidose lactique**
- Pronostic très mauvais avec souvent décès endéans les 10 jours

Décompensation aiguë d'une insuffisance hépatique métastatique chronique

- Hémorragie gastro-intestinale
- Traitement sédatif ou analgésique
- Infections
- Surcharge protéique
- Déshydratation
- Constipation

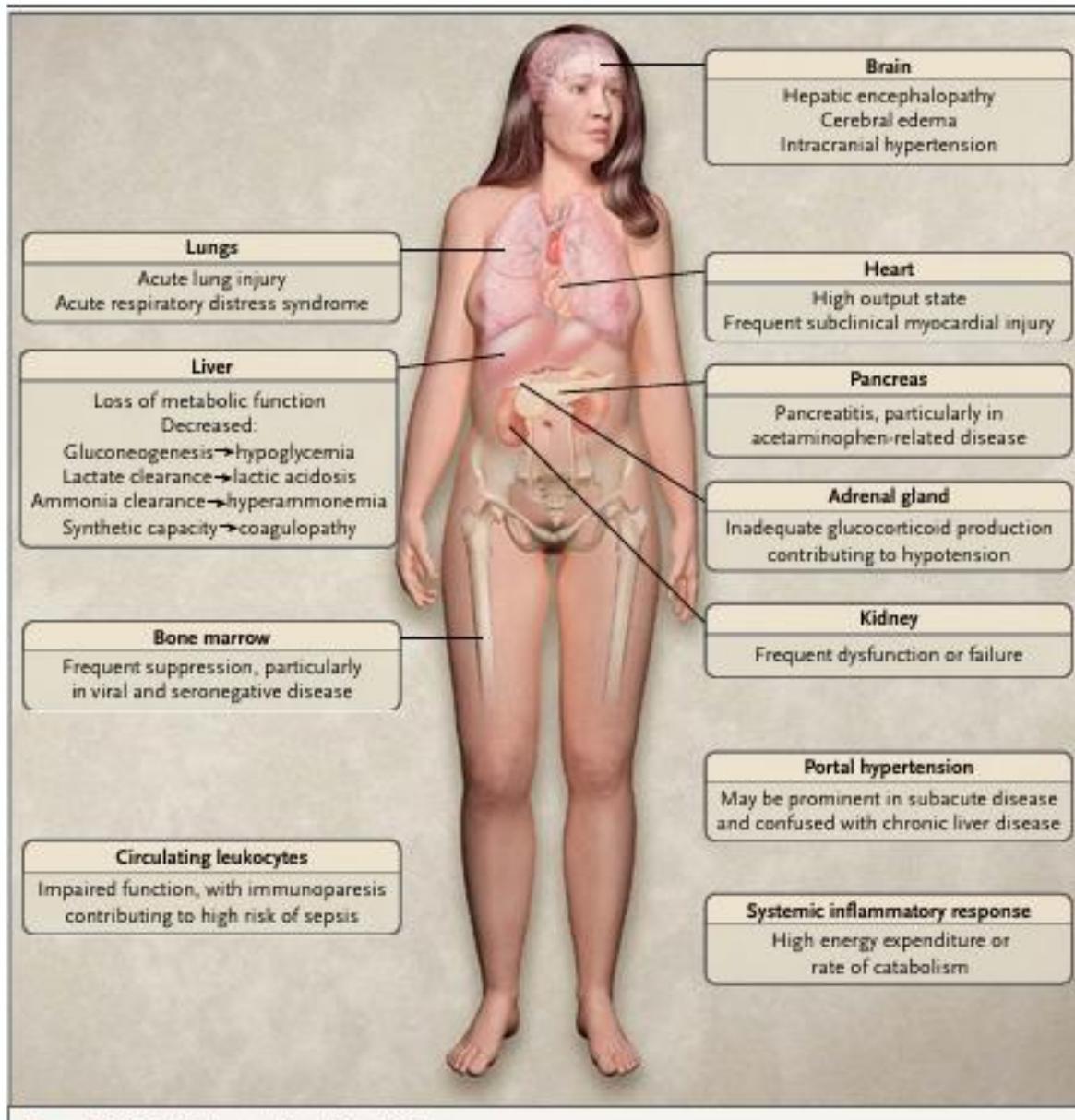


Figure 1. Clinical Features of Acute Liver Failure.

