

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Pertinents pour la pratique

Progrès dans le traitement de l'ostéoporose

Le romosozumab est un représentant des anticorps monoclonaux qui se lie à la sclérostine, favorisant ainsi la formation osseuse tout en inhibant la résorption osseuse (voir figures explicatives 1A et 1B relatives au mécanisme d'action complexe). Le romosozumab pris pendant 12 mois (210 mg par mois par voie sous-cutanée) suivi du dénosumab ou de l'alendronate a réduit significativement le risque de fracture (avant tout les fractures vertébrales) chez les femmes post-ménopausées atteintes d'ostéoporose et victimes d'une fracture de fragilité. L'effet sur les fractures vertébrales s'est manifesté plus rapidement (12–24 mois) que sur les fractures non vertébrales (24–48 mois [1, 2]). Une autre étude a comparé le romosozumab au téraparatide chez les femmes post-ménopausées qui, sous bisphosphonates, ont été victimes d'autres fractures ostéoporotiques, et a montré des avantages pour le romosozumab en termes de hausse de la densité minérale osseuse au niveau du col du fémur [3]. En outre, nous avons appris que le romosozumab favorisait plus intensivement la solidité osseuse (mesurée à l'aide de la «finite element analysis» basée sur la TDM) dans la colonne vertébrale et dans le col du fémur que le téraparatide [4]. Les effets indésirables du romosozumab incluent les inflammations au site d'injection, la rhinite et rarement les anticorps bloquants (<1%), mais il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la morbidité/mortalité. Rarement, des ostéonécroses de la mâchoire et des fractures atypiques du fémur ont été observées dans les groupes sous romosozumab. Les résultats de l'étude sont pour le moment uniquement variables pour les femmes post-ménopausées.

1 *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

doi: 10.1056/NEJMoa1607948.

2 *N Engl J Med* 2017;377:1417–27.

doi: 10.1056/NEJMoa1708322.

3 *Lancet*. 2017;390(10102):1585–94.

doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6.

4 *J Bone Miner Res*. 2017;32(9):1956–62.

doi: 10.1002/jbmr.3176.

Rédigé le 20.10.17, sur indication du Professeur C. Meier (Bâle).

Certes, ce ne sont pas des arguments contre la vaccination antigrippale ...

Il est bien connu que la protection conférée par la vaccination contre la grippe fluctue (entre 10 et 90%) d'année en année. Malheureusement, entre 2004 et 2016, la protection était pour l'essentiel toujours inférieure à seulement 60%.

La vaccination a pour objectif d'induire des anticorps qui se lient à l'hémagglutinine des virus de la grippe et d'empêcher ainsi la fixation de l'hémagglutinine au récepteur cellulaire de la cellule-hôte. Etant donné que l'hémagglutinine présente un taux très élevé de mutations, le vaccin idéal doit chaque année être conçu sur mesure; jusqu'à présent, nous sommes sans doute tous partis du principe qu'en cas d'échec de la vaccination, le choix de la séquence n'était pas optimal ou que les vi-

Ces constats majeurs et d'autres encore devront dès que possible être pris en compte pour le développement de meilleures souches vaccinales!

Science. 2017;357(6357):1222–3.

doi: 10.1126/science.357.6357.1222.

Rédigé le 27.10.17.

Pour les médecins hospitaliers

Cela se passe mieux en position allongée chez les primipares

D'après l'étude randomisée et contrôlée BUMPES (3093 femmes enceintes, âge >16 ans), il est préférable que les femmes primipares avec anesthésie péridurale s'allongent (par rapport à la position verticale assise) lors du stade 2 du travail. Le stade 2 correspond à l'intervalle entre le moment où le col est à dilatation complète (10 cm) et l'expulsion du nouveau-né. La position allongée est associée à un nombre significativement plus élevé d'accouchements spontanés par voie basse, sans conséquences négatives à court et à long terme pour l'enfant et la mère.

BMJ 2017;359:j4471.

doi.org/10.1136/bmj.j4471.

Rédigé le 21.10.17.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Induction de cellules souches transgéniques: une avancée majeure

Un garçon de 7 ans souffre d'une forme sévère (jonctionnelle) d'épidermolyse bulleuse. Cette maladie résulte de la mutation d'un gène de la laminine (essentielle pour l'intégrité des membranes basales) et était jusqu'à présent considérée comme incurable, la plupart des patients n'atteignant pas l'adolescence. La qualité de vie est massivement limitée par les lésions cutanées et muqueuses chroniques et par le développement de carcinomes épidermoïdes. Le garçon a été traité de la manière suivante dans un centre allemand de traitement des brûlés: une culture primaire de kératinocytes a été réalisée in vitro à partir d'une biopsie cutanée de la région inguinale pas touchée à ce moment-là, puis cette culture a été infectée par un rétrovirus (ML-RV), qui contient le gène de la la-

