

# Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

## Pertinents pour la pratique

### Fractures vertébrales après l'arrêt du dénosumab

Le dénosumab (Prolia®) est un anticorps monoclonal humain qui inhibe une cytokine produite par les ostéoblastes appelée RANKL et agit comme une ostéoprotégérine artificielle. Les ostéoclastes sont ainsi inhibés et le médicament réduit le risque de fractures chez l'homme et la femme. A présent, comme pour les bisphosphonates, une durée initiale de traitement de 3–5 ans est recommandée. Toutefois, contrairement aux bisphosphonates, il se produit une activation considérable du remodelage osseux en cas d'arrêt du dénosumab. Des chercheurs du CHUV de Lausanne ont rapporté le cas de neuf patientes victimes de plusieurs fractures vertébrales spontanées 9–16 mois après l'arrêt du dénosumab. Des études supplémentaires sont impérativement nécessaires afin de déterminer les processus physiopathologiques impliqués et la signification clinique de ce résultat; des informations relatives aux facteurs de risque individuels favorisant ce «rebond» sont également requises. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):354–8.

### De meilleurs traitements après fracture du col du fémur?

La fracture du col du fémur constitue un facteur de risque majeur et significatif d'être victime de fractures dites «de fragilité». Après une telle fracture, de nombreux établissements proposent donc un service de «fracture liaison» qui assure qu'une identification exhaustive des comorbidités (entre autres facteurs de chute), une alimentation adéquate (vitamine D, calcium, protéines), une mobilisation avec mise en charge la plus précoce possible, et un traitement ostéoporotique soient évalués et mis en œuvre (voir aussi «Zoom sur...»). La survenue de nouvelles fractures peut être réduite d'environ 30% grâce aux bisphosphonates (l'acide zolétronique étant le mieux testé). Dans une étude prospective, 224 patients ont été randomisés en 1:1 dans deux groupes de traitement au cours des 2 semaines ayant suivi une opération de fracture du col du fémur: 20 µg de téraparatide par voie sous-cutanée par jour ou 35 mg de risédronate par semaine. Après

6,5 ans, le groupe sous téraparatide présentait une densité osseuse significativement accrue au niveau du rachis lombaire et du col du fémur (+1,1% vs +6,5%) ainsi que de meilleurs résultats aux tests de la mobilité (avant tout pour le test «timed-up-and-go»). Dans le groupe sous téraparatide, deux nouvelles fractures sont survenues, contre sept dans le groupe sous risédronate (essai trop restreint pour être significatif). Les hyperuricémies et les épisodes d'hypercalcémie étaient plus fréquents sous téraparatide. Si une supériorité significative de l'effet sur les refractures se confirme vraiment après cette étude encourageante, cela pourrait être le début d'une nouvelle ère pour les principes thérapeutiques anabolisants tels que le téraparatide.

*J Bone Miner Res.* 2017;32:1040–51.

## Zoom sur ... les fractures du col du fémur

- A l'échelle mondiale, env. 1,3 million de cas/an.
- On estime qu'en 2025 et en 2050, le nombre annuel de cas sera respectivement de 2,6 millions et 4,5 millions.
- Après une première fracture du col du fémur, le risque d'être victime d'autres fractures dites «de fragilité» est multiplié par 4 à 8.
- En raison de différents facteurs, la mortalité double au cours de la première année suivant la fracture; elle reste significativement accrue jusqu'à env. 10 ans après.
- La masse osseuse baisse aussi rapidement au niveau de la hanche controlatérale.
- La mobilisation avec mise en charge la plus précoce possible et une bonne alimentation (protéines) sont capitales.
- Un traitement anti-ostéoporotique spécifique initié rapidement après la fracture est efficace, mais est mis en œuvre trop rarement.

*N Engl J Med.* 2007;357:1799–809.

### Le divorce passé sous silence: conséquences à long terme pour les enfants

Il existe une série d'observations selon lesquelles les enfants dont les parents ont divorcé présentent une morbidité psychosomatique accrue au cours de leur vie adulte. Il est toutefois probable que ce ne soit pas le divorce en lui-même qui soit décisif, mais plutôt la façon dont les parents divorcés se comportent l'un envers l'autre. Des volontaires âgés de 18 à 55 ans ont été exposés de façon expérimentale à un agent pathogène du rhume, à savoir à un rhinovirus (RV39). Les volontaires dont les parents n'étaient plus en contact et ne parlaient plus ensemble pendant l'enfance (c.-à-d. des dé-

cennies auparavant!) présentaient une probabilité significativement plus élevée de tomber malades. A l'inverse, les sujets dont les parents avaient gardé contact ne présentaient pas de différences par rapport au groupe contrôle composé de sujets dont les parents n'étaient pas séparés [1]. Une séparation totale (communicationnelle et physique) des parents pourrait dès lors provoquer un stress au long cours. Il a été montré il y a déjà de nombreuses années que celui-ci augmentait significativement la susceptibilité aux maladies en cas d'exposition contrôlée à cinq rhinovirus différents [2].

1 *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114:6515–20.

2 *N Engl J Med.* 1991;325:606–12.

