

Lire le «Sans détour» de façon encore plus actuelle: «online first» sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

# Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

## Pertinent pour la pratique

### Base pour une intervention thérapeutique précoce voire la prévention d'une maladie d'Alzheimer ultérieure

Est-il possible, chez des volontaires *cognitive normaux*, de prédire la probabilité d'une atteinte cognitive ultérieure et d'ainsi poser les bases d'interventions précoces (si tant est qu'elles soient effectivement disponibles), par exemple en cas de démence d'Alzheimer? Oui, selon les résultats d'une étude prospective menée chez 224 volontaires âgés d'en moyenne 57 ans et (encore) normaux sur le plan cognitif! Grâce à différents paramètres (tests cognitifs, génotype ApoE, bêta-amyloïde et protéine tau phosphorylée dans le liquide céphalo-rachidien, et mesures volumétriques à l'imagerie par résonance magnétique), il a été possible de prédire avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 75% quel individu présentera une progression vers une atteinte cognitive au cours des 5 années suivantes (durée moyenne de suivi de 11 ans!).

*Brain* 2018, doi: 10.1093/brain/awx365.  
Rédigé le 01.04.2018.

### L'augmentation des glucocorticoïdes inhalés n'est pas une stratégie fiable pour prévenir les exacerbations d'asthme

Les exacerbations d'asthme surviennent le plus souvent après une phase de mauvais contrôle dû à une mauvaise observance, à des infections, à une exposition à des allergènes ou à la pollution par des aérosols/gaz. Une étude en double aveugle a montré que l'utilisation de doses quintuplées de glucocorticoïdes inhalés n'avait aucun effet dans la prévention des exacerbations d'asthme chez les enfants âgés de 5 à 11 ans [1]. Une autre étude, qui n'a néanmoins pas été menée en aveugle, a montré un léger effet (moins 19%) chez les adolescents/adultes lorsque la dose habituelle était quadruplée [2]. Pas encore d'arguments convaincants pour cette stratégie pour le moment, donc.

1 *New Engl J Med* 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1710988.  
2 *N Engl J Med* 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1714257.  
Rédigé le 03.04.2018.

## Nouveautés dans le domaine de la biologie

### Régulation de la concentration de fer intracellulaire et risque de paludisme

La ferroportine est la seule protéine membranaire (un canal ionique) connue pour exporter le fer hors des cellules, principalement à partir des entérocytes/duodénoocytes, des hépatocytes et des macrophages spléniques (fig. 1). On sait désormais que cette protéine est également présente dans les érythrocytes matures, les «cibles» des parasites du paludisme. La survie de ces derniers dépend de réserves intracellulaires en fer suffisantes. L'hémolyse induite par le paludisme met elle-même ce fer à disposition des parasites pour leur propre bien-être, principalement via auto-oxydation de l'hémoglobine. Autre

souffrent d'infections paludiques moins sévères et, mis à part d'autres facteurs, ont probablement été sélectionnés positivement par cette mutation.

*Science* 2018, DOI: 10.1126/science.aal2022.  
Rédigé le 01.04.2018.

## Toujours digne d'être lu

### D'où vient cette fièvre?

En 1961, dans un rapport de 30 pages basé sur 100 cas [1], Petersdorf et Beeson ont analysé les causes de la «fièvre d'origine inconnue» (FOI), et leur travail est ainsi devenu un grand classique parmi les publications de médecine interne. Toutefois, les auteurs ont appelé ce phénomène «fever of *unexplained* origin». La définition était une fièvre >38,3 °C mesurée à plusieurs reprises et diagnostiquement indé-

terminée. Parmi les causes identifiées, qui aujourd'hui encore ne sont souvent recherchées avec (plus de) rigueur qu'après d'importants efforts diagnostiques, figuraient entre autres la tuberculose, l'endocardite, les embolies pulmonaires, la sarcoïdose, l'artérite à cellules géantes, la fièvre médicamenteuse et la fièvre factice. Pour sept cas, l'étiologie est restée indéterminée. Bien entendu, le spectre des causes de FOI a changé au cours des décennies qui ont suivi (diminution/émergence de certaines infections, etc.). Une liste «moderne» relativement complète est disponible dans publication [2].

