

Faculté	Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine SMBH, Bobigny
Rédacteur	Dr ABAD Sébastien
Relecteur	Dr LECLEACH / Dr MONTASSIER
Spécialité	Médecine Interne
Liste des items abordés dans le dossier	318-1, 319-2A, 319-8, 323-4, 326-2A, 326-8

Enoncé initial :

Une femme de 28 ans d'origine caucasienne, sans antécédent ni exposition particulière, est hospitalisée en raison d'un tableau associant de la fièvre à recrudescence vespérale, maux de gorge et poussées d'érythème maculopapuleux touchant le tronc, évoluant depuis 5 semaines. Plusieurs lignes d'antibiotiques (dont des pénicillines) ont été utilisées sans succès.

A l'arrivée aux urgences, la patiente dépourvue de tout traitement est asthénique et a perdu 5 kg (50kg contre 55kg deux mois auparavant). Sa température est de 38°C. Elle a une pression artérielle de 125/65 mmHg pour une fréquence cardiaque régulière à 90/min. L'auscultation cardiorespiratoire est normale en dehors d'une diminution du murmure vésiculaire à la base droite. Elle ne présente pas d'anomalie cutanée. En dehors d'un discret érythème de gorge sans adénopathie ni hépatosplénomégalie, le reste de l'examen est sans particularité.

Les résultats des examens complémentaires réalisés sont les suivants :

GB : 18 000/mm³ (PNN: 90%, Lymphocytes: 5%), Hb : 9 g/dL (VGM: 78 µm³), plaquettes : 450 000/mm³, créatininémie : 75 µmol/L, urée : 5.6 mmol/l, kaliémie : 4 mmol/l, ASAT : 16 UI/L (N< 40), ALAT : 18 UI/L (N< 40), gGT : 60 UI/L (N< 60), PAL: 90 UI/L (N< 120), glycémie à jeun: 5.5 mmol/L, CRP à 230 mg/l. BU : normale. Hémocultures (x3) stériles.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien retrouvant une fine lame d'épanchement pleural à la base droite.

Question 1 :

Compte tenu des premiers résultats, vous privilégiez la ou les hypothèse(s) suivante(s) :

A	<input type="checkbox"/>	Infection bactérienne
B	<input type="checkbox"/>	Maladie auto-immune
C	<input type="checkbox"/>	Maladie auto-inflammatoire
D	<input type="checkbox"/>	Pathologie métabolique
E	<input type="checkbox"/>	Iatrogénie

Réponses attendues :

	Vrai	Faux	INDISP	INADMIS	COMMENTAIRES
A		X			Peu probable car plusieurs lignes d'antibiotiques ont été administrées au préalable
B	X				A évoquer devant un syndrome inflammatoire chronique
C	X				A évoquer devant un syndrome inflammatoire chronique
D		X			Hypothèse peu adaptée en contexte inflammatoire
E		X			Manifestations cutanées présentes avant la mise en route des antibiotiques

Question 2 :

Parmi les antibiotiques suivants, quel(s) est(sont) celui(ceux) responsable(s) d'éruption(s) maculopapuleuse(s) en cas de primo-infection à Epstein Barr virus (EBV) ?

A	<input type="checkbox"/>	Pristinamycine
B	<input type="checkbox"/>	Vancomycine
C	<input type="checkbox"/>	Amoxicilline
D	<input type="checkbox"/>	Erythromycine
E	<input type="checkbox"/>	Levofloxacin

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A		X			Pas de lien entre la prise de cet antibiotique et les éruption(s) maculopapuleuse(s) survenant en contexte d'infection à EBV
B		X			Pas de lien entre la prise de cet antibiotique et les éruption(s) maculopapuleuse(s) survenant en

				contexte d'infection à EBV
C	X			Il ne s'agit pas d'une réelle allergie à cet antibiotique mais d'une réaction spécifique dans le cas de l'infection à EBV
D		X		Pas de lien entre la prise de cet antibiotique et les éruption(s) maculopapuleuse(s) survenant en contexte d'infection à EBV
E		X		Pas de lien entre la prise de cet antibiotique et les éruption(s) maculopapuleuse(s) survenant en contexte d'infection à EBV

