

les **26**èmes

Journée
Bernard
Devulder

Printemps de la Médecine Interne

L'école du diagnostic

sont de retour

le vendredi 26 mars 2021

de **15h à 17h30**

en distanciel

Inscription gratuite et
obligatoire par mail :
secretariat.SNFMI@chu-rouen.fr
Téléchargement des dossiers
qui seront discutés
sur www.snfmi.org

Groupe d'organisation des
26èmes Printemps de la Médecine Interne
sous l'égide de la Société Nationale Française de Médecine
Interne (SNFMI) et de l'Amicale des Jeunes Internistes (AJI)

Pr Jean-Benoît ARLET (Paris)
Pr Elie COGAN (Bruxelles)
Pr Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU (Paris)
Pr Thomas HANSLIK (Boulogne-Billancourt)
Dr Éric OZIOL (Béziers)
Pr Jacques POUCHOT (Paris)
Dr Viviane QUEYREL (Nice)
Dr Catherine VEYSSIER-BELOT (Poissy)
Dr Stéphane VIGNES (Paris)
Antoine ENFREIN (AJI, Nantes)



Avec le soutien des laboratoires LFB et Novartis

Programme des e-Printemps de la médecine interne 2021

15h00 *Accueil des participants*

15h05-17h20 Quatre énigmes diagnostiques + 4 quiz photo

17h20 Vidéo institutionnelle Novartis

17h25 Remise des Prix : meilleur diagnosticien 2021/ Prix du service

17h30 *Conclusion de la journée*

Véritable école du diagnostic unique en Europe, initiés dans les années 80 par le *Pr Bernard Devulder*, les « printemps de la médecine interne » offrent une formation médicale de qualité dans une ambiance unique faite d'humour, convivialité et excellence scientifique.

Des observations mystérieuses, difficiles et parfois « tordues » envoyées par des collègues de France et de pays Francophones seront discutées par des experts choisis parmi la fine fleur de la médecine interne. Ils ont la lourde tâche de préparer un argumentaire de leur démarche diagnostique et de tenter de découvrir le diagnostic. Des Quiz photos seront aussi proposés.

Tous les cas sont réels.

Programme scientifique détaillé

15h10-15h35 Énigme 1 : Un joli tas de plaquettes qui a du mal à passer

O Nguekap, M Martin, K Salaun, J Fontanelle, C Landron, F Roy-Peaud,
O Souchaud-Debouverie, L Luca, A Ramassamy, J Gellen-Dautremer,
P Roblot, M Puyade

Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHU de Poitiers

Experte : D^r Lola Prat, interniste libérale, Massy

15h40-16h05 Énigme 2 : Encore un qui se la pète ! *Le dossier des services* R Mas ¹, L Magy ², P Jésus ³, K Ly, F Archambeaud ¹

¹Service d'endocrinologie diabétologie et nutrition ; ²Service de neurologie ; ³Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren, Limoges

Expert : D^r Guillaume Gondran, Service de médecine interne, CHU de Limoges

16h10-16h20 : *Les Quiz*

Quiz photo 1 – Frottis, frotta. A Delbende, P Chauveau, S Misra, M Lacoste (Troye)

Quiz photo 2 – Un duck face syndrome. A Michon, E Rosencher, JB Arlet,
J Pouchot (Paris)

Quiz photo 3 – Pas de peau. L Perray, A Bauvois, JE Kahn

Quiz photo 4 – Encore une fatigue chronique. A Michon, E Rosencher, JB Arlet,
J Pouchot (Paris)

16h25-16h50 Énigme 3 : Une polyarthrite qui fait tourner les têtes

R Collot¹, A Renaud¹, P Morcel¹, A Neel¹, M Desprets^{1,2}

¹Service de médecine interne, CHU Hôtel Dieu, Nantes, ²Service de médecine interne, Centre hospitalier de Cholet

Experte : D^r Amandine Forestier, Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble

16h55-17h20 Énigme 4 : Let's dance

B Lioger, C Le Pendu, W Mounfaloti

Service de médecine interne, hôpital de Blois et hôpital Saint-Louis, Paris

Expert : D^r Yves Allenbach, service de médecine interne, hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris)

Enigme 1

Un joli tas de plaquettes qui a du mal à passer

NGUEKAP Otriv¹, MARTIN Michael^{1,2}, SALAUN Karine¹, FONTANELLE Jérémie¹, LANDRON Cédric¹, ROY-PEAUD Frédérique¹, SOUCHAUD-DEBOUVERIE Odile¹, LUCA Luminita¹, RAMASSAMY Alain¹, GELLEN-DAUTREMER Justine¹, ROBLOT Pascal^{1,2}, PUYADE Mathieu^{1*}

- 1 CHU de POITIERS, Service de Médecine Interne, Maladies Infectieuses 2 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers
- 2 Université de POITIERS, Faculté de Médecine et Pharmacie, 6 rue de la Milétrie 86000 Poitiers

1) L'observation clinique

Mme K., caucasienne, âgée de 56 ans éducatrice pour enfant était adressée à la consultation de médecine interne pour bilan exploratoire d'une thrombocytose. Dans ses antécédents médicaux on retrouvait : une rubéole pulmonaire à l'âge de 6 ans, un tableau de lombosciatique avec radiographies et IRM montrant une discopathie dégénérative, une appendicectomie à l'âge de 14 ans, une fracture du bras droit sur accident de la voie publique à l'âge de 12 ans sans nécessité transfusionnelle. Elle avait eu deux accouchements par voie basse suite à ses deux grossesses. Elle avait un tabagisme actif à 23 paquets-années et consommait trois verres de vin chaque week-end. Ses vaccinations étaient à jour. Elle était ménopausée depuis un an et avait comme animaux de compagnie un chat, un poisson et un lapin.

Un bilan biologique sanguin annuel réalisé de façon systématique par son médecin de ville un mois auparavant retrouvait à la numération formule sanguine des plaquettes à 496 giga/l (150-450 G/l) contrôlées à 536 G/l, une hémoglobine normale à 15,5 g/dL (VGM : 95 fl), une éosinophilie à 0,8 G/L (n : 0,1-0,4 giga/L), des basophiles à 0,3 G/L (n < 0,1 G/L) et des monocytes à 1,5 G/L (n : 0,2-1 giga/l). La CRP était mesurée à 2 mg/L, il n'existait pas de carence martiale identifiée. Une numération-formule sanguine réalisée sept ans auparavant était normale.

Elle avait une taille de 168 cm pour un poids de 69 kg. Elle disait avoir perdu deux à trois kilogrammes ces dernières années sans modification de son alimentation ou de son activité. Elle n'avait pas de diarrhée, ni de douleurs abdominales. L'examen physique en consultation ne retrouvait pas d'anomalie, hormis la cicatrice d'appendicectomie. La patiente était stressée car sur Internet, elle avait vu que cela pouvait être un « cancer du sang. Ça va pas passer avec moi ce diagnostic, docteur »

La recherche des mutations JAK2 V617F, BCR-ABL1, CALR de type 1 et 2, MPLW515L/K était négative. La biopsie ostéo-médullaire et le myélogramme réalisés dans un second temps étaient également normaux, tout comme le caryotype (46 XX). L'échographie abdominale comme la

tomodensitométrie abdomino-pelvienne ne montraient pas d'adénomégalies, de dysmorphie hépatique, d'anomalie vasculaire intra-abdominale ou d'organomégalie. La radiographie thoracique était normale. Le bilan immunologique montrait : anticorps anti-nucléaires à 1/640, anticorps anti-DNA et anti-antigènes solubles négatifs, absence d'anticoagulant lupique circulant, absence d'anticorps anti-β2GP1 et anti cardiolipine, anticorps anti-TPO augmentés avec TSH normale. L'électrophorèse des protéines sériques était normale tout comme le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La recherche d'anticorps anti-muscle lisse, anti-LKM1 et anti-mitochondries était négative. Les sérologies syphilis, VIH, VHB, VHC étaient négatives ainsi que le test au Quantiféron®.

Quel traitement étiologique pouvait être proposé à la patiente pour cette thrombocytose ?

Figure 1. Coupe abdominale du scanner



2) L'avis de l'experte

Lola Prat, Service de Médecine Interne, Hôpital Privé Jacques Cartier, 6 avenue du Noyer Lambert, 91300 Massy.

Il s'agit d'une femme de 56 ans qui ne présente aucun symptôme, hormis une perte de poids de deux à trois kilogrammes ces dernières années, dans un contexte de tabagisme actif. Le bilan biologique réalisé de façon systématique met en évidence une thrombocytose, confirmée sur un deuxième prélèvement, et associée à une hyperéosinophilie, à une basophilie et à une monocytose, sans syndrome inflammatoire biologique et sans anomalie du bilan martial.

Ses antécédents comprennent : une rubéole pulmonaire, une appendicite, une lombosciatique sur discopathie dégénérative et une fracture du bras droit post-accident de la voie publique (AVP).

Aucun de ces antécédents ne permet d'expliquer les anomalies de la Numération-Formule-Sanguine (NFS), qui n'existent que depuis 7 ans au maximum. La perte pondérale peut nous orienter vers une pathologie néoplasique, mais aussi vers une pathologie endocrinienne, infectieuse, auto-immune et/ou inflammatoire, et éventuellement digestive. Elle a plusieurs animaux de compagnie : un chat, un chien et un poisson. Une pathologie infectieuse, transmise ou non par l'un de ces animaux (pasteurellose, tularémie,...) ou une pathologie inflammatoire semblent peu probable en l'absence de fièvre et de syndrome inflammatoire biologique (les sérologies VIH, VHB, VHC et syphilis sont également négatives). A ce stade, on ne peut néanmoins exclure la possibilité d'une pathologie granulomateuse septique chronique (bartonellose, infection à mycobactérie typique ou atypique, maladie de Whipple, brucellose, actinomycose,...), d'une parasitose (toxocarose,...) ou d'une granulomateuse aseptique (sarcoïdose, lymphome, déficit immunitaire commun variable, maladie inflammatoire chronique de l'intestin). Une infection à germe opportuniste ne semble pas envisageable chez cette patiente avec sérologie VIH négative et sans antécédents infectieux à répétitions et/ou graves rapportés (la rubéole pulmonaire peut tout à fait se rencontrer chez l'enfant immunocompétent).

