

Faculté	Nice
Nom et prénom du rédacteur	MARTIS Nihal
Nom et prénom du relecteur	Pr FUZIBET Jean-Gabriel (Nice)

**Énoncé**

Mme B., patiente caucasienne de 28 ans, est hospitalisée dans votre service pour des douleurs thoraciques persistantes depuis 2 jours. Il n'y a pas d'antécédents personnel ni familial notables. La patiente décrit une gêne rétrosternale qui s'aggrave en inspiration profonde. L'antéflexion du tronc la soulage. La fréquence respiratoire est de 18/mn. La température est de 38,3 °C. La radiographie de thorax faite en externe est normale.

**1** Interprétation de l'électrocardiogramme (ECG) de la patiente (à l'admission) :

 Voir photo dossier p. XVIII

**Quel(s) diagnostic(s) retenez-vous ?**

- Flutter auriculaire
- Syndrome de tako-tsubo
- Péricardite
- Syndrome coronarien aigu antérieur étendu
- Syndrome coronarien aigu ST négatif

**2** Le bilan biologique à l'entrée montre : Leucocytes à 8 g/l ; taux d'hémoglobine à 9,8 g/dl ; VGM à 94 fl ; TCMH à 34 pg ; CCMH à 33 g/dl ; plaquettes à 420 G/l. TCA à 31 s (Témoin : 34 s) ; TP à 95 % ; fibrinogène à 5 g/l (normes : 2-4 g/l). CRP à 30 mg/l. Les marqueurs cardiaques sont normaux. Créatininémie à 56 µmol/l. ASAT à 60 U/l, ALAT à 38 U/l et LDH à 460 U/l. Interprétation des résultats biologiques : quelles sont les propositions exactes ?

- L'anémie est normochrome et microcytaire
- L'anémie est normochrome et normocytaire
- Il y a des signes indirects pour une coagulation intra-vasculaire disséminée
- Il y a des signes indirects pour un syndrome des anticorps anti-phospholipides
- Il y a un syndrome inflammatoire biologique

**3** Vous remarquez un ictère conjonctival et vous évoquez l'hypothèse d'une anémie hémolytique. Parmi les propositions suivantes, quels éléments vous permettront de préciser le caractère spécifiquement auto-immun d'une anémie hémolytique ? Sélectionnez les réponses exactes.

- a. Effondrement de l'haptoglobine
- b. Identification d'agglutinines froides
- c. Positivité du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct)
- d. Négativité du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct)
- e. Présence de schizocytes sur le frottis sanguin

**4** De manière plus générale, si une thrombocytopénie était associée à une anémie hémolytique : quel(s) diagnostic(s) pourriez-vous discuter ?

- a. Paludisme autochtone
- b. Endocardite de Libman-Sacks
- c. Purpura thrombotique thrombocytopénique,
- d. Syndrome catastrophique des antiphospholipides
- e. Syndrome d'Evans

**5** Mme B. se plaint par ailleurs de douleurs articulaires touchant les chevilles et les poignets, les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes proximales et distales. Ces arthralgies la réveillent la nuit et ne sont pas soulagées par le paracétamol qu'elle prend en automédication. Vous récupérez le cliché radiologique ci-contre.



 Voir photo dossier, p. XVII

Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a. Déminéralisation en bandes
- b. Érosions corticales marginales
- c. Pincement(s) articulaire(s)
- d. Subluxation métacarpo-phalangienne du premier rayon
- e. Aucune des propositions ci-dessus

**6** Le bilan immunologique est le suivant : Fractions C3 et C4 du complément diminuées. Facteur rhumatoïde négatif. Anticorps anti-protéines citrullinées négatifs. Facteurs anti-nucléaires positifs à un titre de 1/1 280 (fluorescence homogène et mouchetée) ; anti-ADN natifs (anti-DNAs) fortement positifs (test de Farr). Anti-antigènes solubles : positivité des anti-SSA 52 et 60 kDa. Anticorps (IgG) anti-cardiolipines faiblement positifs, anticorps  $\beta$ 2-glycoprotéine-1 (IgG et IgM) positifs. Le test direct à l'antiglobuline est positif (caractérisation d'un anti-corps « chaud » IgG). Parmi les propositions suivantes, quelle(s) hypothèse(s) diagnostique(s) allez-vous retenir ?