Question 3 :

Vous retenez le diagnostic de maladie de Still (syndrome auto-inflammatoire acquis) après des explorations complémentaires. Vous traitez cette maladie rare en vous appuyant sur les données disponibles dans la littérature. Vous retrouvez au mieux des recommandations d'experts reposant sur des études rétrospectives de séries de malades.

Quel est le grade de ces recommandations ?

A	<input type="checkbox"/>	Grade A. Preuve scientifique établie
B	<input type="checkbox"/>	Grade A. Faible niveau de preuve scientifique
C	<input type="checkbox"/>	Grade B. Présomption scientifique
D	<input type="checkbox"/>	Grade C. Preuve scientifique établie
E	<input type="checkbox"/>	Grade C. Faible niveau de preuve scientifique

Réponse attendue :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A		X			Le grade A n'est pas adapté au cas d'une étude rétrospective*
B		X			Le grade A est attribué en cas d'étude reposant sur des preuves scientifiques établies*
C		X			Le grade B n'est pas adapté au cas d'une étude rétrospective*
D		X			Une étude de Grade C ne repose pas sur des preuves scientifiques établies*
E	X				Les données issues d'études rétrospectives entraînent un faible niveau de preuve scientifique (Grade C)*

*Site internet de la HAS : www.has-sante.fr : Recommandations pour la pratique clinique.

Question 4 :

En appliquant les recommandations d'experts, vous faites le choix d'une corticothérapie première (prednisone) débutée à 1 mg/kg/j.

Parmi les propriétés des glucocorticoïdes, la/lesquelle(s) est/sont exacte(s) ?

A	<input type="checkbox"/>	Ils inhibent l'activité de la phospholipase A2 (PLA2) dont le substrat est l'acide arachidonique
B	<input type="checkbox"/>	Ils inhibent l'activité de la phospholipase A2 (PLA2) via la lipocortine
C	<input type="checkbox"/>	Ils inhibent la production des prostaglandines en bloquant la cyclo-oxygénase 1 (COX-1)
D	<input type="checkbox"/>	Ils inhibent la production des prostaglandines en bloquant la COX-2
E	<input type="checkbox"/>	Ils inhibent la production des leucotriènes

Réponses attendues : (Cf. collège des enseignants de thérapeutique. UE-10. Item 326-2)

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A		X			Les substrats de la PLA2 sont des phospholipides membranaires
B	X				Par l'intermédiaire de la lipocortine dont la synthèse est favorisée par l'activité génomique des corticoïdes
C		X			Les corticoïdes n'ont aucune action sur COX-1
D	X				Les corticoïdes inhibent en partie la production des prostaglandines en bloquant directement la COX-2
E	X				Les corticoïdes inhibent de la production des leucotriènes par blocage de la PLA2

Question 5 :

Quelle(s) est/sont la/les complication(s) à rechercher au cours du suivi d'une corticothérapie prolongée ?

A	<input type="checkbox"/>	Ostéoporose
B	<input type="checkbox"/>	Hypercalcémie par augmentation de la résorption osseuse
C	<input type="checkbox"/>	Hyperkaliémie
D	<input type="checkbox"/>	Hypogammaglobulinémie
E	<input type="checkbox"/>	Redistribution des graisses faciotronculaire

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A	X				Les corticostéroïdes diminuent l'ostéoblastose (par apoptose)
B		X			Effet hypocalcémiant des corticoïdes en partie due à la diminution de l'absorption intestinale du calcium
C		X			Hypokaliémie par effet aldostérone « like »
D	X				Contribue à majorer le risque infectieux

E	X				Faciès cushingoïde
---	---	--	--	--	--------------------

Question 6 :

Quelle(s) exploration(s) réalisez-vous en vue d'un traitement préventif de l'ostéoporose cortico-induite ?