La coupe axiale de scanner abdomino-pelvien rapportée permet de visualiser une rate atrophique et calcifiée, ce qui indique une probable asplénie fonctionnelle secondaire. Il est noté dans le texte qu'il n'y a pas d'anomalie vasculaire intra-abdominale, pas d'organomégalie, pas d'adénopathie (donc pas de néoplasie sous-diaphragmatique évidente, ni solide, ni lymphomateuse), et pas de dysmorphie hépatique (pas de cirrhose). La radiographie de thorax est normale, ce qui permet a priori d'écarter une pathologie néoplasique pulmonaire, une tuberculose (d'autant qu'il n'y a pas de symptômes respiratoires, pas de fièvre ni de syndrome inflammatoire biologique, et que le test au Quantiféronâ est négatif), et d'écarter également une sarcoïdose (le texte ne rapporte pas non plus de lésion dermatologique sur la cicatrice d'appendicectomie, il n'y a pas d'hypergammaglobulinémie polyclonale à l'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) et l'enzyme de conversion de l'angiotensine est non augmentée en l'absence de prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion), ou une pathologie lymphomateuse thoracique.

Concernant les anomalies de la NFS : la thrombocytose (1), la monocytose (2), et l'hyperéosinophilie (3) peuvent s'expliquer par l'asplénie fonctionnelle dans le cadre de l'atrophie splénique constatée sur le scanner abdomino-pelvien. La basophilie peut-être une basophilie d'accompagnement (d'une probable hyperlymphocytose, fréquente dans le cadre de l'hyposplénisme-le taux de lymphocytes n'étant pas mentionné dans le texte), ou être une fausse hyperbasophilie mesurée par l'automate, qui ne serait pas retrouvée au frottis sanguin (situation fréquente) (2,4). Les autres causes classiques de thrombocytose semblent être exclues : pas de carence martiale, pas de syndrome inflammatoire, pas d'argument pour un syndrome myéloprolifératif (SMP) : absence de mutation JAK2V617F, CALR

type 1 et 2, MPLW515L/K, BCR-ABL1 (pas de recherche de mutation de l'exon 12 de JAK2, ni de Next Generation Sequencing SMP effectués, mais la BOM, le myélogramme et le caryotype sont normaux). Les autres anomalies de la NFS ne peuvent donc pas non plus s'expliquer par un SMP. Les causes d'hyposplénisme sont nombreuses. Une hypotrophie splénique séquellaire de l'AVP à 12 ans (par dilacération de l'artère splénique) est peu probable, puisque les anomalies de la NFS ne sont présentes que depuis ses 49 ans. Une hyposplénie secondaire à une thrombose vasculaire splénique paraît également exclue en l'absence d'anomalie vasculaire (anomalie de contenant), spécifiquement mentionnée dans le texte et non visible sur le scanner abdomino-pelvien, et en l'absence d'argument pour un état d'hypercoagulabilité (anomalie de contenu), en dehors la thrombocytose elle-même secondaire à l'asplénie : pas de syndrome inflammatoire biologique, pas de syndrome myéloprolifératif, pas d'argument pour une néoplasie solide ou lymphomateuse, pas de stigmate biologique de syndrome des anticorps anti-phospholipides (recherche d'anticoagulant circulant lupique négative et absence d'anticorps anti-béta 2 gp1 et anti-cardiolipines), pas d'antécédent de thrombose veineuse profonde chez cette patiente de 56 ans (thrombophilie héréditaire peu probable). Parmi les autres causes les plus fréquentes d'hyposplénisme, on note la maladie cœliaque (5), la drépanocytose et autres hémoglobinopathies majeures (ce qui semble peu probable chez cette patiente caucasienne), l'alcoolisme (non objectivé chez cette patiente : 3 verres de vin par week-end), la cirrhose (pas de dysmorphie hépatique), le lupus érythémateux systémique (LES), la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie (positivité des anticorps anti-nucléaires mais sans spécificité, sans anti-ADN natif, chez une patiente asymptomatique, ce qui rend ces trois derniers diagnostics peu probables), la thyroïdite d'Hashimoto (présence d'anticorps anti-TPO mais sans thyroïdite puisque la TSH est normale), les granulomatoses chroniques (à l'origine d'une infiltration splénique plutôt que d'une atrophie, absence d'adénopathies sus- et sous-diaphragmatiques, pas d'hépatomégalie), les lymphomes (infiltration plutôt qu'atrophie, absence d'adénopathies sus et sous-diaphragmatiques, pas d'hépatomégalie), l'amylose (AA non probable en l'absence de syndrome inflammatoire biologique ; à TTR mutée peu plausible devant l'absence de symptômes neurologiques, cardiaques, l'absence d'antécédents familiaux et devant une NFS normale 7 ans auparavant ; AL peu probable dans le cadre d'une lymphoprolifération (cf supra) ou d'un myélome -EPP, myélogramme et caryotype normaux ; et à TTR non mutée très peu probable du fait du sexe féminin, et de l'âge) (6). Les causes de calcifications spléniques rejoignent celles de l'atrophie splénique (les calcifications spléniques surviennent souvent au décours de l'involution de la rate) : LES, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, tuberculose ou autre infection à mycobactéries, brucellose, histoplasmosis (pas de fièvre, pas de syndrome inflammatoire biologique), amylose et lymphomes, drépanocytose, et causes vasculaires(7). On peut y ajouter une cause métabolique comme le diabète de type I (8), non exclu ici. On note également un cas rapporté dans la littérature de calcifications spléniques

rencontrées au cours de la maladie cœliaque (9), ainsi que le cas rapporté lors des Printemps de la Médecine Interne de 2018.

Devant la présence de stigmates biologiques d'auto-immunité (anticorps anti-nucléaires à un taux significatif sans spécificité ENA, sans anti-ADN natifs, et avec anticorps anti-TPO positifs à TSH normale) chez une patiente présentant une perte pondérale et une atrophie splénique avec calcifications et hyposplénisme secondaire sans autre symptomatologie, le diagnostic le plus probable semble être celui d'une maladie cœliaque (MC). Il s'agit en effet d'une forme peu symptomatique, sans signes de malabsorption ni troubles digestifs, survenant au cours de la 5^{ème} décennie, comme dans environ 60% des cas des MC(10,11). L'hyposplénisme secondaire à une atrophie splénique est fréquent dans la MC (présent chez plus d'un tiers des patients et directement corrélé à la durée d'exposition au gluten) (1,12). On note plusieurs marqueurs d'auto-immunité, ce qui est d'autant plus fréquent dans la maladie cœliaque qu'il existe un hyposplénisme associé (1,13). La recherche d'anticorps anti-tissus (négative) a pu être réalisée dans le cadre de perturbations du bilan hépatique (bilan hépatique non décrit dans le texte), fréquemment rencontrées au cours de la maladie cœliaque, soit dans le cadre d'une cholangite, soit dans le cadre d'une hépatite auto-immune associées (10). L'antécédent de fracture du bras fait évoquer une possible ostéopénie secondaire (70% des patients au diagnostic de maladie cœliaque) (14).

Le traitement étiologique qui peut être proposé à la patiente pour cette thrombocytose est le régime sans gluten (possibilité de reverser un état d'hyposplénisme avec le régime sans gluten(6)). Concernant le titre : « un joli » évoque les corps de Howell-Jolly ; « tas de plaquettes » rappelle l'aspect d'amas plaquettaires observés au frottis sanguin dans le cadre d'une thrombocytose ; « qui a du mal à passer » peut indiquer une malabsorption/ralentissement du transit.

Références

1. Di Sabatino A, Brunetti L, Carnevale Maffè G, Giuffrida P, Corazza GR. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol.* 21 avr 2013;19(15):2313-8.
2. William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematol Amst Neth* 2007;12:1-13.
3. Perl L, Pasvolsky O, Lifshitz L, Mekori YA, Hershko AY. Increased eosinophilic responses in splenectomized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2012;108:34-8.
4. Ferial J, Depasse F, Geneviève F. How I investigate basophilia in daily practice. *Int J Lab Hematol* 2019;
5. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematol Amst Neth* 2007;12(2):89-98.
6. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet Lond Engl.* 2 juill 2011;378(9785):86-97.
7. Enfrein A, Hocqueloux M, Néel A, Agard C. [An atypical spleen]. *Rev Med Interne.* 13 août 2019;
8. Patil PV, Patil MG, Patil AM. Isolated intrasplenic vascular calcifications in a child with type 1 diabetes mellitus---A case report. *J Clin Ultrasound JCU* 2017;45:438-40.
9. Maheshwari A, Aneja S, Kumar P, Banga S. Celiac disease with splenic calcifications. *Indian J Pediatr.* juin 2011;78:740-2.
10. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019;17:142.

11. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014;14:194.
12. Corazza GR, Zoli G, Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Gasbarrini G. A reassessment of splenic hypofunction in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:391-7.
13. Bullen AW, Hall R, Gowland G, Rajah S, Losowsky MS. Hyposplenism, adult coeliac disease, and autoimmunity. *Gut* 1981;22(1):28-33.
14. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2017;28:781-90.