- a. Anémie hémolytique auto-immune
- b. Anémie hémolytique mécanique
- c. Lupus systémique
- d. Syndrome des anticorps anti-phospholipides
- e. Polyarthrite rhumatoïde séronégative

**7** Concernant le rôle des anticorps associés au lupus systémique : sélectionnez, parmi les propositions suivantes, la(les) réponse(s) exacte(s).

- a. La positivité des facteurs antinucléaires est fortement spécifique du lupus systémique
- b. Les anticorps anti-phospholipides sont associés aux formes vasculo-cérébrales de la maladie lupique
- c. Les anticorps anti-Sm sont associés à des formes de lupus induit par un médicament
- d. Les anticorps anti-SSA sont associés à un risque plus élevé de bloc de conduction cardiaque chez les nouveau-nés
- e. Les titres des anticorps anti-DNAs sont corrélés avec le risque de néphropathie lupique

**8** Le diagnostic de lupus systémique est finalement retenu. Mme B. bénéficie d'un traitement par prednisone et hydroxychloroquine (HCQ). Les douleurs de péricardite ont régressé rapidement, autorisant une prise en charge ambulatoire. Concernant l'HCQ : quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a. L'HCQ est un anti-paludéen de synthèse
- b. L'HCQ est un puissant inducteur enzymatique
- c. L'HCQ est un inhibiteur de récepteurs de type Toll
- d. L'HCQ peut causer des lésions rétinienne
- e. L'HCQ peut causer une surdité de perception

**9** Vous revoyez la patiente au mois de juin dans le cadre de son suivi. Vous notez des lésions cutanées (photographies ci-contre). L'examen extra-cutané est sans particularité par ailleurs.

 Voir photo dossier, p. XXIX



Parmi les propositions suivantes, quelle(s) mesure(s) prenez-vous ?

- a. Hospitalisation de la patiente
- b. Orientation en éducation thérapeutique
- c. Information sur les mesures de protection solaire
- d. Interruption du traitement par hydroxychloroquine
- e. Recherche d'une mauvaise compliance au traitement

**10** Vous notez d'autres lésions au niveau des avant-bras de la patiente.

 Voir photo dossier, p. IX



Quel(s) diagnostic(s) dermatologique(s) retenez-vous ?

- a. Érythème serpiginieux
- b. Livedo physiologique
- c. Livedo racemosa
- d. Marbrures
- e. Purpura ecchymotique

**11** Un scanner cérébral injecté est réalisé pour explorer des céphalées récidivantes chez Mme B. Une dizaine de minutes après l'injection de produit de contraste iodé, alors qu'elle est en train de quitter la salle du scanner, la patiente décrit un flush avec un prurit intense débutant aux paumes des mains et se généralisant rapidement. Elle se plaint aussi de nausées. On dispose d'une voie veineuse périphérique fonctionnelle au pli du coude avec une perfusion de soluté Glucosé 5 %. Quelle est votre conduite à tenir dans l'immédiat ? Sélectionnez, parmi les propositions suivantes, la ou les réponse(s) exacte(s).

- a. Retrait de la voie de perfusion
- b. Administration d'adrénaline
- c. Administration d'anti-histaminique
- d. Perfusion intra-veineuse d'un soluté de Glucosé 5 %
- e. Perfusion intra-veineuse d'un soluté de NaCl 0,9 %

**12** L'évolution clinique est favorable. Malheureusement, à la suite de cet épisode, Mme B. est perdue de vue. Vous la retrouvez en consultation 2 ans plus tard. Elle se plaint d'avoir pris plus de 10 kg depuis l'introduction de la corticothérapie. En effet, cette dernière a été renouvelée sans que son indication n'ait été réévaluée. La patiente se plaint aussi d'une asthénie et d'un « essoufflement » pour des efforts d'intensité moyenne. Elle vous montre les examens complémentaires réalisés en externe :

- NFS : taux d'hémoglobine à 10,5 g/dl, VGM à 86 fl, leucocytes à 6 g/l (neutrophiles à 5 g/l, lymphocytes à 0,75 g/l), plaquettes à 210 G/l ;
- haptoglobine à 110 mg/dl (normes : 30-200 mg/dl) et CRP < 5 mg/l ;
- natrémie à 132 mmol/l, kaliémie à 3,5 mmol/l, glycémie à 0,90 g/l ;
- créatininémie à 70  $\mu$ mol/l, urémie à 6 mmol/l.