1 *Medicine*. 1961;40:1-30.  
2 *Am J Med* 2015,  
doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.001.  
Rédigé le 02.04.2018.

## Zoom sur ... les critères diagnostiques de la migraine (sans aura)

1. Au moins cinq crises qui remplissent les critères suivants (2-4):
2. Céphalées d'une durée de 4 à 72 heures.
3. Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes: unilatérales, pulsatiles, d'intensité modérée à sévère, aggravées par l'activité physique ou imposant un renoncement à l'activité physique.
4. Au moins un des symptômes suivants au cours des céphalées: nausées et/ou vomissements, photophobie et phonophobie.
5. Exclusion d'autres causes de céphalées intenses (glaucome, méningite, hémorragie cérébrale, par ex. en cas d'anévrismes).

*The Lancet* 2018, doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1.  
Rédigé le 01.04.2018.

observation ancienne: En cas d'anémie paludique, une supplémentation ferrique non critique accentue le paludisme, tandis qu'une carence en fer réduit le degré de sévérité du paludisme. Pour survivre, les érythrocytes doivent éliminer le fer libre (stress oxydatif) de l'intérieur de leur cellule, précisément via la ferroportine. La ferroportine a désormais été identifiée comme protéine essentielle protégeant les érythrocytes de l'infection par le paludisme (par déplétion ferrique intracellulaire). Une mutation d'un nucléotide unique de la ferroportine présente une activité d'élimination du fer encore plus marquée et se retrouve principalement chez les Africains noirs, raison pour laquelle ces derniers

## Plume suisse

### Gène de l'érythropoïétine hyperactif

La polycythémie primaire familiale et congénitale est une érythrocytose héréditaire isolée qui, sur le plan clinique, se caractérise par une rate de taille normale et se manifeste par les signes d'une pléthore sanguine, par des symptômes liés à l'hyperviscosité sanguine (céphalées, vertiges, fatigue, limitations visuelles et auditives), ainsi que par la survenue accrue de thromboses artérielles et veineuses. Une série de mutations du récepteur de l'érythropoïétine et de différents gènes impliqués

dans le mécanisme de signalisation de l'oxygène (entre autres) ont déjà été décrites. A l'université de Bâle, un groupe international de chercheurs réunis autour du Professeur Radek Skoda a procédé à la caractérisation clinique et moléculaire génétique d'une famille avec érythrocytose héréditaire et taux accrus d'érythropoïétine. Ils ont identifié comme cause une mutation gain de fonction (ou constitutionnellement hyperactive) du gène de l'érythropoïétine. La question de savoir si cette érythropoïétine mutée agit sur son récepteur de manière similaire ou différente de l'érythropoïétine normale constituerait une nouvelle problématique intéressante, peut-être dans l'optique de traitements ciblant l'érythropoïétine.

*New Engl J Med 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1709064. Rédigé le 03.04.18.*

### Cela nous a également interpellés ...

#### Abandonner le $p < 0,05$ ?

De nombreuses carrières scientifiques, allocations de ressources par des agences de recherche et autorisations de mise sur le marché ultérieures de médicaments dépendent de la survie de l'écueil magique du « $p$  inférieur à 0,05». En effet, la grande majorité (96%) des études publiées (correspondant ainsi déjà à une sélection) font état d'un  $p < 0,05$ . Une critique concise et qui mérite d'être lue au sujet de notre croyance profonde en cette valeur est disponible dans le *JAMA* [1]. Une multitude d'études ne survivent pas à la réplication et à l'épreuve du temps, bien que nous considérons – à tort – qu'un  $p < 0,05$  d'un résultat donné le rend «vrai» (avec une probabilité de 95%).