A	<input type="checkbox"/>	Mesure du taux sérique de 25 OH vitamine D
B	<input type="checkbox"/>	Mesure du taux sérique de 1-25 OH vitamine D
C	<input type="checkbox"/>	Ostéodensitométrie
D	<input type="checkbox"/>	Mesure du taux sérique des phosphatases alcalines
E	<input type="checkbox"/>	Panoramique dentaire en cas d'utilisation des biphosphonates

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A	X				Recommandations GRIO (Grade A)*
B		X			Pas de rapport avec la problématique
C	X				De principe en cas de dose supérieure ou égale à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois. Recommandations HAS 2014
D		X			Les PAL ne sont pas un marqueur de remodelage osseux*
E	X				En prévention de l'ostéonécrose aseptique*

*Cf. recommandations du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO)

Question 7 :

La réponse clinico-biologique est complète après 3 semaines de traitement par prednisone à 1 mg/kg/j (soit 50 mg/j rapporté au poids) et vous décidez alors de diminuer la corticothérapie au rythme de 5 mg/semaine et de ré évaluer l'état de la patiente au seuil de 15 mg/j.

Parmi les options thérapeutiques suivantes, quelle(s) est/sont celle(s) que l'on peut envisager en première intention chez cette patiente afin de prévenir un tassement ostéoporotique ?

A	<input type="checkbox"/>	Biphosphonates
B	<input type="checkbox"/>	Denosumab (Anticorps dirigés contre le ligand de RANK)
C	<input type="checkbox"/>	Tériparatide (non remboursé en l'absence de fractures)
D	<input type="checkbox"/>	Supplémentation vitamino-calcique
E	<input type="checkbox"/>	Règles hygiéno-diététiques adaptées

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A	X				Recommandations GRIO (Grade A)*
B		X			Pas d'indication dans le traitement de l'ostéoporose cortico-induite (HAS 2018)
C	X				Possible mais non remboursé en l'absence de tassement (HAS 2014), Recommandations GRIO*
D	X				L'observation des groupes placebo des grands essais thérapeutiques, dans lesquels les patients reçoivent des doses vitaminocalciques physiologiques, montre que la perte osseuse n'est pas prévenue chez ces patients.
E	X				Indispensables. Recommandations GRIO*

*Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO)

Question 8 :

A sa sortie d'hospitalisation, la patiente est perdue de vue mais revient 7 mois plus tard aux urgences pour asthénie. Elle a pris 15 kg. Elle dit ne pas avoir respecté la décroissance cortisonique et avoir pris la prednisone durant 7 mois à la dose d'attaque (1 mg/kg/j soit 50 mg/j). Quelle(s) complication(s) recherchez-vous en priorité à ce moment ?

A	<input type="checkbox"/>	Une infection masquée
B	<input type="checkbox"/>	Une insuffisance surrénalienne
C	<input type="checkbox"/>	Un diabète
D	<input type="checkbox"/>	Une hypothyroïdie
E	<input type="checkbox"/>	Une anémie

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A	X				A rechercher de principe en cas d'utilisation des corticoïdes au long cours
B		X			Impossible en cas de corticothérapie dosée à 1 mg/kg/j et bien observée
C	X				Le diabète cortico-induit est une complication attendue en cas de traitement par prednisolone > 20 mg/j et/ou au long cours*
D	X				La prise de poids importante doit faire éliminer une hypothyroïdie
E		X			Pas de rapport avec la corticothérapie à forte dose

*Endocrinol Metab 2017;32:180-189. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.1802017>

Question 9 :

Finalement, un diabète cortico-induit est diagnostiqué chez cette patiente dont la maladie de Still est par ailleurs contrôlée. Quel(s) traitement(s) est/sont envisageable(s) ?