Zoom sur ... l'élévation de la ferritine

- Une élévation de la ferritine s'observe le plus souvent dans le cadre d'une réaction de phase aiguë (infection, maladie inflammatoire), d'une consommation excessive d'alcool, d'une hépatopathie, d'une insuffisance rénale et de néoplasies.
- Une saturation de la transferrine normale chez un patient à jeun exclut une surcharge en fer et indique une hyperferritinémie réactive (voir ci-dessus).
- Les élévations inexplicables de la ferritine >1000 µg/l doivent faire l'objet d'investigations supplémentaires par un spécialiste.
- En cas de valeurs de ferritine et de saturation de la transferrine élevées (>45%), une hémochromatose est probable et devrait conduire à un examen génétique (rechercher initialement des mutations du gène HFE).

BMJ 2015;351:h3692.

doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3692>.

Rédigé le 21.10.17.

rus continuent à muter durant une épidémie. Il existe toutefois encore d'autres raisons récemment découvertes:

- Les souches vaccinales peuvent continuer à muter durant leur passage dans les œufs utilisés comme milieu de culture et ainsi déclencher une réponse immunitaire qui n'est pas capable de neutraliser les souches grippales responsables de l'infection;
- La première infection par le virus de la grippe durant l'enfance détermine également la sensibilité ultérieure à la maladie et l'efficacité des vaccins;
- La réponse à la vaccination semble être influencée, ou plus précisément atténuée, par la fréquence des vaccinations individuelles.

minine correct. Ensuite, des greffons de kératinocytes ont été produits sur un support de fibrine ou sur un support plastique et ils ont été implantés au niveau de diverses zones cutanées touchées. Après une hospitalisation d'env. 5 mois, le garçon a pu quitter l'hôpital avec une régénération de l'épiderme de 80% de la surface corporelle; les examens de suivi réalisés jusqu'à 21 mois après la première transplantation ont révélé une absence de

bulles, une bonne jonction épidermo-dermique et une résistance au stress mécanique. L'analyse génétique ultérieure a montré que des cellules souches cutanées transgéniques (contenant le gène transplanté) s'étaient formées, avec la capacité de régénérer l'intégrité de l'épiderme. Cette méthode pourrait servir d'exemple pour d'autres formes combinées de thérapie génique et cellulaire ex vivo dans le but d'induire la réparation ou la régénéra-

tion de tissus avec des cellules souches transgéniques.

Nature. 2017;551(7680):327–32.

doi:10.1038/nature24487.

Rédigé le 24.11.17, sur indication du PD Dr Daniel Waldvogel (Lucerne).

Biopsie liquide – une signification nouvelle

Dans le domaine de la cytopathologie, le prélèvement de cellules obtenues par frottis (par ex. col de l'utérus) en milieu liquide a amélioré la qualité des cellules à analyser (par rapport au frottis classique avec fixation au cabinet). Cette «biopsie liquide» acquiert désormais une signification nouvelle: en analysant l'ADN tumoral circulant, les chercheurs tentent d'obtenir un meilleur diagnostic précoce dans l'espoir d'améliorer le pronostic.

Dans le cas spécifique des carcinomes nasopharyngés associés au virus d'Epstein-Barr (EBV), des chercheurs chinois ont recherché l'ADN de l'EBV dans le sang périphérique de 20 000 hommes. Dans cette grande cohorte, ils sont parvenus à dépister avec fiabilité des stades précoces de carcinomes nasopharyngés. Le pronostic a ainsi pu être amélioré, mais une cohorte historique a été utilisée pour la comparaison. Ce travail représente une «preuve de principe» des conséquences cliniques de cette nouvelle technologie. Nous attendons avec impatience de découvrir comment elle sera utilisée dans d'autres formes de tumeurs, notamment aussi dans le dépistage précoce d'éventuelles récurrences (suivi oncologique).

N Engl J Med 2017; 377:513–22.

doi:10.1056/NEJMoa1701717.

Rédigé le 27.10.17.