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)

| MÉDICAMENTS RESPONSABLES D'OMI | |
|--|---|
| Molécules | Mécanismes potentiels |
| Anticancéreux | |
| Taxanes : docétaxel, paclitaxel | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hyperperméabilité capillaire ■ Lymphœdème (inhibition de la voie VEGFR-3/VEGF-C) ■ Insuffisance cardiaque |
| Cyclophosphamide, gemcitabine, ATRA | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hyperperméabilité capillaire (et syndrome de fuite capillaire) |
| Inhibiteurs de protéine kinase | |
| Céritinib, crizotinib | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hyperperméabilité capillaire |
| BCR-Abl : imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hyperperméabilité capillaire ■ Diminution de la pression hydrostatique interstitielle ■ Insuffisance cardiaque (imatinib) |
| PI3K/AKT | <ul style="list-style-type: none"> ■ Lymphœdème (inhibition de la voie PI3K/AKT, bloquant la lymphangiogenèse) |
| VEGF : sunitinib | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hyperperméabilité capillaire ■ Diminution de la pression hydrostatique interstitielle ■ Protéinurie ■ Insuffisance cardiaque |

| | |
|---|--|
| Antidépresseurs : escitalopram, mirtazapine, paroxétine, venlafaxine | ■ Vasodilatation artériolaire (inhibition des récepteurs 5-HT2) |
| Antiépileptiques : carbamazépine, clobazam, valproate de sodium | ■ Inconnu ■ Insuffisance cardiaque (carbamazépine) |
| Antihypertenseurs : inhibiteurs calciques, bêta-bloquants, alpha-1-bloquants, alpha-2-stimulants | ■ Vasodilatation artériolaire précapillaire, inhibition du réflexe artérioveineux (inhibiteurs calciques) |
| Antiviral, antibactérien : aciclovir, lévofoxacine | ■ Inconnus |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens | ■ Rétention hydrosodée (inhibition de la vasodilatation artériolaire afférente dépendante des PGI2 (prostaglandine I2 : prostacycline), réduction natriurèse dépendante de PGE2 (prostaglandine E2)) |
| Corticoïdes | ■ Rétention sodée (effet minéralocorticoïde) |

| | |
|---|---|
| Corticoïdes | Rétention sodée (effet minéralocorticoïde) |
| Antiparkinsoniens : agonistes dopaminergiques, L-dopa, IMAO-B | Vasodilatation artériolaire précapillaire |
| Antipsychotiques : clozapine, olanzapine, quetiapine, rispéridone | Vasodilatation artériolaire |
| Baclofène | Hyperperméabilité capillaire (lors de la prise concomitante d'alcool) |
| Cytokines : G-CSF, IL-2, IFN- α 2b | Hyperperméabilité capillaire (syndrome de fuite capillaire) |
| Gabapentine, prégalbamine | Vasodilatation artériolaire précapillaire |
| Hormones-anti-hormones | |
| Danazol, testostérone | Rétention hydrosodée |
| Œstrogènes | Hyperperméabilité capillaire, vasodilatation artériolaire précapillaire, rétention hydrosodée |

Tableau 3. ATRA: acide tout-trans rétinoïque ; GnRH : *gonadotropin releasing hormone* ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; mTOR : *mechanistic target of rapamycin kinase* ; OMI : œdèmes des membres inférieurs ; VEGF-R3 : récepteur 3 du facteur de croissance endothéial vasculaire. D'après Largeau B, et al. Br J Clin Pharmacol 2021;87:3043-55.