3) La démarche diagnostique des auteurs

Les étiologies néoplasiques de thrombocytose étaient éliminées : absence de mutation JAK2, MPL, CALR, BCR-ABL, et explorations médullaires normales. Il n'existait pas de contexte évocateur de cause réactionnelle pour la thrombocytose (pas de syndrome inflammatoire ni de carence martiale, pas d'antécédent chirurgical au niveau splénique). L'absence de rate en échographie alertait sur la présence d'un hyposplénisme. La tomодensitométrie abdomino-pelvienne ne retrouvait pas de tumeur et confirmait l'hyposplénie. A ce stade l'enquête étiologique s'orientait clairement vers un hyposplénisme fonctionnel. Devant la perte de poids et l'imagerie ne montrant pas d'anomalie vasculaire splénique, la recherche diagnostique s'orientait vers une pathologie digestive ou une maladie de système de type auto-immune, chez cette patiente malgré tout pauci-symptomatique. La recherche d'anticorps anti transglutaminase très fortement positive orientait clairement vers la maladie cœliaque dans ce contexte de perte de poids et même en l'absence de diarrhée. Le diagnostic était renforcé par la présence de l'allèle HLA DQ2 et finalement objectivé par la biopsie duodénale. Ainsi le traitement proposé était donc un régime sans gluten qui a amélioré la thrombocytose à un an et demi de suivi, parallèlement à une repousse splénique.

4) La discussion

L'asplénie ou hyposplénisme est l'incapacité de la rate à assumer ses deux principales fonctions que sont l'épuration des cellules sanguines altérées et la défense de l'organisme contre les bactéries encapsulées. L'évaluation de la fonction splénique indépendamment de la présence d'une rate de taille réduite en imagerie, peut être faite soit par recherche des débris cellulaires circulants (corps de Howell-Jolly, corps de Heinz, corps de Pappenheimer, acanthocytes) ou la recherche de globules rouges « piquetés » en microscopie à contraste de phase [1, 2]. La thrombocytose et la leucocytose sont d'autres signes biologiques de l'atrophie splénique.

Dans la littérature, l'hyposplénie/asplénie fonctionnelle a été décrite comme associée à un certain nombre de pathologies [3]. Plusieurs études ont souligné l'association entre la réduction de la fonction splénique et la présence d'une maladie cœliaque [4]. Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette association ne sont pas élucidés. L'asplénie fonctionnelle chez les patients intolérant au gluten est plus fréquente chez l'adulte et semble rare chez l'enfant [5]. Ceci suggère que

la survenue d'un hyposplénisme au cours de la maladie cœliaque est probablement corrélée à la durée d'exposition au gluten. Cet hyposplénisme fonctionnel semble corrélé à la sévérité de l'atrophie de la muqueuse jéjunale. L'atteinte splénique semble régresser une fois un régime pauvre en gluten initié [6]. Ces éléments renforcent l'hypothèse d'une causalité directe entre l'exposition au gluten et la dysfonction splénique dans la maladie cœliaque.

Dans les pays occidentaux, si un hyposplénisme est découvert de façon fortuite sur des anomalies du frottis sanguin, la maladie cœliaque est la cause la plus fréquemment retrouvée au terme des investigations [3-6]. La prévalence exacte de l'hyposplénisme chez les patients ayant une maladie cœliaque est mal connue.

Le « Joli » fait référence aux corps de Jolly qui étaient présents sur le frottis de la malade, et le « mal à passer » faisait écho aux paroles de la patiente et à la physiopathologie de la malabsorption dans la maladie cœliaque.

Références

1. Eichner ER. Splenic function: normal, too much and too little. *Am J Med* 1979;66:311-20.
2. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-21.
3. Williams BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematology* 2007;12:1-13.
4. Ferguson A, Hutton MM, Maxwell JD, Murray D. Adult coeliac disease in hyposplenic patients. *Lancet* 1970;1:163-4.
5. O'Grady JG, Stevens FM, Harding B, O'Gorman TA, McNicholl B, McCarthy CF. Hyposplenism and gluten-sensitive enteropathy. Natural history, incidence, and relationship to diet and small bowel morphology. *Gastroenterology* 1984;87:1326-31.
6. Bullen AW, Hall R, Gowland G, Rajah S, Losowsky MS. Hyposplenism, adult coeliac disease, and autoimmunity. *Gut* 1981;22:28-33.

Enigme 2

Encore un qui se la pète !

Robin Mas ¹, Laurent Magy ², Pierre Jésus ³, Kim Ly ⁴, Françoise Archambeaud ¹

¹ Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition, CHU Dupuytren 2, 16 rue Bernard Descottes, 87042 Limoges

² Service de Neurologie, CHU Dupuytren 1, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges

³ Service d'Hépatogastroentérologie, Unité de nutrition, CHU Dupuytren 1, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges

⁴ Service de Médecine interne, CHU Dupuytren 2, 16 rue Bernard Descottes, 87042 Limoges

1) L'observation

Un chauffeur d'engin de 44 ans consultait pour faiblesse musculaire avec perte de poids. Il avait pour antécédents une appendicectomie dans l'enfance et un tabagisme à 27 paquets années sevré. Il n'y avait pas d'intoxication alcoolique. Sur le plan familial, on notait un décès par arrêt cardiaque chez son père à 60 ans, un diabète de type 2 chez sa mère, pas d'autres antécédents notables chez son frère et son fils.

Il rapportait une diminution diffuse de la force musculaire avec une perte de 11 kg depuis trois ans et une anorexie. L'examen montrait un patient cachectique (poids 44 kg pour une taille de 1,79 m, indice de masse corporelle à 13,7 kg/m²) avec un ptosis bilatéral, une hypoesthésie distale associée à une aréflexie des quatre membres ainsi qu'une ataxie d'allure proprioceptive. Par ailleurs le patient présentait des troubles de la mémoire avec difficultés d'apprentissage. Sur le plan digestif, on notait une tendance à la constipation, l'abdomen était souple, indolore sans organomégalie. Il présentait aussi une dyspnée d'effort stade II NYHA avec une auscultation cardiaque normale.

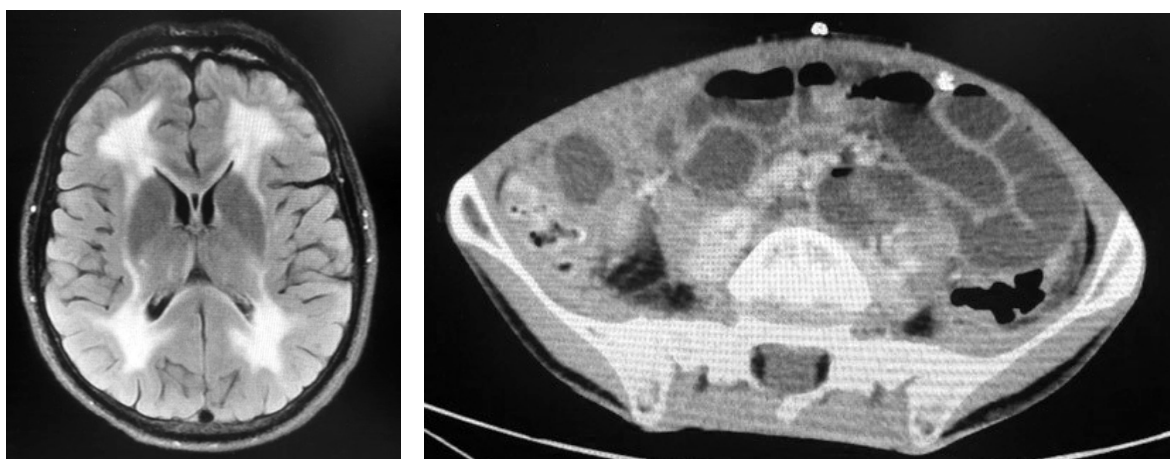
La biologie ne retrouvait pas d'anomalie (hémogramme, glycémie, calcémie, ionogramme, fonction rénale et hépatique, gaz du sang, bilan hormonal, il était cependant retrouvé une carence en zinc et en vitamine B12 ainsi qu'une stéatorrhée. L'ECG montrait un rythme régulier sinusal avec des ondes T négatives en inféro-latéral. L'EMG retrouvait une neuropathie sensitivomotrice démyélinisante, et la biopsie neuromusculaire une atrophie musculaire neurogène sévère ainsi qu'une perte massive en fibres nerveuses de tout calibre. La ponction lombaire ainsi que l'EEG étaient sans anomalie. Un examen ophtalmologique retrouvait un début de cataracte et les potentiels évoqués visuels étaient normaux. L'IRM cérébrale montrait une leuco-encéphalopathie (fig. 1) et un panel, à la recherche de maladie métabolique, lysosomale ou des stérols associés à une leucodystrophie était négatif.

Une nutrition entérale était alors instaurée avec des apports progressifs jusqu'à 2250 kcal/j, mal tolérée avec vomissements, douleurs et distension abdominale. Malgré les apports, le poids restait stable avec une diarrhée et une majoration de la stéatorrhée. Une fibroscopie œsogastroduodénale et

une coloscopie étaient réalisées sans anomalie. Le scanner abdomino-pelvien révélait une collection liquidienne para-iliaque gauche ainsi qu'un épaissement pariétal des parois grêlique et colique sans obstacle (fig. 2). Une vidéocapsule grêlique retrouvait une muqueuse œdématisée avec quelques zones purpuriques. Il n'y avait pas de lésion vasculaire à l'écho-Doppler des artères mésentériques. L'ensemble évoquait une pseudo-occlusion intestinale chronique avec la nécessité de mise en place d'un support nutritionnel parentéral.