À ce stade : quelles hypothèses doivent être envisagées pour expliquer les plaintes de la patiente ? Sélectionnez, parmi les propositions suivantes, la ou les réponse(s) exacte(s).

- a. Anémie hémolytique
- b. Anémie inflammatoire chronique
- c. Déconditionnement physique à l'effort
- d. Hypercortisolisme chronique
- e. Insuffisance corticotrope

**13** Mme B. est adressée au Service d'Endocrinologie pour la prise en charge spécialisée d'une insuffisance corticotrope et elle bénéficie d'un suivi endocrinologique rapproché. Cinq ans plus tard, à l'occasion d'une consultation de routine, on note la positivité (à deux croix) de la bandelette urinaire (BU) pour les protéines. L'ensemble des résultats de la BU est présenté ci-dessous : pH à 7 ; LEU + ; PRO ++ ; GLU 0 ; KET 0 ; BLD (sang)+ ; NIT 0. Concernant les résultats de cette BU : sélectionnez, parmi les propositions suivantes, les réponses exactes.

- a. Cette BU montre une microalbuminurie
- b. Cette BU permet d'éliminer une infection urinaire
- c. Les résultats sont compatibles avec une hémolyse chronique
- d. La prescription d'un rapport protéinurie sur créatininurie doit compléter le bilan
- e. Une analyse du sédiment urinaire permettra de préciser l'origine glomérulaire de la protéinurie

**14** Une protéinurie à 3,2 g/24 heures est confirmée par un examen sur un recueil des urines sur 24 heures. L'analyse du sédiment urinaire trouve des cylindres hématiques et des érythrocytes dysmorphiques. Parallèlement, la fonction rénale s'est détériorée. On note une hypertension artérielle non traitée. Concernant cette atteinte rénale : quelles sont les propositions exactes ?

- a. La ponction-biopsie rénale est indiquée chez cette patiente
- b. La ponction-biopsie rénale est contre-indiquée chez cette patiente
- c. L'immunohistologie rénale peut montrer une glomérulonéphrite diffuse proliférative à dépôts de complexes immuns (type 2)
- d. L'immunohistologie rénale peut montrer une glomérulonéphrite diffuse proliférative pauci-immune (type 3)
- e. L'immunohistologie rénale peut montrer une glomérulonéphrite extramembraneuse

**15** La biopsie rénale fait la preuve d'une glomérulonéphrite lupique de classe IV. Il est décidé de débiter un traitement d'induction de la maladie rénale lupique par cyclophosphamide intraveineuse. Quelles mesures adjuvantes au traitement par cyclophosphamide allez-vous proposer ? Sélectionnez, parmi les propositions suivantes, les réponses exactes.

- a. Arrêt de l'hydroxychloroquine
- b. Instauration d'une contraception efficace
- c. Méthode de protection de la fonction ovarienne
- d. Contre-indication aux vaccins
- e. Mise à jour du calendrier vaccinal

**■ Question 1 (10 points)****Réponses EXACTES : C**

*Commentaires* Le tracé de l'ECG évoque une péricardite. Le rythme est sinusal, régulier, FC ~100 bpm, avec un axe normal. Il n'y a pas de d'alternance électrique. On remarque les sus-décalages concaves du segment ST, diffus, et une absence d'image en miroir (décalage du segment ST). On note le sous-décalage du segment PR.

**■ Question 2 (5 points)****Réponses EXACTES : B-E**

*Commentaires* Il s'agit d'une anémie normochrome et normocytaire. On retrouve des arguments pour un syndrome inflammatoire biologique avec des marqueurs de l'inflammation tels qu'une CRP élevée et une hyperfibrinogénémié (même modestes). On note aussi une thrombocytose qui fait partie de ces signes indirects mais peu spécifiques. Classiquement, la poussée d'une maladie lupique ne s'accompagne pas d'un syndrome inflammatoire biologique sauf dans le cadre d'une sérite ou d'un syndrome d'activation macrophagique. L'élévation des marqueurs de l'inflammation doit amener à rechercher une infection associée. Il n'y a pas d'argument pour une CIVD : TP et TCA normaux, pas d'hypofibrinogénémié ni de thrombocytopénie.