MÉDICAMENTS RESPONSABLES D'OMI (SUITE)

| | |
|--|--|
| Tamoxifène, antiaromatase (anastrozole, létrazole, exemestane) | Rétention hydro-sodée, lymphœdème (perturbation de la stabilité des vaisseaux lymphatiques : tamoxifène) |
| Progestatifs | ■ Rétention hydrosodée sans effet minéralocorticoïde |
| Agonistes GnRH : goséreligne, leucoprolide | ■ Rétention hydrosodée |
| Insuline | ■ Hyperperméabilité capillaire, vasodilatation artériolaire, rétention hydrosodée (effet anti-natriurétique intrinsèque) |
| Hormone de croissance | ■ Rétention hydrosodée |
| Traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire | |
| Analogues PGI2 : tréprostinal, sélexipag | ■ Vasodilatation artériolaire précapillaire, hyperperméabilité capillaire |
| Antagonistes des récepteurs de l'endotheline : ambrisentan, bosentan | ■ Vasodilatation artériolaire précapillaire, rétention hydro-sodée, hyperperméabilité capillaire (ambrisentan) |

| Immunosuppresseurs | |
|---|---|
| Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine, tacrolimus | ■ Hyperperméabilité capillaire (syndrome de fuite capillaire) |
| Inhibiteurs de mTOR : sirolimus, évérolimus | ■ Lymphœdème (effets antiangiogéniques, inhibition de la voie VEGFR-3/VEGF-C), hyperperméabilité capillaire |
| Inhibiteurs de la pompe à protons : lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole | ■ Inconnus |
| Opioïdes : fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, tramadol, méthadone | ■ Hyperperméabilité capillaire, rétention hydrique (méthadone) |
| Sulfamides hypoglycémiants | ■ Inconnus |
| Thymoglobuline (immunoglobulines antilymphocytaires) | ■ Hyperperméabilité capillaire (syndrome de fuite capillaire) |

Tableau 3. ATRA: acide tout-trans rétinoïque ; GnRH : *gonadotropin releasing hormone* ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; mTOR : *mechanistic target of rapamycin kinase* ; OMI : œdèmes des membres inférieurs ; VEGF-R3 : récepteur 3 du facteur de croissance endothérial vasculaire. D'après Largeau B, et al. Br J Clin Pharmacol 2021;87:3043–55.

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-crépitants 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 | | | |
|---|-------------------------------------|--|--|
| Critère \ Type d'IC | IC à FE altérée | IC à FE moyennement réduite | IC à FE préservée |
| 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 %

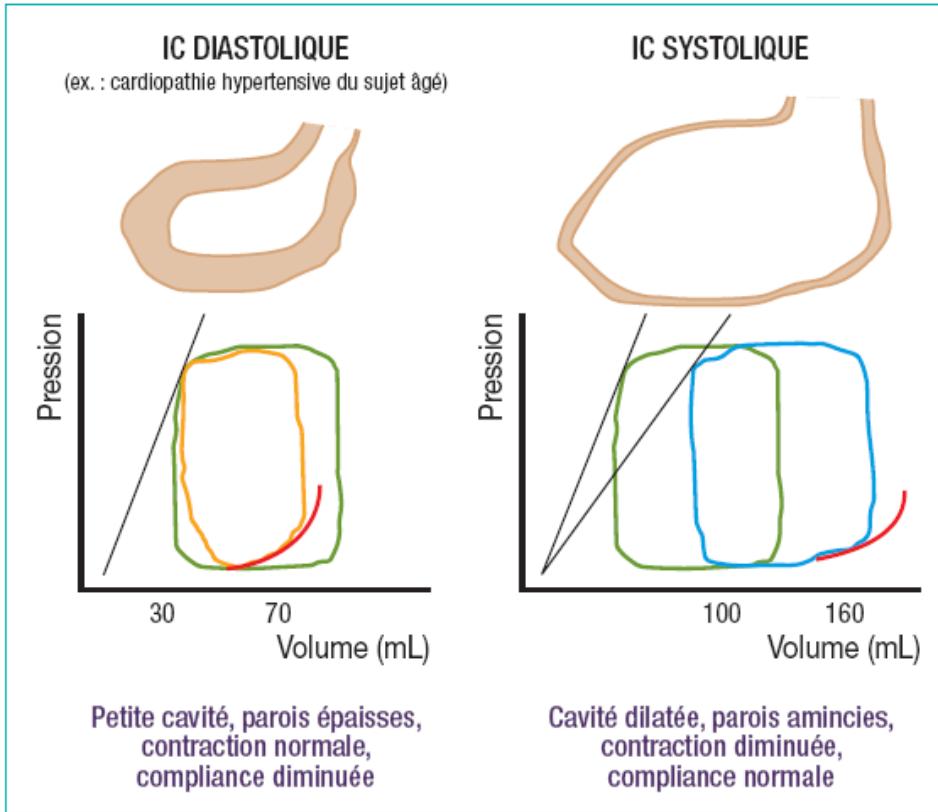


FIGURE 1 Réprésentation anatomique schématique et courbe pression-volume d'une insuffisance cardiaque (IC) diastolique et systolique.