Dix-huit mois après sa première évaluation, le patient présentait une aggravation de sa dyspnée, ressentie au moindre effort. L'échocardiographie transthoracique retrouvait une altération de la fonction ventriculaire avec une FEVG à 20% et une hypertrophie ventriculaire excentrique. Malgré le support nutritionnel parentéral puis un support entéral transitoire, difficilement toléré, avec apports d'environ 3000 kcal/j, il n'y avait pas eu de reprise pondérale.

Un œil expérimenté et un examen biologique simple permettait de poser le diagnostic.



2) L'avis de l'expert

Guillaume Gondran, service de médecine interne. Hôpital Dupuytren, Limoges

Il s'agit d'un homme de 44 ans, ancien tabagique, sans exposition professionnelle et sans antécédent personnel notable, et qui présente depuis 4 ans des manifestations cliniques peu spécifiques (asthénie, anorexie, amaigrissement massif, dyspnée, troubles cognitifs, faiblesse musculaire diffuse, constipation puis diarrhée) et plus spécifique (neuropathie et ptosis bilatéral). La neuropathie s'installe dans un contexte de cachexie et de carences probablement multiples. Les rares données biologiques disponibles sont normales à l'exception de la mise en évidence d'une carence en zinc et en vitamine B12 et d'une stéatorrhée. D'emblée il est à noter que les résultats de la CRP et de l'immunoélectrophorèse des protéines sériques ne sont pas rapportés... La dyspnée semble rattachée

à une altération de la fonction ventriculaire (FEVG=20%) et à une hypertrophie ventriculaire excentrique. La neuropathie est de mécanisme démyélinisant. L'atteinte musculaire est considérée comme secondaire à une atrophie neurogène sévère sur les données de la biopsie musculaire. Les troubles digestifs semblent secondaires à une pseudo-occlusion intestinale chronique (POIC) mais il est également mis en évidence dans un second temps une collection liquidienne para-iliaque gauche et un épaississement pariétal des parois grêliques et coliques, sans obstacle. Enfin l'IRM cérébrale met en évidence des hyper-signaux confluents bilatéraux et symétriques et sous corticaux en pondération T2.

Si les symptômes cliniques (hors ptosis) et les anomalies biologiques sont peu spécifiques, deux éléments d'orientation clés se dégagent de cette observation et nous permettrons d'avancer dans notre démarche diagnostique : l'atteinte neurologique et les troubles digestifs.

Dans un premier temps, nous chercherons à écarter une cause infectieuse d'évolution lente, préoccupation diagnostique constante car potentiellement curable. Nous ne savons pas s'il existe un syndrome inflammatoire biologique. De principe, nous aurions aimé avoir les résultats des sérologies VIH et des examens parasitologiques des selles (contexte de cachexie, diarrhée chronique et AEG). La NFS n'objective cependant pas de lymphopénie. Les examens endoscopiques (à ce stade) écartent l'hypothèse d'une tuberculose de localisation digestive et cela n'expliquerait bien sûr pas l'ensemble des symptômes. Une participation infectieuse est tout de même probable : l'aggravation des troubles digestifs peut être (en partie) expliquée par une pullulation microbienne dans ce contexte de POIC. Une leuco-encéphalopathie multifocale progressive due à une prolifération du JC virus dans ce contexte d'immunodépression (amaigrissement massif) nous semble peu probable car les lésions IRM sont bilatérales et symétriques et le patient n'est pas très immunodéprimé. Il nous semble par contre important d'éliminer formellement une maladie de Whipple dans ce contexte de diarrhée chronique inexpliquée, d'amaigrissement massif et compte tenu des troubles cognitifs. Un tableau de leuco-encéphalopathie diffuse périventriculaire à l'IRM est rapporté dans 6% des neuro-Whipple (1). Nous ne disposons pas des résultats des biopsies digestives étagées et nous ne savons pas si la recherche de *Tropheryma whipplei* par PCR a été réalisée dans les selles et la salive. Nous ne retiendrons cependant pas ce diagnostic car cela n'expliquerait ni la neuropathie, ni le ptosis, ni la masse para-iliaque gauche et ni la cardiopathie.

L'altération massive de l'état général et la mise en évidence secondairement d'une masse para-iliaque gauche incite à rechercher une étiologie néoplasique et/ou lymphomateuse. La POIC et la neuropathie périphérique s'intégreraient alors dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique (SNP) (2-3). Ces deux SNP, bien décrits dans la littérature, sont souvent associés aux anticorps anti-Hu. Les troubles neurologiques précèdent parfois de plusieurs années le diagnostic de cancer. Le syndrome pseudo-occlusif résulte alors d'une atteinte des neurones constitutifs des plexus entériques (3). Nous

ne retiendrons cependant pas ce diagnostic car il n'expliquerait ni la cardiopathie, ni la cataracte. La masse para-iliaque gauche d'allure liquidienne est par ailleurs peu évocatrice d'une étiologie tumorale maligne.

En absence d'étiologie infectieuse ou tumorale, il conviendra de rechercher certaines maladies inflammatoires responsables d'atteintes neurologiques et digestives. L'hypothèse d'une vascularite systémique nous semble écartée sur les données de la biopsie neuromusculaire. Les quelques lésions purpuriques du grêle (non biopsiées) ne suffisent pas à emporter notre conviction en absence de purpura cutanée, de livédo, d'arthralgies, de syndrome de Raynaud, de manifestations pulmonaires et/ou ORL.

Y-a-t-il un syndrome inflammatoire biologique ? (Donnée non disponible). Il conviendra tout de même de s'assurer de l'absence de cryoglobulinémie dans ce contexte de neuropathie inexpliquée. La maladie de Crohn et la maladie cœliaque sont également souvent associées à des neuropathies par le biais de carences multiples (vitamine B12, B1, E, folates ou en cuivre) ou par une atteinte probablement dysimmune spécifique (4). Les examens iconographiques n'ont pas mis en évidence de lésions inflammatoires et ulcérées évocatrices du diagnostic de la maladie de Crohn. Nous aurions tout de même aimé avoir les résultats des biopsies systématiques réalisées par voies endoscopiques (5). Ces diagnostics n'intégreraient ni l'atteinte neurologique centrale, ni le ptosis, ni l'atteinte cardiaque (les cardiopathies carencielles se corrigent sous nutrition entérale et ne sont pas des cardiopathies hypertrophiques).

L'amylose AL ou la neuropathie amyloïde familiale (secondaire à une mutation du gène de la transthyrétine) expliqueraient quasiment l'ensemble du tableau clinique. Ils sont responsables d'un amaigrissement important, d'une cardiopathie infiltrative, d'une neuropathie démyélinisante ataxiante et d'une dysautonomie (parfois responsable de diarrhées et/ou de constipation). La présence d'une cataracte et le décès précoce d'origine cardiaque chez son père incitent à privilégier l'hypothèse d'une neuropathie amyloïde familial dans le cas présent (pathologie autosomique dominante). Il conviendra de s'assurer par une relecture de la biopsie neuromusculaire (par un œil entraîné) de l'absence de dépôts amyloïdes dans l'endonèvre avant d'écarter le diagnostic d'amylose. La relecture de la biopsie neuromusculaire permet, même dans des laboratoires spécialisés, de redresser 13% des diagnostics d'amylose (6). En présence d'amylose, l'immunoélectrophorèse des protéines sériques et le dosage des chaînes légères sériques permettront d'écarter l'amylose de type AL. Mais là encore, nous ne retiendrons pas le diagnostic d'amylose car cela n'expliquerait ni la leuco-encéphalopathie, ni le ptosis bilatéral...

Il convient enfin de rechercher devant toute maladie d'expression systémique inexpliquée, sans signes inflammatoire et sans signes d'immunité, une maladie métabolique d'expression tardive. L'aspect de l'IRM cérébrale nous orientent d'ailleurs d'emblée vers une leucodystrophie d'origine

génétique car le caractère confluent, bilatéral et symétrique n'orientait ni vers une pathologie inflammatoire (de type SEP par exemple), ni vers une pathologie sévère des petits vaisseaux (type CADASIL). L'association d'une neuropathie périphérique inexplicée de mécanisme démyélinisant, d'un déficit musculaire, d'un ptosis bilatéral, d'un tableau de POIC, d'une leuco-encéphalopathie, d'une cardiomyopathie hypertrophique évoque une cytopathie mitochondriale : l'encéphalopathie mitochondriale neuro-gastro- intestinale (MNGIE) (7). C'est le diagnostic que nous retiendrons.

La MNGIE est une rare maladie autosomique récessive liée à une mutation du gène TYMP codant la thymidine phosphorylase. Les premiers symptômes débutent en moyenne vers l'âge de 18 ans. La normalité du panel diagnostique réalisée chez ce patient à la recherche de maladie métabolique, lysosomale ou des stéroïdes associés à une leucodystrophie ne doit pas, à notre avis, remettre en cause le diagnostic de MNGIE. On ne trouve que ce que l'on recherche ! Le diagnostic, suspecté par l'élévation du taux de lactates plasmatique, sera confirmé par un simple prélèvement sanguin mesurant une élévation du taux plasmatique de thymidine et de deoxyuridine (supérieur à 3 et 5 $\mu\text{mol/L}$ respectivement). La relecture (par un œil expérimenté) de la biopsie neuromusculaire devrait permettre de mettre en évidence des « fibres musculaires rouges et déchiquetées » et des fibres cox négatives.

