

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Pertinent pour la pratique

Quelle quantité de vitamine D₃ pour l'os?

La tendance à administrer des doses journalières de vitamine D₃ toujours plus importantes pour la prévention de la lyse osseuse liée à l'âge et pour le traitement de l'ostéoporose est à la hausse. Le «Institute of Medicine» (aujourd'hui: «National Academy of Medicine» [NAM]) des Etats-Unis, réalisant des analyses et posant des jugements le plus souvent lucides, a fixé la dose maximale journalière de vitamine D₃ à 600 UI pour les moins de 70 ans et à 800 UI pour les plus de 70 ans. La principale raison en est la limitation du risque de développer des lithiases rénales sous administration de calcium et de vitamine D₃ [1]. Mais des doses plus élevées de vitamine D₃ ne seraient-elles pas bénéfiques pour la santé de l'os?

En tout, 257 volontaires en situation de surpoids (IMC d'env. 30 kg/m²), âgés de 71 ans en moyenne, ont fait l'objet d'une étude prospective sur une durée d'un an dans le but d'analyser la densité minérale osseuse et le remodelage osseux [2]. Tous les participants à l'étude ont reçu une dose journalière de 1000 mg de calcium élémentaire accompagnés soit de 600 UI de vitamine D₃, soit de 3750 UI de vitamine D₃ (par voie orale). La dose plus élevée a entraîné une plus forte hausse de la 25(OH)D ainsi que de la 1,25(OH)₂D bioactive. Toutefois, il n'existait aucune différence entre la dose «normale» et la dose élevée en ce qui concerne la baisse d'env. 20% du taux de parathormone (PTH), de l'ostéocalcine et du télépeptide C terminal («crosslaps»), et également par rapport à la hausse significative du pourcentage de la densité osseuse dans le rachis lombaire et la hanche (densité osseuse du col du fémur sans altération significative dans les deux bras d'étude). Le taux d'effets indésirables était également similaire dans les deux groupes. Bien que, dans l'analyse des répercussions des doses normales et élevées, le test définitif devrait concerner la fréquence des fractures, il semblerait selon cette étude qu'il ne soit plus indiqué, du point de vue ostéologique, d'ordonner des prescriptions plus élevées que les doses de vitamine D recommandées, mentionnées ci-dessus.

1 <https://nam.edu/>

2 *J Bone Miner Res.* 2017;32:1486–95. (rédigé le 27.7.2017)

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Mieux traiter les kystes rénaux grâce au Mamba vert?

Les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante montrent de multiples kystes au niveau des deux reins, présentant une rapidité de croissance kystique différente et une progression vers l'insuffisance rénale terminale. Les patients adultes dont le volume rénal est supérieur à 750 ml, dont le DFGe est supérieur à >30 ml/min/1,73 m² et chez qui la progression est rapide (augmentation de volume, chute du DFGe) peuvent aujourd'hui être traités par des antagonistes des récepteurs de la vasopressine (tolvaptan en Suisse). L'hépat-

été trouvé dans le venin du Mamba vert. Chez un modèle murin, la croissance kystique a été très significativement inhibée avec une durée de traitement d'env. 3 mois, sans survenue d'une tachyphylaxie ou d'effets indésirables pertinents. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2017;114:7154–9. (rédigé le 28.7.2017)

Toujours digne d'être lu

Trop de cuivre, trop peu de céruloplasmine

La maladie de Wilson est une maladie génétique de surcharge en cuivre qui survient en raison d'une mutation du gène ATP7B. La protéine de Wilson (encodée par ce même gène) est une protéine de transport du cuivre de type ATPase qui pompe le cuivre en dehors des cellules et protège ainsi ces dernières contre la toxicité du cuivre. Il existe des tests génétiques permettant de détecter des mutations de cette enzyme, induites dans le cadre de la maladie de Wilson.

En cas d'activité réduite de cette ATPase, la protéine liant le cuivre (céruloplasmine) ne peut pas être suffisamment chargée de cuivre. La céruloplasmine ne fixant pas le cuivre (également appelée apocéruloplasmine) est alors rapidement dégradée, ce qui constitue la base du dépôt de la maladie de Wilson (faible taux de céruloplasmine). L'excrétion biliaire du cuivre est ensuite inhibée, ce qui entraîne une accumulation de cuivre dans le foie. En 1967, Holtzmann et al. ont rapporté que chez deux patients atteints de la maladie de Wilson, la céruloplasmine était synthétisée comme à la normale. Ainsi fut alors posée la pierre angulaire quant à la compréhension du fait que le problème physiopathologique de la maladie de Wilson ne résidait pas dans les altérations quantitatives ou fonctionnelles de la céruloplasmine, mais – comme nous le savons aujourd'hui – dans une perte d'incorporation du cuivre dans la céruloplasmine normale.