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 télésystolique ou élastance active télésystolique 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 télediastolique 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 | Structural | 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 | | \geq 5 points : diagnostic d'ICFEP 2-4 points : zone grise, envisager test effort | | |

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

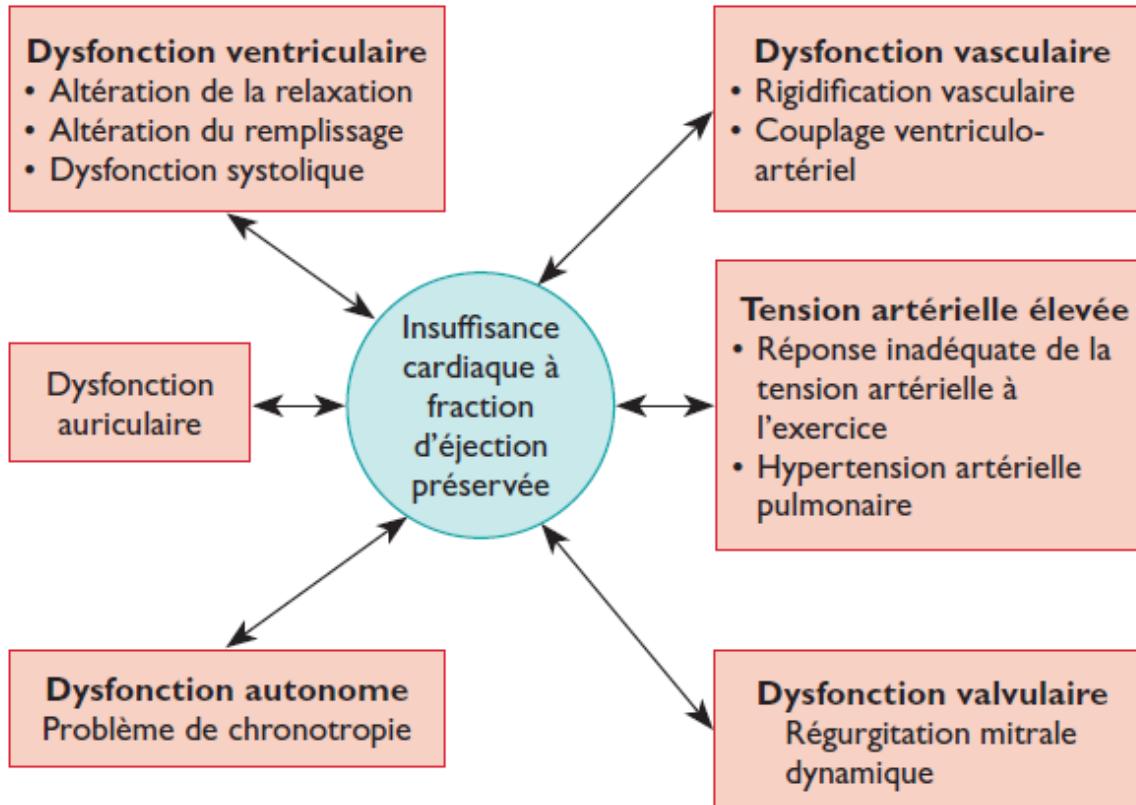


Figure I. Etiologies de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

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.