A	<input type="checkbox"/>	Metformine
B	<input type="checkbox"/>	Inhibiteurs de la DPP4
C	<input type="checkbox"/>	Insulinothérapie par basal bolus
D	<input type="checkbox"/>	Baisse rapide de la corticothérapie
E	<input type="checkbox"/>	Baisse selon schéma initialement prévu de la corticothérapie (5 mg/sem)

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A	X				Evite les hypoglycémies nocturnes*
B	X				S'oppose à l'insulinorésistance induite par les corticoïdes*
C	X				En cas d'inefficacité des antidiabétiques oraux ou d'emblée si hyperglycémie > 2g/L*
D	X				Bonne option thérapeutique chez cette patiente dont la maladie inflammatoire est contrôlée
E		X			Pas adaptée à la situation

*Endocrinol Metab 2017;32:180-189. <https://doi.org/10.3803/EnM> .
2017.32.2.18020172017.32.2.180

Question 10 :

La patiente finit par comprendre la nécessité de suivre votre protocole de décroissance avec rigueur. Au bout de 2 mois, alors que la corticothérapie atteint le seuil de 30 mg/j, les poussées de fièvre et le syndrome inflammatoire réapparaissent.

Selon les recommandations d'experts, une biothérapie ciblant les cytokines de la phase inflammatoire peut être indiquée en cas de rechute ou de corticodépendance de la maladie de Still.

Avant la mise en route d'un tel traitement, un test de production d'interféron gamma en réponse aux antigènes de mycobactéries (test Quantiféron) est réalisé afin de documenter une tuberculose latente.

Quantiferon TB Gold IT Cellestis

Production d'IFN en réponse aux antigènes tuberculeux(Elisa)

Controle négatif	0.05	UI/mL
Ag ESAT-6/CFP-10 (TB1)	8.18	UI/mL
Ag ESAT-6/CFP-10 (TB2)	7.64	UI/mL
<i>Delta (cellules stimulées -cellules non stimulées)</i>		
Controle positif (mitogène)	>10.00	UI/mL

Au vu des résultats du test Quantiféron, quelle(s) option(s) thérapeutique(s) pouvez-vous proposer à cette patiente ?

A	<input type="checkbox"/>	Isoniazide pendant 9 mois
B	<input type="checkbox"/>	Isoniazide et Rifampicine pendant 3 mois
C	<input type="checkbox"/>	Pirilène et Myambutol durant 4 mois
D	<input type="checkbox"/>	Aucun traitement
E	<input type="checkbox"/>	Isoniazide, Rifampicine, Myambutol et Pirilène pendant 2 mois suivis de l'association Isoniazide et Rifampicine pendant 4 mois

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A	X				Modalité de traitement d'une tuberculose latente recommandée selon le collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)
B	X				Alternative de traitement en cas de tuberculose latente selon le CMIT
C		X			Association non recommandée
D		X			Le test quantiféron étant positif, un traitement est requis chez les patients immunodéprimés
E		X			Antituberculeux adaptés au traitement d'une tuberculose maladie

Question 11 :

En cas de co-prescription de la prednisone avec l'une des 4 molécules utilisées dans le traitement de la tuberculose, sa posologie doit être ajustée du fait d'une interaction. De quelle molécule s'agit-il ?

