

Journal Club

Weekly Briefing

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

Rédaction scientifique Forum Médical Suisse

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Tenir compte des facteurs pronostiques

481 cas de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPc) ont été étudiés rétrospectivement: 367 concernaient des personnes VIH-négatives, dont 118 avec néoplasie hématologique, 103 avec transplantation d'organe, 56 avec tumeur solide et 87 avec maladie rhumatologique inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde > vascularite ANCA-positive > sarcoïdose). La mortalité la plus basse a été observée chez les personnes VIH-positives, la plus élevée chez celles avec PPc liées à des tumeurs solides (le biais est suggestif!), suivies par celles atteintes de maladies inflammatoires. Ces dernières, à leur tour, présentaient la plus grande sévérité clinique. Le principal facteur de risque de mauvais devenir était une corticothérapie chronique. Conclusion: dans ce contexte, il faut penser à la prophylaxie et, en cas de pneumonie sévère, traiter de manière précoce et préemptive!

Chest. 2024, doi.org/10.1016/j.chest.2024.01.015.
Rédigé le 15.1.24_HU

Personnes hospitalisées

De plus en plus complexes

Une grande étude de cohorte canadienne confirme notre impression: au cours des 15 dernières années, les personnes hospitalisées sont devenues plus complexes dans pratiquement toutes les dimensions évaluées – elles sont en moyenne plus âgées, ont plus de diagnostics et de médicaments, arrivent de plus en plus souvent en urgence et ont ≥ 1 problème médical aigu. Les causes cardiaques sont devenues plus rares, mais restent en tête, suivies des maladies pulmonaires. La proportion de personnes hospitalisées nécessitant des soins intensifs ou décédées a certes diminué, mais le taux de réhospitalisation et la mortalité après la sortie ont augmenté. Les répercussions de ces tendances sur la charge de travail, les tâches administratives et le burnout des médecins sont évidentes.

JAMA Intern Med. 2024,
doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.7410.
Rédigé le 15.1.24_HU

Vintage Corner

Exclusion élégante de varices œsophagiennes

En cas de cirrhose du foie, des varices œsophagiennes (VO) peuvent être exclues de manière élégante et non invasive en déterminant le rapport entre le nombre de plaquettes (n/mm^3) et le diamètre bipolaire de la rate (mm): 266 individus cirrhotiques ont été évalués par analyse de laboratoire, endoscopie et échographie. Globalement, la prévalence des VO était d'env. 60%. Une valeur seuil ≥ 909 pour le rapport nombre de plaquettes/taille de la rate avait une valeur prédictive négative de 100% (!). Du fait de l'excellente sensibilité, de telles valeurs permettent donc pratiquement d'exclure la présence de VO en cas de cirrhose du foie. Entre-temps, le test a été perfectionné (par ex. Fibroscan®). Toutefois, dans sa forme initiale, il est également pratique dans le quotidien clinique.

Gut. 2003, doi.org/10.1136/gut.52.8.1200.
Rédigé le 18.1.24_HU, sur suggestion du
Prof. Dr méd. Christoph Gubler, Zurich

CME

Angioœdème héréditaire

- L'angioœdème héréditaire est une maladie rare, à transmission autosomique dominante, dont la première manifestation survient souvent déjà dans l'enfance.
- Il est dû à un déficit en «C1 inhibiteur» (C1inh) – concentration trop faible (type I) ou fonction limitée (type II) –, ce qui a des répercussions physiopathologiques sur d'autres voies de signalisation (libération de bradykinine, activation du complément, cascade de coagulation).
- Le symptôme cardinal est un gonflement soudain du visage, des lèvres, de la gorge (œdème laryngé!), des mains, des pieds et

des organes génitaux. Un prurit et une urticaire font défaut, une éruption cutanée serpiginieuse est parfois présente («érythème marginé»). Dans environ la moitié des crises, il y a des douleurs abdominales.

- Les crises peuvent être déclenchées par un stress émotionnel, un effort physique, une infection, un traumatisme ou une intervention médicale. Elles durent de quelques heures à quelques jours.
- D'autres angioœdèmes bradykiniques (par ex. inhibiteurs de l'ECA) ou histaminiques (piqûre d'insecte, etc.) entrent en ligne de compte dans le diagnostic différentiel.
- «The key to making the correct diagnosis is simply considering it» (sic!) – une durée moyenne de près de dix ans s'écoule entre la première manifestation et la pose du diagnostic...

- En cas de suspicion, détermination du facteur du complément C4: un taux bas est suggestif du diagnostic. La quantification du C1inh permet de distinguer les types I et II.
- Le traitement aigu repose sur la substitution du C1inh manquant ou dysfonctionnel (par ex. Berinerit™) ou sur l'inhibition de la bradykinine. Une prophylaxie est recommandée avant les interventions médicales (dentaires ou endoscopiques), pouvant aussi faire appel aux stéroïdes anabolisants: les androgènes augmentent transitoirement les concentrations endogènes de C1inh et de C4. Ils ne sont toutefois pas vendus en Suisse en tant que produits pharmaceutiques.