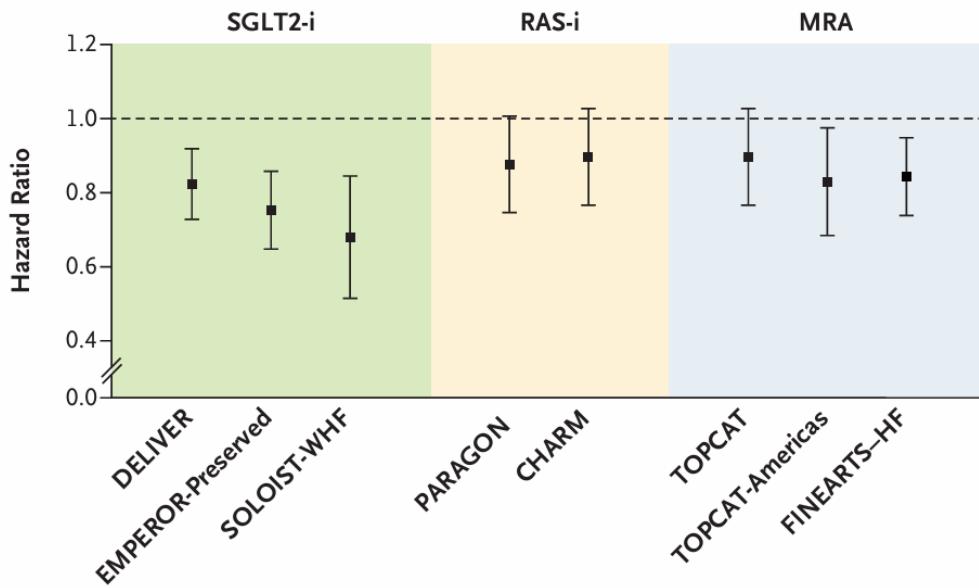
Les amyloses AL et TTR peuvent atteindre le cœur et s'exprimer par une insuffisance cardiaque avec ou sans altération de la FEVG. Le mécanisme correspond à des dépôts amyloïdes au niveau de la matrice extracellulaire du muscle cardiaque, ce qui empêche son fonctionnement normal.

Les nouveautés

- i-SGLT2 : inhibiteurs des cotransporteurs sodium glucose de type 2
- Sémaglutide : analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1)

Les grandes études thérapeutiques

A Primary End Point (death from cardiovascular causes, hospitalization for heart failure, or worsening heart failure)