J Clin Invest. 1967;46:993–1002. (rédigé le 4.8.2017)

Zoom sur ...

la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

- Dégénérescence progressive des motoneurons supérieurs et inférieurs.
- La maladie augmente avec l'âge, le risque d'en être atteint est de 1:400 en Europe.
- Sur le plan clinique, l'amplification des réflexes proprioceptifs combinée à une faiblesse musculaire puis atrophie musculaire et fasciculations sont des signes indicateurs.
- 80% des cas se présentent initialement avec une faiblesse unilatérale des membres (le plus souvent un bras), 20% avec des symptômes bulbaires (dysarthrie et dysphagie).
- Les muscles oculaires et les sphincters ne sont généralement touchés qu'à un stade tardif.
- Une démence fronto-temporale (auparavant appelée maladie de Pick) survient dans 15 à 50% des cas au cours de la maladie.
- Les syndromes «SLA plus» désignent des formes qui s'accompagnent de dysfonctionnements autonomes, de symptômes extrapyramidaux ou de troubles sensoriels.
- Il existe des formes familiales et sporadiques; de nombreux «gènes SLA» différents sont connus.
- Il n'existe toujours pas de réel traitement efficace.
- Le riluzole (Rilutec®, a pour effet de freiner l'activité motoneuronale excessive) et l'édavarone (Radicava®, antioxydant, pas autorisé en Suisse) ont montré un effet modeste sur l'espérance de vie.

N Engl J Med. 2017;377:162–72. (rédigé le 26.7.2017)

toxicité de ces médicaments constitue toutefois un inconvénient à prendre au sérieux.

La baisse du messenger secondaire AMPc via l'inhibition du récepteur épithélial (rénal) de la vasopressine (V2R) est un principe essentiel pour ralentir la croissance kystique. Un peptide inhibant ce V2R de façon hautement spécifique dans des concentrations seulement nanomolaires a

Cela nous a réjouis

Plus de précision en oncologie

Le MSK (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-IMPACT est une plateforme de séquençage grâce à laquelle il est actuellement possible d'analyser 410 (!) gènes associés aux tumeurs en ce qui concerne les mutations codant les protéines, les altérations du nombre de copies ADN, les mutations dans les promoteurs des gènes et les réarrangements structurels. Parallèlement au tissu tumoral, une analyse génomique des cellules sanguines est réalisée afin de prouver la spécificité des mutations tumorales. Des tissus tumoraux issus de plus de 10 000 patients ont ainsi fait l'objet d'une analyse prospective puis ont été mis en corrélation avec des données pathologiques et anatomiques. Des mutations cliniquement pertinentes (notamment sur le plan thérapeutique) ont ainsi été trouvées et ce, en un grand nombre. Les données sont désormais en libre accès (encore une raison de se réjouir). Pour les personnes intéressées, l'adresse du site est la suivante: <http://oncokb.org/#/>. Le fait que 11% des patients analysés aient pu être inclus dans une étude clinique, stratifiés en fonction de leur analyse génomique, constitue une grande avancée vers davantage de précision dans le domaine de l'oncologie.

Nat Med. 2017;23:703-13.
(rédigé le 23.7.2017)

Cela nous a moins réjouis

Revers pour la guérison du SIDA

De grands espoirs étaient et sont placés dans la capacité du traitement antirétroviral (TAR) notamment pour éliminer totalement le réservoir de virus de l'immunodéficience humaine dans les lymphocytes T et ce, pour ainsi guérir définitivement l'infection au VIH. Les rapports des congrès de ces deux dernières années étaient pleins d'optimisme quant à l'idée de pouvoir bientôt atteindre cet objectif. Il a désormais été montré que non seulement les lymphocytes T constituent un réservoir de VIH, mais que les virus de l'immunodéficience humaine peuvent aussi persister dans les macrophages et y proliférer. Le TAR peut également bloquer avec une grande efficacité la réplication des virus de l'immunodéficience humaine dans les macrophages tissulaires. Après l'arrêt du TAR, on observe chez env. un tiers des patients traités (dans notre cas des souris humanisées sans cellules T!) un rapide retour des virus de l'immunodéficience virulents et infectieux. Ce phéno-

mène est compatible avec un réservoir viral persistant dans les macrophages tissulaires. La voie vers une guérison durable du SIDA sur le plan thérapeutique doit donc faire un détour par la recherche de possibilités de s'attaquer à ces réservoirs de macrophages.