N Engl J Med. 2024,
doi.org/10.1056/NEJMcp2307935.
Rédigé le 19.1.24_HU

Efficace et bien tolérée

Amphotéricine B orale

L'amphotéricine B (AmB) est l'antifongique le plus puissant. Son large spectre contre les champignons pathogènes couvre des espèces de *Candida*, cryptocoques, *Aspergillus* et *Mucorales*. Elle est aussi utilisée contre les leishmanies. Elle agit en formant des pores dans la membrane plasmique des champignons et est fongicide à fortes doses. Les résistances sont rares. Son administration n'est jusqu'à présent possible que par voie parentérale, impliquant des toxicités considérables comme des troubles pertinents de la fonction rénale et des électrolytes (hypokaliémie sévère). L'AmB liposomale a permis d'atténuer ces effets indésirables (EI).

Néanmoins, des efforts sont entrepris depuis longtemps pour élaborer une AmB orale. Il semble que l'on y soit parvenu grâce à la création d'une amphotéricine en nanocristaux lipidiques (ANL). Cette forme protège de l'acidité gastrique, permettant au principe actif d'atteindre l'intestin grêle sous forme inchangée. L'ANL y est internalisée par les macrophages, après quoi les nanocristaux se brisent. L'AmB est alors disponible à l'intérieur des cellules. L'aspect génial est que le reste du corps et surtout les reins n'entrent pas en contact avec l'AmB. La tolérance et la sécurité ont été évaluées dans une étude de phase 1. Une étude randomisée de phase 2 a montré l'efficacité de l'ANL orale chez des sujets VIH-positifs souffrant de méningite à cryptocoques: une dose de 6 × 300 mg/jour d'ANL pendant 2 semaines, puis 4 × 300 mg/jour pendant 4 semaines, a eu le même effet antifongique dans le liquide céphalo-rachidien (!) que l'AmB intraveineuse (i.v.) pendant 1 semaine. Le traitement par AmB orale et parentérale a été combiné avec de la flucytosine pendant respectivement 2 semaines et 1 semaine. Les traitements ont été complétés de manière standard par du fluconazole jusqu'à la fin de la 10^e semaine. Il n'y avait pas de différence d'effet clinique sur la survie à 18 mois. L'ANL était bien tolérée. La créatinine n'a pas augmenté avec l'AmB orale pendant 6 semaines, alors que c'était le cas pour 43% des sujets sous AmB i.v. après 1 semaine. L'anémie et l'hypokaliémie étaient significativement plus fréquentes avec l'AmB i.v.

Les preuves de l'efficacité de la forme nanocristalline orale d'AmB dans les infections fongiques, avec un profil d'EI nettement meilleur, semblent de plus en plus solides. Cette étude constitue une base encourageante pour étudier l'AmB orale dans d'autres infections fongiques.

Clin Infect Dis. 2023, doi.org/10.1093/cid/ciad440.
Rédigé le 16.1.24_MK

Fréquent et nocif



© vchalup / Adobe Stock

Le tabagisme passif concerne un tiers de la population mondiale, les enfants et les femmes étant les plus touchés.

Tabagisme passif

Il est estimé que le tabagisme passif, c.-à-d. involontaire, concerne environ un tiers de la population mondiale. Les enfants et les femmes sont particulièrement touchés. Comme les fumeuses et fumeurs, les personnes soumises au tabagisme passif sont exposées aux substances cancérogènes et ont un risque accru de développer de nombreuses maladies associées à la nicotine. Quelle est la probabilité d'apparition de telles maladies?

Une analyse de 7109 publications portant sur la période 1970–2022 a identifié 410 articles dans lesquels le risque relatif de développer neuf maladies associées à la nicotine chez les fumeuses et fumeurs passifs a été déterminé. La plupart étaient des études cas-témoins ou des études de cohorte prospectives. Les risques de maladies cardiovasculaires étaient les plus élevés et les mieux étayés, à savoir 8% pour une maladie coronarienne et 5% pour un accident vasculaire cérébral. De même, il existe des preuves convaincantes d'un risque accru, mais moins impressionnant, de 1% pour la survenue d'un diabète de type 2 ou d'un cancer du poumon. En raison du nombre moindre d'études de qualité, les preuves de l'association avec les maladies suivantes étaient moins évidentes et statistiquement non significatives: cancer du sein, bronchopneumopathie chronique obstructive, bronchite et pneumonie, asthme et otite moyenne.

Même si ces chiffres semblent faibles à première vue, leur ampleur est d'une immense importance quantitative. À l'échelle mondiale, les maladies cardiovasculaires comptent parmi les causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité accrues. De faibles expositions au tabagisme passif suffiraient déjà à favoriser une maladie coronarienne. Le cancer du poumon et le diabète de type 2 figurent tous deux parmi les dix causes de décès les plus fréquentes. En 2019, il a été estimé qu'environ 1,3 million de décès étaient imputables au tabagisme passif. L'étude souligne une fois de plus que la politique, le corps médical et les campagnes de prévention sont appelés à faire avancer la réduction de la consommation de tabac dans les régions où elle est très forte, afin de protéger les «innocents».

Nat Med. 2024, doi.org/10.1038/s41591-023-02743-4.
Rédigé le 16.1.24_MK