**■ Question 3 (5 points)****Réponses EXACTES : B-C**

*Commentaires* L'effondrement de l'haptoglobine est observé dans toutes les anémies hémolytiques. Il s'agit d'un marqueur non spécifique, mais très sensible. Dans l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), il existe des immunoglobulines (associées ou non au C3 du complément) ciblant des épitopes de la membrane cellulaire du globule rouge. On décrit 3 mécanismes : (1) l'activation et lyse érythrocytaire dépendante du complément, (2) la phagocytose par les macrophages et (3) l'ADCC ou cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Le test direct à l'antiglobuline caractérise l'anémie hémolytique auto-immune. La maladie des agglutinines froides est une AHA1 souvent due à une IgM monoclonale « s'activant » à des températures inférieures à 30 °C et peut accompagner une maladie lymphoproliférative.

Des schizocytes sur un frottis sanguin sont évocateurs d'une anémie hémolytique mécanique, et doit amener à rechercher (de principe) des arguments biologiques pour une microangiopathie thrombotique.

**■ Question 4 (10 points)****Réponses EXACTES : A-C-D-E**

*Commentaires* L'association d'une anémie hémolytique et d'une thrombopénie doit toujours faire évoquer en premier lieu une microangiopathie thrombotique MAT (et par extension un purpura thrombotique thrombocytopénique). Le syndrome catastrophique des antiphospholipides peut aussi se présenter sous forme de MAT. L'hémolyse dans les MAT est mécanique (présence de schizocytes). Dans le cadre d'un voyage en zone tropicale, l'hypothèse du paludisme doit être soulevée de principe. Le syndrome d'Evans, rare mais parfois associé au lupus systémique, est défini par l'association (simultanée ou dissociée dans le temps) d'une AHA1 et d'une thrombopénie périphérique auto-immune.

**■ Question 5 (5 points)****Réponse EXACTE : E**

*Commentaires* La radiographie des mains est normale. L'atteinte du système musculosquelettique est retrouvée chez plus de la moitié des patients lupiques. L'arthropathie est non-érosive même si dans l'arthropathie de Jaccoud on peut voir des déformations des mains (en coup de vent cubital). Ces déformations restent longtemps réductibles (contrairement à l'atteinte de la polyarthrite rhumatoïde).

**■ Question 6 (5 points)****Réponses EXACTES : A-C**

*Commentaires* La présence d'un test direct à l'antiglobuline positif permet de définir le caractère auto-immun de l'hémolyse. On retrouve dans la vignette des signes d'activité de la maladie lupique : baisse des fractions C3 et C4 du complément, un titre important d'anti-DNAs. On ne peut pas retenir, à ce stade, le diagnostic de syndrome des anticorps anti-phospholipides : il n'est pas fait mention dans l'histoire de la patiente, de notion d'évènement thrombotique, et/ou de morbidité fœtale.

**■ Question 7 (10 points)****Réponses EXACTES : B-D-E**

*Commentaires* Les anti-DNAs sont retrouvés chez 70 % des patients lupiques au cours de la maladie, et ont une spécificité de 95 % pour le LES. Les anti-Sm sont détectés dans 10-30 % des cas et leur positivité est pathognomonique pour la maladie. Il existe bien un lien entre la positivité des anti-DNAs et l'atteinte rénale du LES. La positivité des anticorps anti-phospholipides, un livedo et des lésions d'infarctus cérébral définissent le syndrome de Sneddon. Les anti-histones sont présents dans plus de 95 % des cas de lupus induits par un médicament.

**■ Question 8 (5 points)****Réponses EXACTES : A-C-D**

*Commentaires* L'HCQ est un antipaludéen de synthèse. Sauf contre-indication relative au médicament lui-même, tout patient lupique doit en bénéficier à titre quasi-systématique. Le risque majeur de ce traitement est l'atteinte rétinienne pour laquelle un bilan ophtalmologique doit être pratiqué au début du traitement et réitéré en fonction des facteurs de risque inhérents au patient. Ce bilan comporte un fond d'œil réalisé par un ophtalmologue, une étude de l'acuité visuelle, une périmétrie et/ou une OCT. L'électrorétinogramme n'est plus obligatoire.