## Nouveautés dans le domaine de la biologie

### Quelle est la capacité d'un seul néphron humain?

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein, composée du glomérule et du système tubulaire qui le suit. Peut-on mesurer chez l'homme la capacité de filtration d'un seul néphron? Chez les donneurs de rein vivants, on procède à la détermination exacte du débit de filtration glomérulaire (DFG) des deux reins, les néphrons sont comptés via une biopsie rénale (par morphométrie) et le volume tissulaire global du cortex rénal est déterminé par tomodensitométrie. Ainsi, chez ces donneurs âgés d'en moyenne 44 ans et présentant un DFG de 115 ml/min, on a recensé 860 000 néphrons par rein, avec une grande dispersion de ±370 000. Le DFG d'un seul néphron a été calculé à 80 nl/min. Cette valeur augmentait avec la

progression de la glomérulosclérose et de l'athérosclérose dans les reins, signe indirect de l'augmentation du travail et des capacités de filtration et de transport des néphrons survivants en cas de lésion rénale chronique croissante et donc du maintien durable et constant de la fonction rénale globale. Il est intéressant de noter que l'âge jusqu'à 70 ans et le sexe n'avaient ici aucune influence. Une prédisposition familiale pour les maladies rénales était associée à un DFG accru de chaque néphron chez les donneurs, ce qui est probablement la conséquence d'une prédisposition génétique au vieillissement accéléré des reins.

*N Engl J Med.* 2017;376:2349–57.

### Toujours dignes d'être lus

#### Une assurance-vie contre l'hyperkaliémie

Dans des études menées chez des patients anéphriques (donc n'ayant vraisemblablement pas de sécrétion de rénine), il est apparu que dans les jours ayant suivi la dialyse, le taux d'aldostérone a augmenté malgré la prise de poids et de volume (qui laisse présager une chute). Les auteurs ont trouvé une corrélation hautement significative avec la hausse du taux de potassium sérique. Chez trois patients dialysés, la hausse du taux de potassium a été prévenue dans l'intervalle entre deux dialyses, suite à quoi le taux d'aldostérone a chuté jusqu'à des valeurs très faibles voire non mesurables. Le potassium, la rénine/angiotensine II et l'adrénocorticotrophine sont les principaux déterminants de l'activité de l'aldostérone sur le plan clinique. Le potassium est le plus puissant de ces stimuli: En cas de potassium plasmatique de 3,5 mmol/l, l'aldostérone n'est plus ou moins mesurable (en cas de normovolémie) et grimpe ensuite de manière très abrupte (doublement de la concentration d'aldostérone pour env. 0,5 mmol/l de hausse du potassium).

*J Clin Invest.* 1971;50:1585–95.

### Cela nous a réjouis

#### Prévention des abus

Au cours de cette année ainsi que l'année dernière, différents opiacés censés réduire la probabilité d'une dépendance et d'une administration parentérale («abuse-deterrent») ont été autorisés par la FDA, du moins provisoirement. Ces préparations emploient différentes astuces, telles que des solutions de gel, des particules microsphériques et des polymères, qui compliquent énormément la dissolution et l'injection. Une liste intéressante des dernières préparations se trouve dans la référence bibliographique indiquée.

*N Engl J Med.* 2017;376:2103–5.

### Cela nous a moins réjouis

#### Fentanyl illégal

Le fentanyl est un opiacé fréquemment utilisé. Il franchit rapidement la barrière hémato-encéphalique et se lie aux récepteurs des opiacés, ce qui entraîne notamment la sécrétion de dopamine suivie d'une euphorie intense. La dose létale est de 2 mg. Des chimistes exerçant dans l'illégalité en Chine ont procédé à des modifications du fentanyl. Certains de ces analogues sont beaucoup plus puissants que le fentanyl original, par ex. le carfentanyl. Ces produits sont proposés comme produits chimiques pour la recherche et illégalement, pour l'instant essentiellement aux Etats-Unis et au Canada, avec des conséquences désastreuses, parfois mortelles.

*Science.* 2017;355:1364–6.

### Plume suisse

#### La plus ancienne prothèse?

Dans une tombe d'une nécropole située à l'ouest de Louxor, en Egypte, les chercheurs du Département de sciences de l'Antiquité de l'université de Bâle travaillant avec le Docteur A. Gnirs-Loprieno et le Professeur S. Bickel ont découvert une prothèse du gros orteil en bois et l'ont analysé au moyen de méthodes d'imagerie sophistiquées. La prothèse visuellement très jolie (fig. 1) a environ 3000 ans et a été trouvée au pied d'une momie de femme. La mobilité de la prothèse permettait certainement de marcher très librement. La qualité de fabrication laisse supposer que la prothèse a vu le jour après une longue phase de développement. Mais quand a donc commencé la prothétique moderne?

<https://www.unibas.ch/de/Aktuell/News/Uni-Research/Ein-Frauenzeh-aus-Holz-Basler-Aegyptologen-erforschen-3000-jaehrige-Prothese.html>.



**Figure 1:** Prothèse du doigt d'une femme enterrée de la nécropole thébaine TT95 du début du premier millénaire av. J.-C. (Photo: Matjaž Kačičnik. Reproduction avec l'aimable autorisation de l'Université de Bâle, Suisse).