A	<input type="checkbox"/>	Il s'agit du Pirilène qui est un inducteur enzymatique
B	<input type="checkbox"/>	Il s'agit du Myambutol qui est un inhibiteur enzymatique
C	<input type="checkbox"/>	Il s'agit de l'Isoniazide qui est un inducteur enzymatique
D	<input type="checkbox"/>	Il s'agit de la Rifampicine qui est un inducteur enzymatique
E	<input type="checkbox"/>	Il s'agit du Pirilène qui est inhibiteur enzymatique

Réponse attendue :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A		X			N'a pas d'activité inductrice ou inhibitrice de cytochrome*
B		X			N'a pas d'activité inductrice ou inhibitrice de cytochrome*
C		X			N'a pas d'activité inductrice ou inhibitrice de cytochrome*

D	X				La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique de la plupart des P450 et diminue l'efficacité de nombreux substrats comme la prednisone*
E		X			N'a pas d'activité inductrice ou inhibitrice de cytochrome*

*Collège des enseignants de thérapeutique. UE-10 (Item 319-8)

Question 12 :

Finalement, vous faites le choix de l'Anakinra (agoniste de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1). La patiente asymptomatique sous Anakinra associé à une corticothérapie (prednisone) résiduelle de 5 mg/j, débute une grossesse.

Selon un centre expert, il n'existe pas ou peu de données sur la foetotoxicité de l'Anakinra chez l'humain ou du tocilizumab (anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL-6), autre biothérapie efficace au cours de la maladie de Still.

Voici l'état des connaissances ci-dessous résumé pour chacun des deux produits :

Concernant l'anakinra

L'anakinra est composé de 153 acides aminés et de poids moléculaire est très élevé (17 300 daltons). Sa demi-vie d'élimination est de 4 à 6 heures.

Dans les études de sécurité préclinique, l'anakinra n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Il n'est pas génotoxique.

Dans la littérature ont été recensés 20 enfants/fœtus exposés in utero, qui vont bien mis à part une mort fœtale in utero avec agénésie rénale chez un jumeau.

Le centre expert a colligé 17 cas de grossesse exposée dont 14 au 1er trimestre aboutissant à 2 fausses couches spontanées, 1 interruption volontaire de grossesse, 1 interruption médicale pour anomalie génétique et enfin, à 12 enfants bien portants.

Le passage placentaire de l'anakinra n'a pas été étudié chez l'être humain, mais il semble très faible chez le rat et chez le singe (1%, abstract de congrès), ce qui est cohérent avec le poids moléculaire très élevé de la molécule.

Concernant le tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal IgG1 dont la demi-vie plasmatique est de 8 à 14 jours en fonction de la concentration plasmatique. Il faut compter 5 demi-vies pour considérer que le tocilizumab est éliminé du plasma (soit 5 à 10 semaines).

Le tocilizumab n'est pas tératogène chez l'animal.

Environ 200 grossesses sont publiées avec le plus souvent un arrêt du traitement lors de la découverte de la grossesse. Elles correspondent en majorité aux données du centre expert. Rien d'inquiétant n'est retenu à ce jour.

Les données sont quasi-inexistantes pour le 2ème et/ou 3ème trimestre.

Il n'y a pas de donnée sur le passage placentaire mais il est probable pendant les 2 derniers trimestres compte tenu de la structure IgG1 de la molécule.

Parmi les mesures thérapeutiques proposées ci-dessous, quelle(s) est/sont celle(s) vous paraissant adaptée(s) au cas de cette patiente ?

A	<input type="checkbox"/>	En l'absence de données robustes sur la foetotoxicité des 2 biothérapies, on n'expose pas à la patiente les raisons de mon choix thérapeutique.
B	<input type="checkbox"/>	Etant donné le plus grand nombre de cas de grossesses rapportés sous tocilizumab, on prescrit sans réserve le tocilizumab à la place de l'anakinra.
C	<input type="checkbox"/>	L'efficacité de l'anakinra chez cette patiente réfractaire à la cortisone est un argument pour le maintien de cette biothérapie durant la grossesse.
D	<input type="checkbox"/>	L'absence de syndrome malformatif imputable à l'administration d'anakinra durant la grossesse incite à poursuivre cette molécule, ce d'autant que sa grande taille est sensée limiter le passage transplacentaire.
E	<input type="checkbox"/>	En l'absence de données robustes sur la foetotoxicité des 2 biothérapies, on opte pour une corticothérapie de plus de 30 mg/j (dose minimale efficace) durant les neuf mois de grossesse.