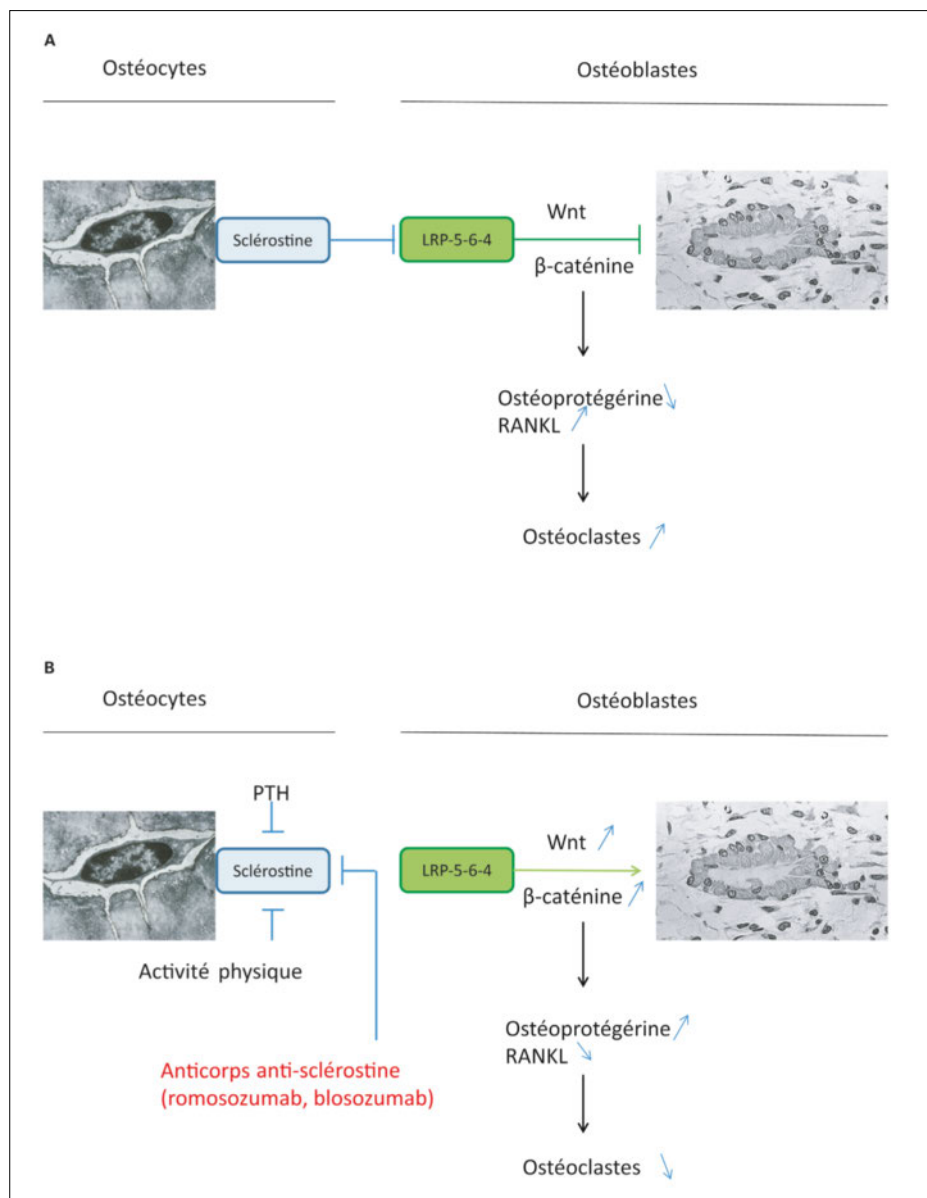


Figure 1: Effets de la sclérostine (A) et de son inhibition sur le métabolisme osseux (B).

La sclérostine est une protéine synthétisée par les ostéocytes, qui inhibe la voie métabolique anabolisante via la cascade de signalisation complexe LRP/Wnt/β-caténine. Il en résulte une inhibition de l'activité des ostéoblastes et, via une chute de l'ostéoprotégérine (récepteur soluble du RANKL), une stimulation de l'activité des ostéoclastes, ce qui favorise la résorption osseuse (A). Il est quelque peu compliqué de comprendre l'action des anticorps anti-sclérostine (et de la parathormone, ainsi que de l'effort physique), car il faut toujours penser à l'effet de la double inhibition (en termes mathématiques, double négatif) (B). L'effet net est une stimulation de la différenciation et de la prolifération des ostéoblastes et une inhibition de la résorption osseuse, l'inhibition de la résorption osseuse étant nettement plus prolongée que la néoformation osseuse accrue.

Toujours digne d'être lu

Le foie produit le fibrinogène

P. W. Straub, qui a pendant longtemps été professeur ordinaire de médecine interne à l'université de Berne et chef/rédacteur en chef de la revue *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, a décrit, durant son séjour passé à Bruxelles en tant qu'assistant de recherche, que la production de fibrinogène dans les cellules hépatiques pouvait être mise en évidence in vitro au moyen d'une méthode d'immunoprécipitation. Il a ainsi prouvé que le foie était l'organe produisant le fibrinogène.

Il a publié ce travail en tant qu'auteur unique et à l'époque, sans synthèse pour les lecteurs pressés, autrement dit sans «abstract»! Il vaut la peine de lire l'article dans son intégralité: il est concis et très bien écrit.

J Clin Invest. 1963;42(1):130–6.

doi: 10.1172/JCI104690.

Relu le 27.10.17.