Il reste à intégrer, dans l'histoire clinique de ce patient, les résultats du scanner abdomino-pelvien révélant une collection liquidienne para-iliaque gauche ainsi qu'un épaississement pariétal des parois grêliques et coliques. La lecture attentive du scanner révèle également des diverticules du grêle (en fosse iliaque droite) et un pneumopéritoine (non rapporté dans l'observation !). Les diverticules coliques et grêliques, parfois volumineux, sont fréquents au cours des MNGIE, ce qui conforte ce diagnostic. En l'absence de cœlioscopie, le pneumopéritoine est classiquement secondaire à une perforation d'un organe creux. Dans ce contexte, nous émettons l'hypothèse que la collection liquidienne est probablement un abcès sur une rupture de diverticules dans un contexte de diverticulite. Plusieurs observations de perforation digestive de diverticules dans le contexte de MNGIE sont rapportées dans la littérature (8-9). Cela expliquerait le titre : « Encore un qui se la pète » !

Références

- (1) Compain C, Sacre K, Puéchal X, Klein I, Vital-Durand D, Houeto JL, et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Nov;92(6):324-30.
- (2) Khouatra C, Honnorat J, Bombaron P, Gerinière L, Pinede L, Gonnaud PM, et al. [Paraneoplastic intestinal pseudo-occlusion and sensory neuronopathy disclosing small-cell bronchial cancer]. *Rev Med Interne*. 1997;18(8):652-6.
- (3) Didelot A, Honnorat J. [Paraneoplastic neurological syndromes]. *Rev Med Interne*. 2011 Oct;32(10):605-11.
- (4) Gondim FA, Brannagan TH, Sander HW, Chin RL, Latov N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain* 2005;128(Pt 4):867-79.

- (5) Imperatore N, Tortora R, Gerbino N, Caporaso N, Rispo A. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) mimicking refractory celiac disease. *Dig Liver Dis* 2017;49:1061-1062.
- (6) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid*. 2011 Jun;18(2):53-62.
- (7) Pacitti D, Levene M, Garone C, Nirmalanathan N, Bax BE. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: Into the Fourth Decade, What We Have Learned So Far. *Front Genet*. 2018 Dec 21;9:669.
- (8) Granero Castro P, Fernández Arias S, Moreno Gijón M, Alvarez Martínez P, Granero Trancón J, Álvarez Pérez JA, et al. Emergency surgery in chronic intestinal pseudo-obstruction due to mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: case reports. *Int Arch Med*. 2010 Dec 8;3:35.
- (9) Martínez-García FA, Jiménez-Gómez MR, Morsi-Hassan O, Fortuna-Alcaraz ML, Sicilia- Guillen J, Fernández-Barreiro A. [Acute peritonitis and small bowel diverticula in a patient with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy]. *Rev Neurol*. 2001 Aug 16- 31;33(4):328-33.

3) La démarche diagnostique des auteurs

La biologie révélait une hyperlactatémie à 1330 mmol/L avec un rapport lactate/pyruvate à 37 (n : 7-20). Il n'y avait pas de défaillance aiguë d'organe expliquant un trouble de l'oxygénation tissulaire ni intoxication médicamenteuse ce qui pouvait orienter vers une origine métabolique et en particulier une pathologie mitochondriale. Le tableau associait à l'amaigrissement sévère des troubles neurologiques : polyneuropathie sensitivomotrice avec atteinte axonale ainsi qu'une leuco-encéphalopathie avec troubles de la mémoire. Sur le plan ophtalmologique, le patient présentait une cataracte précoce et un ptosis bilatéral. Enfin, il existait une atteinte cardiaque avec une hypokinésie globale sévère, une atteinte digestive avec pseudo-obstruction intestinale chronique et une malabsorption aggravant le pronostic.

L'ensemble de ces symptômes pouvait s'intégrer dans le syndrome « Mitochondrial Neuro Gastro Intestinal Encephalomyopathy » (MNGIE). Celui-ci est dû à un déficit en thymidine phosphorylase. La mesure de l'activité enzymatique retrouvait une activité effondrée <0,1 (n : 0,48-0,96) et l'analyse moléculaire décelait une mutation du gène TYMP confirmant le diagnostic. Malheureusement, le patient décédait en octobre 2019 à la suite d'une pelvipéritonite dans un état nutritionnel et cardiaque ne permettant pas d'anesthésie générale.

4) La discussion

Les pathologies mitochondriales sont peu fréquentes, le diabète mitochondrial, le syndrome de Kearns Sayre et le syndrome MELAS en sont les plus connues. Le syndrome MNGIE est dû à la mutation du gène TYMP entraînant un déficit en thymidine phosphorylase. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive rare, avec 200 cas décrits dans la littérature et une errance diagnostique d'en moyenne 12 ans [1-3]. Le déficit de cette enzyme, dont le rôle est de dégrader la désoxythymidine et la désoxyuridine, entraîne un déséquilibre du pool d'acides nucléiques [4]. L'accumulation des acides nucléiques induit des mutations de l'ADN mitochondrial non réparées entraînant une

défaillance mitochondriale [4]. Les critères cliniques majeurs sont une leuco-encéphalopathie avec neuropathie périphérique et symptômes oculaires. Les atteintes digestives sont également très fréquentes avec une atteinte sévère de la mobilité gastro-intestinale [3]. Les symptômes apparaissent lors de la dégradation de plus de 80% des mitochondries [5].

Après suspicion sur les critères cliniques et biologiques soit, notamment, une hyperlactatémie traduisant un défaut de phosphorylation oxydative, le diagnostic de MNGIE est confirmé par une activité de la thymidine phosphorylase effondrée, avec une augmentation de la désoxythymidine ainsi que la désoxyuridine plasmatique secondaire à une mutation du gène TYMP.

Le traitement repose essentiellement sur une prise en charge nutritionnelle renforcée. La pseudo-obstruction intestinale chronique rend difficile la nutrition orale et entérale et la mise en place d'un support nutritionnel parentéral au long cours peut être nécessaire. La dialyse péritonéale ou hémodialyse n'ont montré que peu d'intérêt, de même que la transfusion de plaquettes qui contiennent une concentration élevée en thymidine phosphorylase. Par contre, la transplantation hépatique ainsi qu'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permettraient de maintenir un taux enzymatique stable. Ces possibilités thérapeutiques, envisagées chez notre patient, n'avaient pas été retenues en raison de son mauvais état cardiaque. Par ailleurs des études de phase 2 de supplémentation par enzymothérapie sont en cours [6].

Références

1. Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: An autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000;47:792-800.
2. Pacitti D, Levene M, Garone C, Nirmalanathan N, Bax BE. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: Into the fourth decade, what we have learned so far. *Front Genet* 2018;9:669.
3. Yadak R, Breur M, Bugiani M. Gastrointestinal Dysmotility in MNGIE: From thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:33.
4. Yadak R, Sillevs Smitt P, van Gisbergen MW, van Til NP, de Coo IFM. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy caused by thymidine phosphorylase enzyme deficiency: From pathogenesis to emerging therapeutic options. *Front Cell Neurosci* 2017;11:31.
5. Mazat J-P, Rossignol R, Malgat M, Rocher C, Faustin B, Letellier T. What do mitochondrial diseases teach us about normal mitochondrial functions that we already knew: Threshold expression of mitochondrial defects. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1504:20-30.
6. Bax BE, Levene M, Bain MD, Fairbanks LD, Filosto M, Kalkan Uçar S, et al. Erythrocyte encapsulated thymidine phosphorylase for the treatment of patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: Study protocol for a multi-centre, multiple dose, open label trial. *J Clin Med* 2019;8. pii: E1096.

Enigme 3

Une polyarthrite qui fait tourner les têtes

R. Collot¹, A. Renaud¹, P. Morcel¹, A. Neel¹, M. Desprets^{1,2}

¹Service de Médecine Interne, CHU Hôtel-Dieu, 1 place Alexis-Ricordeau, 44000, Nantes

²Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier, 1 rue Marengo 49325 Cholet

1) L'observation

Une femme, âgée de 55 ans, consultait en médecine interne devant une symptomatologie cutané-articulaire fébrile évoluant depuis 6 mois. Elle n'avait pas d'antécédent médical ou familial particulier. Elle était mariée, avait 3 enfants (G4P3) et travaillait comme hôtesse de caisse. Elle ne consommait pas d'alcool mais fumait un-demi paquet de cigarettes par jour. Elle était sédentaire.

L'histoire de la maladie commençait dans les suites d'une opération de l'épaule gauche pour tendinopathie par l'apparition de polyarthralgies de rythme inflammatoire symétriques des poignets, des genoux et des coudes, avec parfois des gonflements. La patiente était fébrile jusqu'à 39°C et présentait concomitamment une éruption récidivante du torse maculo-papuleuse, peu prurigineuse, sans atteinte des muqueuses ou des extrémités. A l'interrogatoire, la patiente notait la présence d'une odynophagie et d'épisodes de rougeur oculaire attribués à des conjonctivites, spontanément résolutive.

Cliniquement, on objectivait la présence de synovites, d'un érythème pharyngé et d'adénopathies inguinales bilatérales centimétriques. Le reste de l'examen était sans particularité. Biologiquement, l'hémoglobine était à 13,4 g/dL, les leucocytes à 6, G/L dont 3,6 G/L neutrophiles et 2 G/L lymphocytes. Il existait un syndrome inflammatoire biologique avec 42 mg/L de CRP, une vitesse de sédimentation à 58 mm à la première heure et une procalcitonine dosée à 2,2 ng/mL. La fonction rénale était conservée et le bilan hépatique mettait en évidence des gamma-GT à 2 fois la normale. Le bilan immunologique mettait en évidence des anticorps antinucléaires à 1/80, un facteur rhumatoïde (FR) élevé à 250 UI/mL, des Anticorps anti-CCP négatifs, ainsi qu'un complément normal. On notait la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale à 16,3 g/L sur l'électrophorèse des protéides. Le dosage de la ferritine revenait à 168 µg/L. La réalisation d'un bilan infectieux large comprenant des hémocultures, la recherche des virus VIH, VHB, et VHC, de *Coxiella Burnetti*, *Bartonella spp*, *Borrelia spp*, *Brucella spp*, et *Tropheryma whipplei* (PCR salive et selles) s'avérait négative.