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A		X			Le médecin a l'obligation d'informer son patient afin de recueillir son consentement éclairé
B		X			Le nombre important de grossesses déclarées sous tocilizumab n'apporte pas toutes les garanties concernant l'innocuité du traitement. En effet, le traitement arrêté en début de grossesse, peu ou pas de données sont disponibles aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres
C	X				Ce traitement est indéniablement efficace chez cette patiente
D	X				L'absence d'évènements imputables à l'administration de l'Anakinra durant la grossesse est un argument supplémentaire pour poursuivre son utilisation chez cette patiente devenue enceinte
E		X			La corticothérapie à forte dose pourrait exposer la mère et l'enfant durant la grossesse, à l'accouchement et au décours, à plusieurs effets secondaires sévères dont l'insuffisance surrénale néonatale

Question 13 :

Finalement, la grossesse de la patiente traitée par Anakinra se déroule sans problème. Elle accouche à terme d'un enfant bien portant.

Avant de modifier le rythme d'administration de l'Anakinra en l'absence de manifestations inflammatoires, on tente d'arrêter le traitement par prednisone (5 mg le matin).

Concernant les risques liés au sevrage cortisonique chez cette patiente, quelle(s) proposition(s) est/sont exacte(s) parmi les suivantes ?

A	<input type="checkbox"/>	Toute baisse de la corticothérapie peut être à l'origine d'un état d'insuffisance surrénalienne en cas d'accident intercurrent
B	<input type="checkbox"/>	La prise unique matinale minimise le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire
C	<input type="checkbox"/>	Le sevrage de la corticothérapie peut s'accompagner de signes de manque physique
D	<input type="checkbox"/>	Aucun schéma de décroissance cortisonique n'est actuellement validé
E	<input type="checkbox"/>	La réserve cortisolique doit être évaluée à l'arrêt de la corticothérapie par un dosage de la cortisolémie à 8 heures parfois complété d'un test au Synacthène

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A	X				Risque d'insuffisance surrénale en cas de posologie inférieure à 5 mg/j d'équivalent prednisone*
B	X				La prise matinale respecte le cycle nyctéméral du cortisol*
C	X				Il s'agit d'un syndrome de sevrage associant tristesse, anxiété, asthénie, anorexie, et algies diffuses*
D	X				Pas d'étude validant un schéma de décroissance des corticoïdes dans le cadre de leur sevrage*
E		X			Pas d'étude validant l'intérêt du dosage du cortisol dans le cadre du sevrage cortisonique*

*Collège des enseignants de thérapeutique. UE-10 (Item 326-2A)

Question 14 :

Parmi les propositions suivantes, la/lesquelle(s) caractérise(nt) le syndrome de sevrage cortisonique ?

A	<input type="checkbox"/>	Nausées
B	<input type="checkbox"/>	Faiblesse musculaire
C	<input type="checkbox"/>	Etat anxieux ou dépressif
D	<input type="checkbox"/>	Fièvre
E	<input type="checkbox"/>	Fonction corticotrope normale

Réponses attendues :

	VRAI	FAUX	INDISP.	INADM.	COMMENTAIRES
A	X				Syndrome de sevrage : tristesse, anxiété, asthénie, anorexie, algies diffuses*
B	X				Syndrome de sevrage : tristesse, anxiété,

					asthénie, anorexie, algies diffuses*
C	X				Syndrome de sevrage : tristesse, anxiété, asthénie, anorexie, algies diffuses*
D		X			Fièvre présente en cas d'insuffisance surrénale décompensée*
E	X				Syndrome de sevrage : tristesse, anxiété, asthénie, anorexie, algies diffuses*

*Collège des enseignants de thérapeutique. UE-10 (Item 326-2A)

APNET