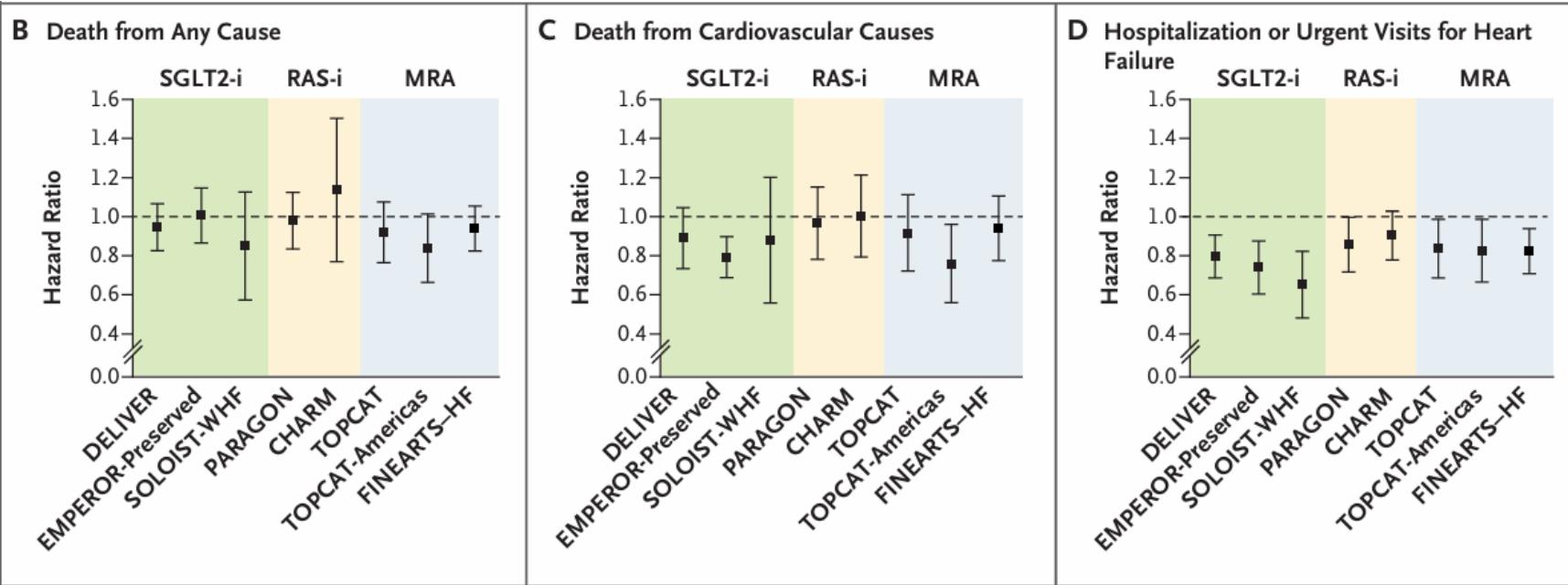


Figure 2. Treatment Effect Shown in Trials of Recommended Drug Therapies in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.

Shown are hazard ratios or risk ratios, from the results of eight clinical trials, for the primary composite end point of death from cardiovascular causes, hospitalization for heart failure, or worsening heart failure (Panel A), and for death from any cause, death from cardiovascular causes, and hospitalization or urgent visits for heart failure (Panels B through D), in patients with heart failure with preserved ejection fraction who were treated with a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2-i), renin–angiotensin–system inhibitor (RAS-i), or mineralocorticoid receptor antagonist (MRA). The trials, and the treatments they investigated, were DELIVER (dapagliflozin), EMPEROR-Preserved (empagliflozin), SOLOIST-WHF (sotagliflozin, in patients with heart failure with reduced ejection fraction and patients with heart failure with preserved ejection fraction), PARAGON (sacubitril and valsartan), CHARM (candesartan), TOPCAT and TOPCAT-Americas (spironolactone), and FINEARTS-HF (finerenone). Hazard ratios are shown for all trials except for hospitalizations or urgent visits for heart failure in the PARAGON trial, for which risk ratios are shown (Panel D). I bars indicate 95% confidence intervals.

Conférence Consensus INAMI 2024

- Identifier les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque, d'effectuer une évaluation initiale, de pouvoir initier le i-SGLT2 en cas de forte suspicion clinique.
- Le cardiologue confirmera le diagnostic d'insuffisance cardiaque par échocardiographie et évaluera l'adéquation du traitement par i-SGLT2.
- Les critères de remboursement actuels pour ces médicaments diffèrent pour l'insuffisance cardiaque et le diabète, les critères pour le diabète étant basés sur la régulation du glucose. Des recommandations européennes proposent d'utiliser ces médicaments comme première option de traitement pour les diabétiques ayant une insuffisance cardiaque. Les critères de remboursement devraient pour le jury être modifiés pour permettre le remboursement pour tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et de diabète, indépendamment de la fraction d'éjection, du taux d'HbA1C ou des traitements antérieurs.

Traitement

- Aucune stratégie thérapeutique n'a permis d'en réduire la morbi-mortalité
- Décongestionner avec des diurétiques si œdèmes
- Introduire des glifozines (i-SGLT2) ou le sémaglutide
- Traitement des comorbidités (HTA) 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

Traitements (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 : débuter 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 : débuter à 2,5 mg/j en augmentant progressivement jusqu'à 2 prises par jour de 10 mg
- lisinopril : débuter à 2,5 mg/j en 1x jusqu'à 20 mg/j.
- fosinopril : débuter 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 $\frac{1}{2}$ 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)

Traitements (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. métaproterol : 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 !