Le diagnostic de maladie de Still de l'adulte atypique était retenu et la patiente était traitée par corticothérapie 0,5 mg/kg, permettant une rémission des symptômes articulaires. Celle-ci n'était que

de courte durée avec rechute rapide des symptômes (fièvre et érythème maculo-papuleux), accompagnés de douleurs thoraciques en relation avec un épanchement péricardique de 4 mm au niveau de l'oreillette et du ventricule droits à l'échocardiographie. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien ne mettait en évidence que des adénopathies centimétriques distribuées au niveau médiastinal, inguinal et cervical bas, sans autre anomalie.

Une intensification thérapeutique était décidée avec bolus de méthylprednisolone et introduction de méthotrexate. Une fois encore le traitement permettait une rémission de tous les symptômes transitoirement, mais la patiente rechutait de nouveau sur un mode articulaire et cutané. Devant cet échec l'indication d'un traitement par anakinra était posée. Après 3 jours de traitement, la patiente présentait de manière rapidement progressive une rougeur oculaire douloureuse bilatérale, avec baisse d'acuité visuelle.

Au vu des éléments précédents, un examen simple permettait de faire le diagnostic.

2) La démarche diagnostique de l'experte

Amandine Forestier, Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble

Cette patiente, sans antécédent médical particulier, de profil sédentaire et chez laquelle on retient comme unique facteur de risque un tabagisme actif, développe un tableau clinique chronique associant fièvre, odynophagie, conjonctivite, polyarthrite, éruption maculo-papuleuse récidivante du torse, adénopathies inguinales. Biologiquement, on retient un syndrome inflammatoire avec augmentation modérée de la CRP et hypergammaglobulinémie polyclonale. La ferritine n'est pas augmentée. Le facteur rhumatoïde est augmenté de manière significative, le reste du bilan immunologique est négatif. Selon les critères de classification de Yamaguchi, nous avons 3 critères majeurs et 2 mineurs, et selon ceux de Fautrel, 4 critères majeurs. Il paraît logique d'évoquer le diagnostic de maladie de Still dans ces conditions, tout en relevant deux atypies : l'absence d'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, présente chez environ 60 % des patients habituellement, ainsi que l'absence d'hyperferritinémie, qui augmente la sensibilité. Mais cela serait sans tenir compte des critères d'exclusion que propose Yamaguchi...

En effet, la récurrence des symptômes, l'apparition d'une péricardite puis semble-t-il d'une uvéite bilatérale sous un traitement progressivement intensifié doit, avant de conclure à une maladie réfractaire, nous faire reconsidérer le diagnostic. Il peut être utile de garder en mémoire la survenue des symptômes dans les suites d'une chirurgie de l'épaule (dont on ne connaît pas la nature) : possible porte d'entrée infectieuse, occasion de nouvelles prescriptions médicamenteuses (antalgiques ou antibiotiques par exemple). Alors penchons-nous sur les diagnostics différentiels proposés dans le Plan National de Diagnostic et de Soins rédigé en 2017 (PNDS) (1).

Sur le plan infectieux, en dehors des sérologies déjà réalisées, on écarte assez rapidement une infection à pyogènes, un sepsis occulte ou profond devant la durée d'évolution des symptômes et l'absence d'aggravation rapide malgré une immunodépression marquée. L'évolution sur plusieurs mois peut faire évoquer une infection par mycobactérie, atypique (iatrogène notamment) ou non, de diagnostic souvent ardu. Le type d'atteinte cutanée, l'atteinte polyarticulaire sont peu évocatrices, et l'absence d'altération de l'état général malgré l'immunodépression induite serait très étonnante, sans compter les complications évolutives décrites inhabituelles dans ces situations. Le caractère sédentaire exclut de nombreuses étiologies exotiques. L'hypothèse d'une maladie de Whipple serait très séduisante. Diagnostic différentiel classique des polyarthrites, elle pourrait expliquer, outre les atteintes péricardique, ophtalmologique et ganglionnaires, une carence martiale relative (ferritine normale dans un contexte inflammatoire). En revanche, l'atteinte cutanée est moins classique. La négativité des PCR salive et selles rend peu probable ce diagnostic, et aucun examen non invasif ne permet d'étayer cette hypothèse.

La possibilité d'une néoplasie et notamment d'une hémopathie est à considérer avec attention. Le lymphome angio-immunoblastique peut classiquement donner des signes généraux, une éruption cutanée (habituellement prurigineuse), un tableau de polyarthrite (2). Dans ce contexte, la survenue de symptômes après exposition à des antibiotiques a été décrite (3). Les atteintes péricardique et ophtalmologique sont plus difficiles à intégrer. On note que la numération formule sanguine est normale, les ganglions sont de faible volume et l'absence d'hépatosplénomégalie. On pourrait envisager un examen simple, la biopsie cutanée. Celle-ci ne permet souvent pas de poser le diagnostic. La biopsie ganglionnaire à la recherche d'un infiltrat lymphocytaire T clonal ne peut être réalisée simplement.

Une autre maladie inflammatoire pourrait être évoquée. Au vu de la chronologie, une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse peut s'envisager de principe, mais il y a peu d'arguments en faveur (absence d'hyperéosinophilie, durée prolongée,...). Si l'éruption était plus évocatrice d'urticaire, l'atteinte articulaire orienterait volontiers vers une vascularite hypocomplémentémique ou un syndrome de Schnitzler : ces hypothèses n'expliquent pas l'ensemble du tableau, le bilan biologique est peu évocateur. Au vu de l'âge, les syndromes auto-inflammatoires héréditaires sont improbables.

Revenons aux étiologies infectieuses, car on s'étonne de l'absence de sérologie syphilitique dans le bilan, peut-être car le PNDS ne la suggère qu'en fonction du contexte, peu évocateur dans le cas présent. Mais n'oublions pas que cette maladie est en nette augmentation ces dernières années (4). Et partant du principe que toute uvéite doit faire réaliser une sérologie syphilitique, nous pouvons refaire l'histoire de ce tableau clinique trompeur : au stade de syphilis secondaire, des tableaux de fièvre prolongée, de polyarthrite ou d'éruption cutanée pouvant recouvrir différents visages sont

décrits (5, 6, 7). La survenue d'une péricardite, même rare, peut émailler l'évolution de cette maladie (8). Sur le plan biologique, l'hypergammaglobulinémie, la présence de facteur rhumatoïde sont classiques. Reste à expliquer pourquoi les symptômes débutent après cette chirurgie de l'épaule : dans un contexte de syphilis latente, on pourrait se poser la question d'une réaction d'Herxheimer favorisée par l'antibioprophylaxie péri-opératoire (9). Le tableau clinique initial n'est cependant pas suffisamment détaillé pour étayer cette hypothèse mais surtout cela ne peut expliquer le caractère chronique des manifestations...

L'examen simple attendu pourrait donc être la sérologie syphilis. Cette « grande simulatrice » n'a pas fini de faire tourner les têtes, ou est-ce la forme hélicoïdale de ce spirochète qui explique le titre ?

Références

1. Protocole National de Diagnostic et de soins Maladie de Still de l'Adulte 2017
2. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma with Polyarthritis Resembling Rheumatoid Arthritis. [Clin Med Res](#). 2016 Dec; 14(3-4): 159–162
3. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mimicking drug fever and infectious etiology after a thyroidectomy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16932
4. The Modern Epidemic of syphilis. *N Engl J Med* 2020;382:845-54
5. Musculoskeletal involvement of syphilis – a forgotten lesson. [BMJ Case Rep](#). 2012 Jul 11;2012
6. Polyarthritis and fever NEJM. *N Engl J Med* 1994; 330:769-774
7. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. [Allergol Immunopathol \(Madr\)](#). 2016;44:286-91
8. Tamponnades récidivantes révélant un cas de syphilis tertiaire. *Journal des Maladies Vasculaires* 2013 Mar ; 38(2):140
9. Jarisch-Herxheimer Reaction after Penicillin Therapy among Patients with Syphilis in the Era of the HIV Infection Epidemic: Incidence and Risk Factors. [Clinical Infectious Diseases](#), Volume 51, Issue 8, 15 October 2010, Pages 976–979

3) La démarche diagnostique des auteurs

La patiente présentait un tableau d'allure auto-inflammatoire systémique évocateur de maladie de Still, atypique du fait de l'absence d'hyperferritinémie et d'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. La réponse initiale aux différents traitements immunosuppresseurs et la présence d'une péricardite ont pu conforter à tort le diagnostic. Mais devant la présence d'une rougeur oculaire bilatérale et douloureuse associée à une baisse d'acuité visuelle, la patiente était adressée en consultation d'ophtalmologie où était mise en évidence une panuvéite granulomateuse sévère avec chorioretinite de l'oeil droit, suspecte de syphilis.

Après réalisation de la sérologie, le diagnostic de neurosyphilis secondaire était confirmé devant un TPHA > 256 et un VDRL > 20480. Une ponction lombaire réalisée devant l'atteinte du segment postérieur mettait en évidence une réaction méningée purement cellulaire avec 9 éléments mononucléés et une sérologie syphilitique dans le liquide céphalo-rachidien douteuse. L'IRM cérébrale s'avérait normale, de même que le TEP-scan au 18FDG. La patiente était traitée par pénicilline G intraveineuse 24 millions UI/24heures pendant 14 jours avec une rémission complète des lésions cutanées, de la fièvre, et des arthralgies inflammatoires. A noter une réaction de Jarish-

Herxheimer lors de la 2^{ème} perfusion. Le titre du VDRL était divisé par 8 à 3 mois en faveur d'une bonne réponse sérologique. Après un nouvel interrogatoire, la patiente rapportait que son mari avait présenté avant elle un érythème cutané fébrile persistant, régressif après un traitement antibiotique.