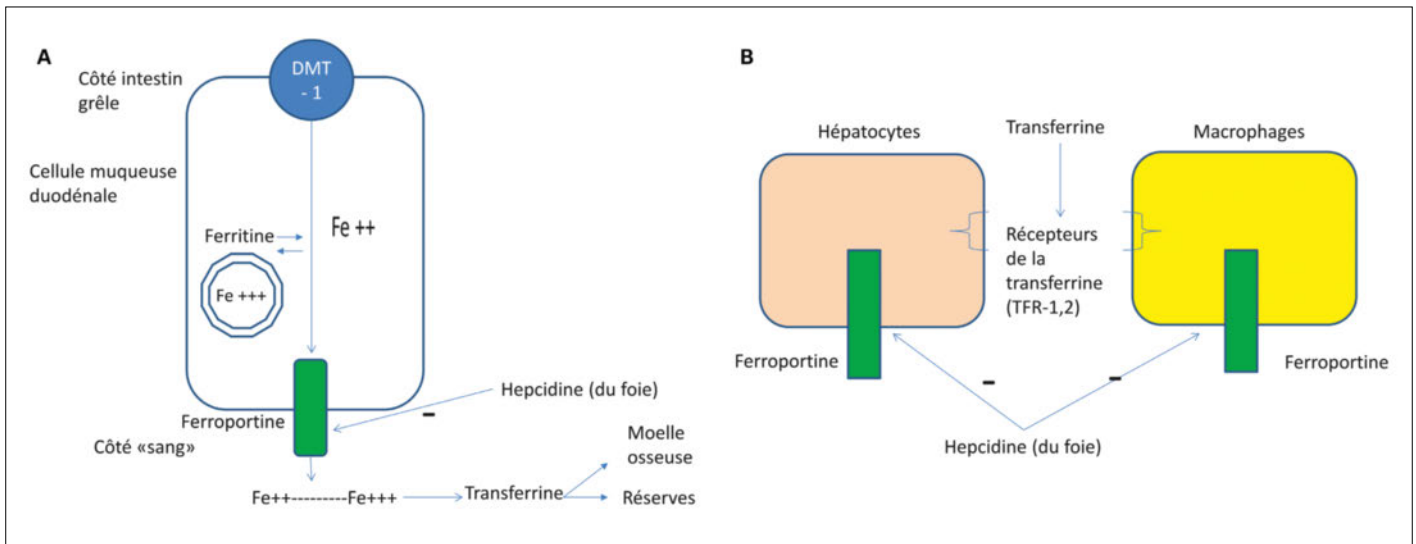
Différentes idées d'amélioration ont été proposées; la plus simple et la plus rigoureuse serait celle de 72 biostatisticiens, consistant à abaisser à un  $p < 0,005$  la valeur acceptée comme seuil de la significativité [2]! Cette mesure relèguerait un tiers de la littérature biomédicale dans la catégorie «résultats suggestifs mais non concluants»! Mais elle réduirait peut-être aussi les études moins bien pensées et épargnerait à plus long terme les travaux de lecture inutiles... Un déclin massif du marché des revues biomédicales (y compris des communications prématurées dans la presse grand public), en pleine expansion, serait également une conséquence prévisible.

1 *JAMA 2018, doi: 10.1001/jama.2018.1536.*

2 *Nature Human Behaviour 2018,*

*doi: 10.1038/s41562-017-0189-z.*

*Rédigé le 01.04.2018.*



**Figure 1:** A) Absorption du fer dans le duodénum: le fer est absorbé au niveau luminal par le DMT-1 («divalent metal transporter») et il quitte les cellules duodénales via la ferroportine, qui est régulée négativement par l'hepcidine. Lié à la transferrine, le fer atteint ensuite la moelle osseuse et d'autres réserves (macrophages, foie). B) Le fer lié à la transferrine est absorbé dans les hépatocytes et les macrophages via les récepteurs de la transferrine et il quitte ces cellules via la ferroportine. Comme dans les cellules duodénales, la ferroportine est régulée négativement par l'hepcidine et la libération de fer est donc inhibée. (De : Martius F, Krapp R. Erythroferrone: encore une nouvelle hormone! *Forum Med Suisse*. 2014;14(48):896–7.)

#### Le saviez-vous?

**D'où provient le bruit de craquement en cas de mouvements forcés d'extension des articulations des doigts (une seule réponse juste)\*?**

- Collapsus de bulles d'air intra-articulaires
- Formation de bulles d'air intra-articulaires
- Petites déchirures de tissu conjonctif dans les (jeunes) articulations hyperextensibles
- Phénomène corrélé avec le nombre d'ami(e)s
- Subluxation des phalanges
- Aucune des réponses ci-dessus (mais alors laquelle?)

\* Rédigé le 01.04.2018 (sic!); rkrapp[at]bluewin.ch se réjouit de recevoir les bonnes réponses.