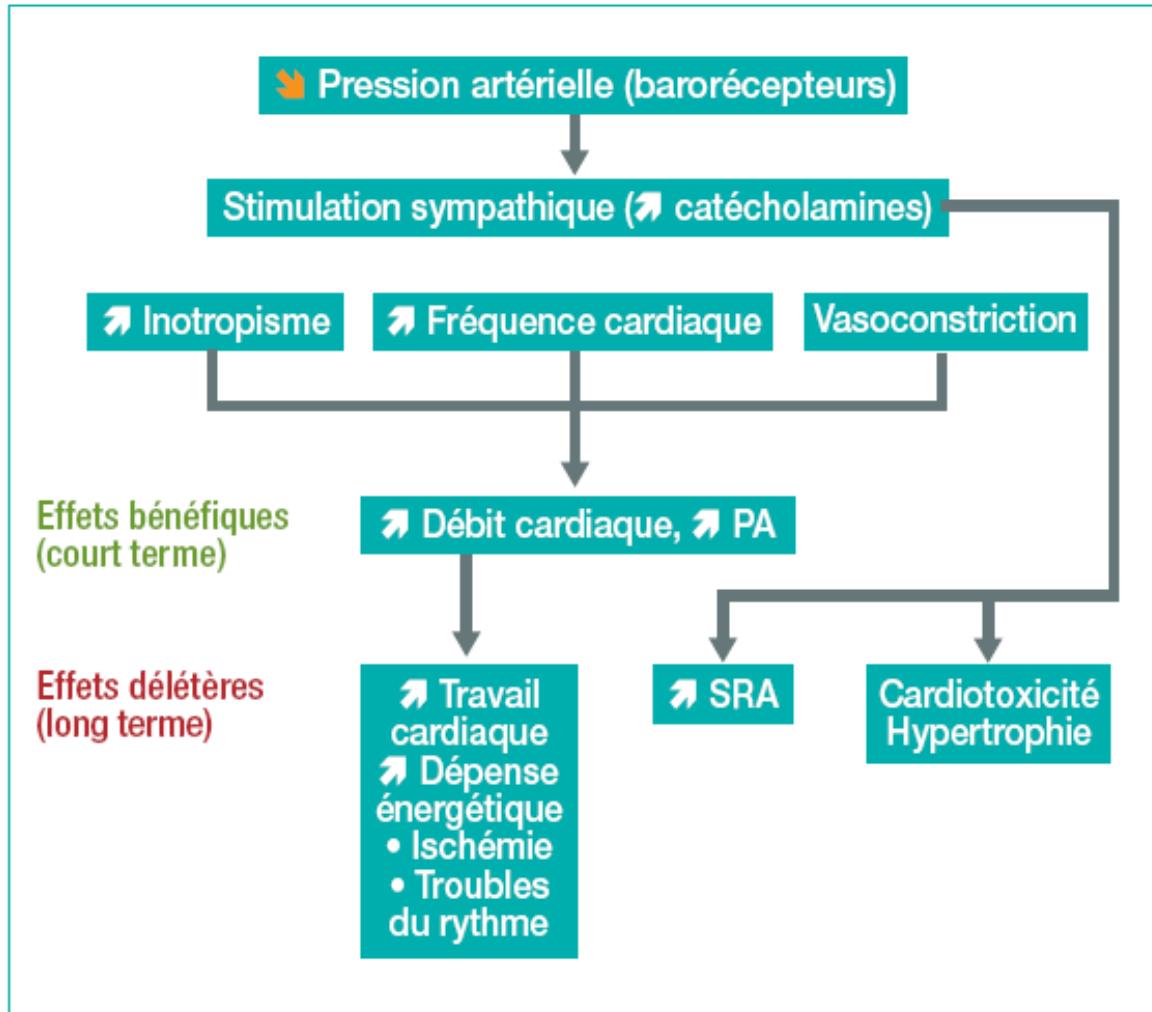


FIGURE 2 Activation du système sympathique dans l'insuffisance cardiaque.
PA : pression artérielle ; SRA : système rénine-angiotensine.

TABLEAU 1

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 ; ibradidine
- éventuellement envisager transplantation cardiaque

Conférence Consensus INAMI 2024

- Initier rapidement les 4 classes de médicaments différentes (IECA, β -bloquants, iSGLT2 et diurétiques) avec des doses plus faibles et une titration rapide.
- Les points d'attention spécifiques sont la tolérance, l'adaptation au profil du patient, les effets indésirables et la prévention du sous-traitement.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à FEVG réduite