4) La discussion

La syphilis est une tréponématose vénérienne ré-émergente liée à un spirochète (*spiro* : spirale, hélice), *Treponema pallidum*, bactérie intracellulaire cosmopolite. Ses modes de transmission principaux sont sexuel, congénital, ou par toxicomanie intraveineuse. Sa présentation clinique est extrêmement polymorphe ("la grande simulatrice"), hormis le chancre (syphilis primaire) qui en fait la forme de diagnostic le plus facile. Il existe des périodes de rémission spontanée entre la phase primaire et les phases secondaire (diffusion systémique du pathogène) et tertiaire (réaction granulomateuse à inoculum faible), dont l'évolution peut se faire sur plusieurs années.

Le diagnostic sérologique repose habituellement sur l'association d'un test spécifique des tréponèmes (le TPHA), ainsi qu'un test non spécifique quantitatif (le VDRL). Le traitement fait appel à la pénicilline G en 1^{ère} intention (doxycycline en cas d'allergie) avec des modalités de traitement adaptées au stade et à la forme de la maladie [1]. L'atteinte ostéo-articulaire de la syphilis est bien connue mais trompeuse et peut réaliser dans sa forme secondaire un tableau fébrile de polyarthrite séronégative (ou séropositive pour le FR comme ici) mais également des ostéites et périostites, ainsi que des sacro-iliites [2]. La syphilis tertiaire peut se manifester par une neuroarthropathie tabétique. La péricardite est peu représentée dans la littérature, au contraire des atteintes aorto-coronaires mieux décrites [3]. L'atteinte ophtalmologique est également polymorphe, allant de la classique panuvéite, évocatrice surtout en association avec une atteinte cornéenne, aux sclérites et épisclérites, en passant par la vascularite rétinienne. A noter que l'uvéite postérieure est à considérer comme une neurosyphilis et doit être traitée comme telle [4]. Contrairement aux anti TNF α et à l'ustekinumab, il n'y a pas, à notre connaissance, de description de révélation d'une syphilis secondaire sous anti-IL1 [5]. La présentation initiale de notre patiente trouve écho dans la littérature [6]. Cette observation rappelle l'importance de la sérologie syphilitique devant un tableau systémique non compris, surtout en cas d'aggravation sous immunosuppresseurs, et qu'un examen ophtalmologique peut être contributif dans une démarche diagnostique complexe.

Références

1. Hook EW. Syphilis. Lancet 2017;389:1550–7.
2. Lioté F, Ea HK. Arthrites vénériennes. Rev Rhum 2006;73:154–8.
3. Martin JH, Woods M, Mudge A. Old bugs new populations: an unusual presentation of pericarditis. Intern Med J. 2009;39:850–1.
4. Gaudio PA. Update on ocular syphilis: Curr Opin Ophthalmol 2006;17:562–6.
5. Asahina A, Ishii N, Tohma S. . Secondary syphilis following tumor necrosis factor- α inhibitor treatment for rheumatoid arthritis. J Dermatol. 2012;39:199–201.
6. Da Silva Carneiro SS, Pirmez R, de Hollanda TR, Cuzzi T, Ramos-E-Silva M. Syphilis mimicking other dermatological diseases: reactive arthritis and Mucha-Habermann disease. Case Rep Dermatol 2013;5:15–20.

Enigme 4

Let's dance...

Bertrand Lioger, Claire Le Pendu, Wafaa Mounfaloti

Service de Médecine interne et Maladies Systémiques, Hôpital Saint-Louis, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 1 Avenue Claude Vellefaux, Paris, France

1) L'observation

Un homme, âgé de 25 ans, consultait en Novembre pour un acrosyndrome associé à une anémie. Il n'avait pas d'antécédent médico-chirurgical ou familial et ne prenait aucun médicament. Il était célibataire, avec des rapports sexuels à risque, et travaillait comme saisonnier en été dans la restauration. Il rapportait une consommation régulière de tabac, de cannabis et festive d'alcool et de cocaïne. Ses loisirs se résumaient à la pratique de la musique et l'absence de sport ou de voyage.

Depuis un mois, il se plaignait d'une asthénie associée à des myalgies localisées aux cuisses, aux bras et aux mains avec parfois la sensation de « froid » ou de « doigts morts » au niveau des mains et deux épisodes de lombalgies ayant nécessité la prise de paracétamol et d'ibuprofène. Enfin, il avait constaté la présence inconstante d'urines foncées au réveil.

L'examen clinique retrouvait un état général conservé, une absence de syndrome anémique ou de syndrome tumoral hématologique. Il existait une kératose palmaire bilatérale et des hémorragies unguéales, confirmées par une capillaroscopie. La manœuvre de Allen n'objectivait pas de retard de revascularisation. La palpation des avant-bras retrouvait des myalgies, sans déficit musculaire ou amyotrophie. Le reste de l'examen était sans particularité.

Les examens biologiques réalisés à la sortie du box de consultation étaient les suivants : hémoglobine à 11g/dL, réticulocytes à 78.000/mm³, pas d'anomalie de la numération sanguine, créatininémie à 80 μmol/L, haptoglobine à 0,25 g/L, LDH à 397 (n<400 UI/L), CPK à une fois et demi la normale (n: 20-200 UI/L), bilan hépatique normal, électrophorèse de protéines plasmatiques normale, absence de marqueurs immunologiques, test de Coombs négatif et bandelette urinaire révélant : protéinurie:+, hématurie: ++ (en détails protéinurie: 125 mg/24h, myoglobinurie négative, sédiment urinaire : 2 hématies). **Un examen simple permettait de faire le diagnostic.**

2) La démarche diagnostique de l'expert

Yves Allenbach, service de médecine interne, hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris)

Tableau clinico-biologique compatible avec une anémie hémolytique (AH)

Il s'agit d'un patient de 25 ans, qui présente une anémie modérée avec haptoglobine basse suggérant très fortement une anémie hémolytique (pas d'élément pour une cause alternative à la baisse de l'haptoglobine). La normalité du taux de LDH et des réticulocytes est possible au cours d'une AH.

Éléments en faveur d'une anémie intravasculaire

La présence très probable d'une hémoglobinurie (urines foncées, protéinurie modeste, avec hématurie à la bandelette, non expliquée par une myoglobulinurie ou la présence d'hématies) est en faveur de cette hypothèse ainsi que l'absence d'hépatosplénomégalie.

Raisonnons à partir de cette anémie hémolytique.

On écarte en premier lieu une anémie hémolytique auto-immune (AHAI).

Une AHA1 à *agglutinines froides* pourrait être discutée (hiver et acrosyndrome), mais le Coombs est négatif. Cette maladie primaire ou secondaire paraît donc peu probable, ce d'autant qu'il s'agit habituellement d'une hémolyse extra-vasculaire. Une AHA1 à Ac chauds pourrait aussi être évoquée (prise d'ibuprofène ; exposition possible). Si le diagnostic n'est pas exclu par la négativité du Coombs, aucun examen simple ne permettrait de retenir ce diagnostic (IgA, IgG de faible affinité).

L'*hémoglobinurie paroxystique* est une cause d'AHAI avec parfois un Coombs négatif. Cette pathologie rare est classiquement associée à la syphilis (comportement sexuel à risque et lésions palmaires). Cependant elle est surtout décrite chez l'enfant, et le diagnostic repose sur un test de réalisation délicate (test de Donath-Landsteiner). Concernant les autres causes d'AH extra-corporelles acquises, bien que le taux de schizocytes ne soit pas précisé, le tableau décrit n'est pas celui d'une microangiopathie thrombotique.

Le patient n'a aucun antécédent familial ou personnel et les causes 'classiques' d'anémie hémolytique corpusculaire paraissent peu probable

Parmi les causes constitutionnelles, le *déficit en G6PD (déficit enzymatique)* est une des causes les plus fréquentes, mais ni l'ibuprofène, ni le paracétamol (excepté en cas de surdosage) ne sont classiquement associés à des crises hémolytiques aiguës. De plus, le tableau clinique n'évoque ni une hémolyse aiguë, ni une hémolyse chronique (pas de splénomégalie), comme celles observées en cas de déficit en G6PD. Les *maladies de la membrane* ont un début précoce et la plupart d'entre elles ne s'accompagnent pas de signe extra-hématologique. Si l'examen du frottis est ici très important, le diagnostic formel est complexe (ex : éktacytométrie, génétique). L'origine du patient, et le VGM ne sont pas précisés mais le tableau clinique n'est pas évocateur d'une *hémoglobinopathie*.

Concernant les *causes corpusculaires acquises*, la présence de signes extra-hématologiques n'est pas en faveur d'une *hémoglobinurie paroxystique nocturne*. Les signes extra-hématologiques et l'histoire de la maladie ne plaident pas pour une cause infectieuse. La présentation clinique, l'absence de fièvre et de voyage excluent la possibilité d'un *paludisme*, d'une *trypanosomiase*, d'une *leishmaniose* ou d'une *babésiose*. Il n'a pas été rapporté de cas autochtone de *fièvre hémolytique des roussettes* qui, le plus souvent, s'associe à un Coombs positif. L'hyperkératose palmaire peut être présente au cours des *intoxications chroniques à l'arsenic*, mais là encore les autres signes extra-hématologiques ne sont pas compatibles avec cette hypothèse. Cette remarque est aussi vraie pour les *intoxications au plomb*, ou la *maladie de Wilson*.