**■ Question 9 (5 points)****Réponses EXACTES : B-C-E**

*Commentaires* On n'insistera jamais assez sur l'importance de l'éducation thérapeutique. Cela permet une meilleure compréhension de la maladie chronique et améliore l'observance au traitement. On recherchera lors de toute poussée lupique, un facteur précipitant comme une exposition au soleil (classique !) et l'interruption du traitement (oublé !) avant de conclure à une inefficacité de la stratégie thérapeutique. Ici, nous ne retenons pas de critères d'hospitalisation sur la seule présentation dermatologique.

**■ Question 10 (5 points)****Réponse EXACTE : C**

*Commentaires* Il s'agit d'un livedo racemosa qui est associé, de manière significative dans le lupus, au syndrome des anticorps antiphospholipides. Il est rouge, volontiers diffus, non infiltrant et en forme de maille « incomplète ». La biopsie de peau est généralement histologiquement normale.

**■ Question 11 (10 points)****Réponses EXACTES : C-E**

*Commentaires* L'histoire clinique est évocatrice d'une réaction anaphylactique qu'on peut classer en grade II de sévérité de Ring et Messmer. En absence de bronchospasme, d'hypotension ou de signe de choc, la conduite à tenir se résume à faire l'éviction de l'agent causal (ici, c'était déjà le cas), à préparer un remplissage vasculaire par cristaalloïdes (NaCl 0,9 % ou Ringer Lactate) et administrer un anti-histaminique (voie IV). L'utilisation des corticoïdes est discutée : la corticothérapie n'est pas un traitement d'urgence (efficacité retardée d'au moins 4 heures). L'adrénaline se discute au cas par cas dans les grades II dans le cadre d'une hypotension artérielle. La durée de surveillance hospitalière dans ces cas (grade I ou II) est entre 6 et 12 heures.

**■ Question 12 (10 points)****Réponses EXACTES : C-D-E**

*Commentaires* Il n'a pas d'argument pour une anémie inflammatoire chronique ni pour une hémolyse (haptoglobine normale). Un déconditionnement physique à l'effort peut être retenu dans un contexte de prise de poids et de corticothérapie (myopathie cortisonique ?). Dans le contexte de corticothérapie au long cours, la difficulté est de savoir si les signes/symptômes sont en lien avec un hypercortisolisme ou d'insuffisance corticotrope. Les résultats biologiques dans l'énoncé ne sont pas suffisants pour orienter la réflexion. On note toutefois une hyponatrémie et une glycémie « suspecte » (qu'on n'attendait pas à ce taux) pouvant évoquer une insuffisance corticotrope. Il faudrait compléter le bilan étiologique par un dosage de l'ACTH et cortisolémie à 8 heures et, éventuellement, un test dynamique au Synacthène®.

**■ Question 13 (5 points)****Réponses EXACTES : C-D-E**

*Commentaires* La présence de sang à la BU peut être constatée dans les cas d'hémolyse (certaines échelles colorimétriques permettent de distinguer l'hémolyse). La positivité à (++) pour les protéines équivaut grossièrement à une protéinurie de 1 g/l qui doit être validée par un dosage urinaire (rapport protéinurie/créatininurie, par exemple). Des valeurs inférieures à 60 mg/l ne sont pas détectées habituellement. L'absence de nitrite n'élimine pas une infection urinaire (i. e. infections à *S. saprophyticus*).

**■ Question 14 (5 points)****Réponses EXACTES : A-C-E**

*Commentaires* Toute protéinurie supérieure à 1 g/l chez un patient lupique doit amener à effectuer une ponction-biopsie rénale. Le sédiment urinaire décrit « un profil glomérulaire » et on peut même évoquer un syndrome néphrotique impur. La glomérulonéphrite diffuse proliférative est la forme la plus classique (50-75 % des patients). La glomérulonéphrite extra-membrane (classe V) est décrite seule ou en association avec des lésions de classe III ou IV.