■ Classe I
■ Classe IIa

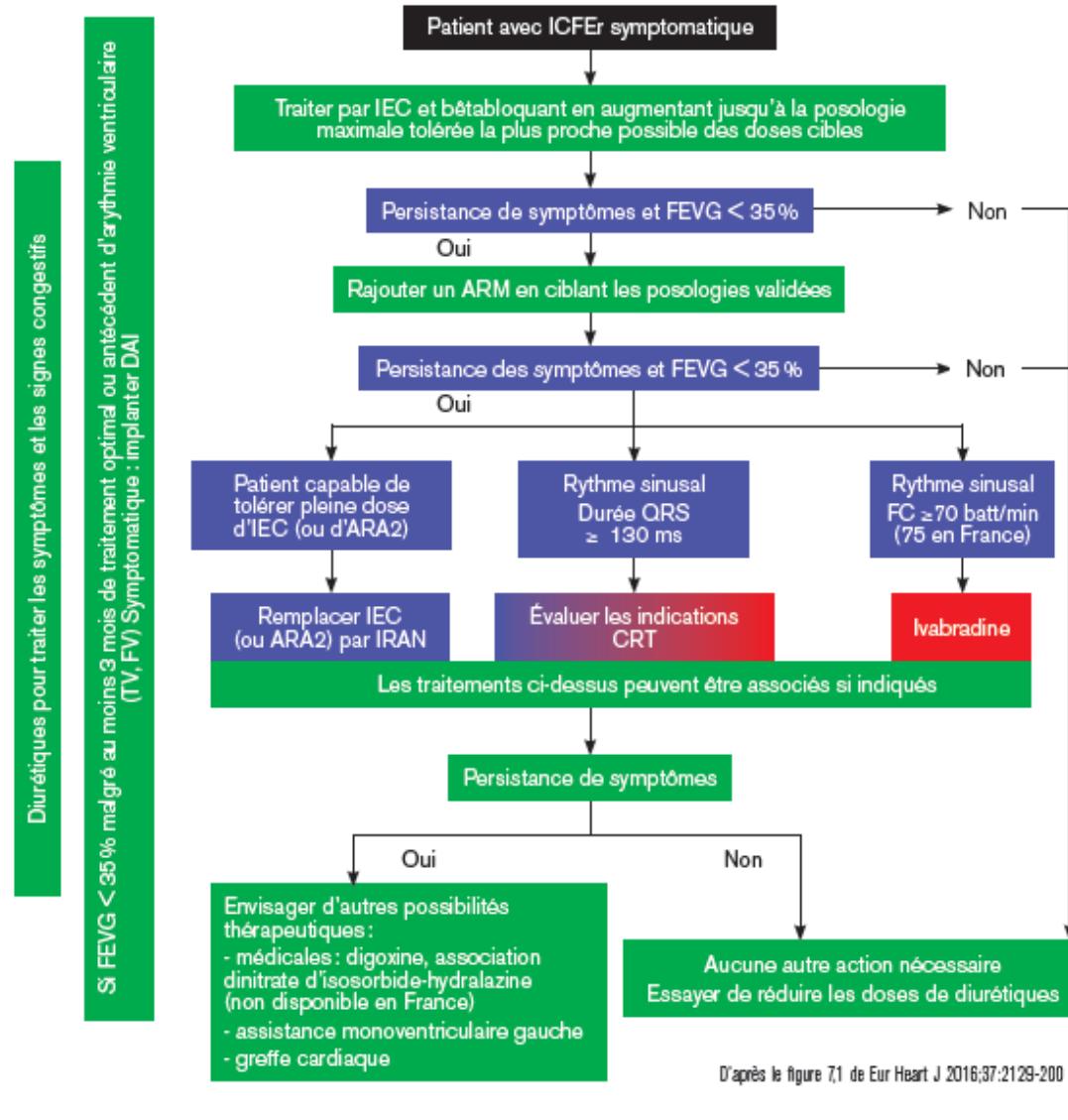


Figure. Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique à FEVG réduite. D'après la réf. 3. ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; CRT : cardio resynchronization therapy ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; FC : fréquence cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire 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+acubitn) ; TV : tachycardie ventriculaire.

D'après le figure 7.1 de Eur Heart J 2016;37:2129-200

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'aldostéron**e :
 - spironolactone (Aldactone^R), canrénon
 - 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).