Nat Med. 2017;23:638-43.
(rédigé le 23.7.2017)

Pour les médecins hospitaliers

ATHOS: pas de monastère grec ici

Le choc de vasodilatation (ou choc distributif) survient le plus souvent dans le cadre d'un sepsis, d'une réaction inflammatoire systémique non infectieuse (par ex. pancréatite), et plus rarement en raison d'une cause neurogène (traumatisme du SNC) ou endocrinienne (myxoedème). Sur le plan hémodynamique, cette forme de choc se caractérise par une résistance artérielle périphérique réduite, par un débit cardiaque le plus souvent élevé («high-output») et une saturation veineuse mixte en oxygène inférieure à 65%. La substitution volémique par voie intraveineuse, complétée au besoin par des catécholamines (substances de premier choix avec la noradrénaline), constitue le principal pilier thérapeutique pour le contrôle de la pression artérielle. En cas d'éventuelle résistance à ces mesures, il est possible d'essayer les glucocorticoïdes et l'arginine-vasopressine.

Les chercheurs de l'étude ATHOS 3 («angiotensin II for the treatment of high-output shock») se sont fixés comme objectif primaire, pour les patient en état de choc malgré une substitution volémique par voie intraveineuse et l'ajout de catécholamines, d'augmenter la pression artérielle bien au-dessus du placebo en l'espace de 3 heures, sans adaptation de la dose de catécholamines, grâce à l'angiotensine II. Après le thromboxane, l'angiotensine II est



Le monastère de Simonos Petras, situé sur la péninsule Athos, Grèce (© Anyaivanova | Dreamstime.com).

un des vasoconstricteurs les plus puissants grâce à l'attaque des cellules musculaires lisses vasculaires. De plus, elle stimule aussi la réabsorption rénale du sodium (de façon directe dans le tubule proximal; avant tout via l'activation de l'aldostérone dans le tube collecteur). Par rapport au placebo, l'angiotensine II a augmenté rapidement et de manière significative la pression moyenne, mais sans augmentation des effets indésirables (env. +13 vs +3 mm Hg). Cela a aussi conduit à une réduction plus rapide de la dose de catécholamines, tandis que la mortalité à 28 jours (influencée par bien d'autres facteurs) n'a pas été significativement abaissée. Dans l'ensemble, il s'agit toutefois assurément d'une étape positive en cas de choc de vasodilatation résistant aux catécholamines.

N Engl J Med 2017;377:419-30.
(rédigé le 4.8.2017)

Plume Suisse

Artérite à cellules géantes: cesser plus rapidement ou bientôt complètement la prednisonne?

L'interleukine 6 est une protéine inflammatoire essentielle, responsable du taux de synthèse de la protéine C réactive (CRP) au niveau du foie. Le groupe rhumatologie/immunologie de l'hôpital universitaire de Berne, en première ligne dans la recherche, a montré (entre autres dans notre revue sœur *Swiss Medical Weekly*) que le tocilizumab (Actemra®), une substance inhibitrice du récepteur de l'interleukine 6, s'avère très efficace pour l'induction et le maintien d'une rémission de l'artérite à cellules géantes (artère temporale) [1, 2]. Ces résultats ont désormais été confirmés par une étude financée par le fabricant [3]; d'après celle-ci, le tocilizumab (162 mg par voie sous-cutanée toutes les semaines ou toutes les 2 semaines, contrôlé contre placebo) provoque des rémissions sans corticoïdes significativement plus élevées après 1 an; c'est également d'après cette même étude que la dose globale de prednisonne serait significativement réduite (1,86 g vs 3,3 g). Un patient du groupe tocilizumab avec dosage toutes les 2 semaines a souffert néanmoins d'une neuropathie optique systémique. Les coûts de ce traitement (en supposant un dosage toutes les semaines) s'élèvent à 2000 CHF par mois; les résultats à long terme (plus d'1 an) demeurent encore inconnus.

1 *Swiss Med Weekly.* 2011;141:w13156.

2 *Lancet.* 2016;387:1921-7.

3 *N Engl J Med.* 2017;377:317-28.

(rédigé le 4.8.2017)