Pour progresser dans le diagnostic, il est fondamental d'inclure les signes extra-hématologiques dans le raisonnement. Or, sont décrits au premier plan chez le patient des signes musculosquelettiques orientant vers une myopathie associée.

Une pathologie associant hémolyse et myopathie est-elle possible ici ?

Le *syndrome de Mac Léod* est une neuroacanthocytose (liée à l'X) secondaire à des mutations du gène codant pour la protéine XK (liée indirectement aux antigènes Kell). L'hémolyse modérée est liée à une pathologie membranaire (acanthocytes sur le frottis sanguin). Une myopathie avec élévation systématique des CK est présente mais au second plan des manifestations neurologiques (chorée) et psychiatriques.

Un *déficit en phosphofructokinase* (myopathie métabolique de type glycogénose) pourrait expliquer les signes musculaires mais aussi l'hémolyse. Cependant les premiers symptômes débutent dans l'enfance et dans ce cas l'hémolyse s'accompagne d'une élévation de la bilirubine et des réticulocytes.

L'AH et la myopathie avec intolérance à l'effort font aussi partie du spectre des manifestations du *déficit en phosphoglycérate kinase* (lié à l'X). Cette pathologie exceptionnelle peut aussi être associée à des manifestations neurologiques centrales ou périphériques. Les patients ont typiquement un phénotype qui est soit neuro-musculaire soit hématologique. Le phénotype 'hémato-musculaire' n'est pas fréquent et lorsqu'il y a des signes hématologiques, ils débutent dans la petite enfance.

Comment intégrer les signes dermatologiques et vasculaires ?

L'hypothèse d'une myopathie auto-immune ne peut être retenue. En effet, une dermatomyosite (associée à l'Ac anti-MDA5) ou un syndrome des anti-synthétases (acrosyndrome, hyperkératose et myopathie) n'expliquent pas les signes hématologiques.

Seule une hypothèse 'mécanique' peut réunir tous les signes : hématologiques, dermatologiques et musculosquelettiques.

L'*hémolyse extra-corpusculaire mécanique traumatique* est décrite après des efforts prolongés des membres inférieurs (marathoniens) mais aussi des membres supérieurs. Plusieurs dizaines de cas

d'hémoglobinurie avec baisse de l'haptoglobine ont été décrits chez le percussionniste [1,2]. Le patient est musicien, ce qui pourrait expliquer l'hyperkératose. Un acrosyndrome, des hémorragies unguéales et/ou des troubles sensitifs transitoires sont fréquemment rapportés par chez les joueurs de Conga ou de Djembe, notamment en cas de prise de toxiques (cannabis, cocaïne)[3]. Les myalgies des avants bras, l'élévation modestes des CK, et les lombalgies sont classiquement rapportées au cours de ce syndrome. Dans ce cas, **l'analyse du frottis sanguin** montre la présence de **schizocytes**. **Cet examen simple devrait donc confirmer le diagnostic**. Les percussionnistes disent d'ailleurs que « s'ils n'ont pas les urines foncées le lendemain d'un concert, c'est qu'ils n'ont pas été bons » ! Ceux de David Bowie ne devaient pas faire exception.

Références

- [1] Kaden WS. Traumatic haemoglobinuria in conga-drum players. Lancet 1970;760:1341–2.
- [2] Tobal D, Olascoaga A, Moreira G, Kurdián M, Sanchez F, Roselló M, et al. Rust urine after intense hand drumming is caused by extracorporeal hemolysis. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1022–7.
- [3] Benjamin Ravera et Francois Moutet. La Main du Percussionniste Pathologies et Percussions 1980.

3) La démarche diagnostique des auteurs

L'association de lombalgies, d'une anémie et d'une hémoglobinurie faisait évoquer une hémolyse intravasculaire, dont le mécanisme restait à préciser. L'autre élément intrigant de notre observation portait sur le syndrome myogène prédominant à la racine des membres et l'hyperkératose palmaire, associée à l'acrosyndrome, qui auraient pu orienter vers une connectivite, notamment une myosite. Cependant, le sexe masculin, la topographie palmaire de l'hyperkératose (versus kératose fissuraire de la face latérale des doigts) et l'absence de phénomène de Raynaud excluaient cette hypothèse. Il fallait reprendre l'interrogatoire des habitudes de ce patient, actuellement sans activité professionnelle (hors saison estivale lors de la consultation), qui avait plus de temps pour s'adonner à sa passion : le djembé qu'il pratiquait au cours de *jam sessions* nocturnes intenses. Nous pouvions alors le rassurer en évoquant une affection bénigne acquise : l'hémoglobinurie des percussionnistes. Aucun diagnostic différentiel à ses différents symptômes, incluant l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, une origine toxique ou métabolique, n'était retenu.

4) La discussion

Les anémies hémolytiques post-traumatiques sont rapportées depuis plus d'un siècle, avec de nombreuses étiologies dont la fréquence varie en fonction des habitudes et des modes, sans donnée épidémiologique dans la littérature. Ainsi, on retrouve classiquement la pratique intensive du sport avec une liste non exhaustive dominée par la course à pied (hémoglobinurie du marcheur et ses variantes : marathon, ultramarathon), puis la natation, la musculation, le basketball, le karaté [1], suivis des percussions manuelles [2-4], comme chez notre patient, et de cas cliniques relevant de

spécificités culturelles, comme la pratique de la pelote basque, du motoneige ou du kendo [1]. La multiplicité des causes rappelle l'intérêt d'un interrogatoire détaillé sur les habitudes du patient.

Les anémies hémolytiques post-traumatiques ont pour caractéristiques communes une anémie hémolytique associant une anémie régénérative (réticulocytes $> 120000/\text{mm}^3$), une haptoglobine abaissée, des LDH élevées, une bilirubine libre augmentée ; un mécanisme intravasculaire avec une macrocytose et parfois une thrombocytose, une hyperleucocytose, une myélémie, une insuffisance rénale aiguë, une hémoglobinurie, une hémosidérinurie et une rhabdomyolyse avec des CPK élevées. Les traumatismes répétitifs entraînent une fragmentation de la membrane du globule rouge responsable d'une schizocytose sur le frottis sanguin. Toutefois, ces anomalies biologiques peuvent être prises en défaut lorsque le bilan biologique est réalisé à distance du facteur déclenchant et nécessitent parfois d'être répétées, compte tenu de leur caractère intermittent.

L'hémoglobinurie secondaire au conga, récemment nommée hémoglobinurie des percussionnistes, est une hémolyse mécanique secondaire à la percussion répétée des mains [4]. Il s'agit d'une affection bénigne et réversible, pouvant se compliquer d'insuffisance rénale en cas de facteur de risque supplémentaire : la déshydratation, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de cocaïne [3]. Ainsi, 45 percussionnistes adultes ont été inclus dans une étude prospective comparant les marqueurs hématologiques et rénaux avant ($n=30$) et après ($n=26$) le festival de musique « las llamas » en Uruguay. Dix-neuf adultes (42%) rapportaient déjà un épisode antérieur d'hémoglobinurie. Six cas d'hémoglobinurie macroscopique, 8 cas d'hémoglobinurie microscopique et sept cas de protéinurie ($>1 \text{ g/L}$) étaient rapportés après le festival. Une analyse en sous-groupes retrouvait des schizocytes, une haptoglobine plus basse, des LDH et une bilirubine totale plus élevées chez les musiciens avec des urines foncées ($n=9$, 20%) avec un profil biologique compatible avec une hémolyse extra-corporelle [3]. En dehors du mécanisme traumatique, l'analyse électrophorétique des glycoprotéines membranaires érythrocytaires ne semble pas retrouver d'anomalie [5]. Par défaut, on retiendra l'intensité de la session comme principal facteur de risque d'hémoglobinurie, ce qui fait écho à l'adage des percussionnistes : « *in the culture of drum players, if the urine does not become dark after a drum playing session, one has not played hard enough* » [4]. D'autres complications mécaniques peuvent accompagner la pratique des percussions comme l'hyperkératose réactionnelle, la rhabdomyolyse et un phénomène de Raynaud secondaires aux microtraumatismes répétés équivalent au syndrome du marteau hypothénar.

La pratique des percussions (djembé, tam-tam, dundun, conga) est originaire d'Afrique de l'Ouest et s'est répandue à travers le monde grâce aux ballets nationaux africains et sa popularisation dans les sections rythmiques du rock psychédélique et pop-rock. Le djembé se joue debout et suspendu par une lanière au musicien qui tapera la peau tendue avec ses mains pour obtenir différents sons, servant initialement à transmettre des informations et des émotions et qui ont la particularité d'être très

« dansant ». Ainsi, le titre énigmatique de ce cas clinique est une référence à la capacité des percussions à cadencer n'importe quelle musique et à la chanson « *Dance to the drummer beat* » de Herman Kelly & Life issue de l'album *Percussion Explosion!* (1978), dont les paroles débutent par *Let's dance*.

Références

1. Mairbaurl H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol* 2013;4:332.
2. Di Nicolo P, Zuccala A, Gammaro L, Oldrizzi L. Severe acute renal failure in two hand-drummers after the same rhythmic session. *NDT Plus* 2009;2:318-9.
3. Tobal D, Olascoaga A, Moreira G, Kurdian M, Sanchez F, Rosello M, et al. Rust urine after intense hand drumming is caused by extracorporeal hemolysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1022-7.
4. Vasudev M, Bresnahan BA, Cohen EP, Hari PN, Hariharan S, Vasudev BS. Percussion hemoglobinuria - a novel term for hand trauma-induced mechanical hemolysis: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:508.
5. Levy RD, Khaleeli AA, Griffiths BL, Edwards YH. A study of erythrocyte membrane proteins and urinary polypeptides in conga drumming haemoglobinuria. *Clin Sci (Lond)* 1985;69:105-8.