

Amyloses

Arnaud Jaccard

Service d'hématologie clinique

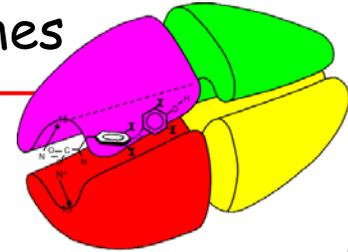


Le 17 avril 2019

Amyloses à l'ECN

- **N° 217.** Amylose
 - Diagnostiquer une amylose de type AA ou AL.
 - Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose..
- N° 94. Neuropathies périphériques.
- N° 192. Polyarthrite rhumatoïde
- N° 211. Purpuras chez l'adulte et l'enfant
- N° 229. Électrocardiogramme : indications et interprétations
- N° 232. Insuffisance cardiaque de l'adulte
- N° 254. Oedèmes des membres inférieurs localisés ou généralisés.
- N° 255. Élévation de la créatininémie
- N° 256. Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'adulte et l'enfant
- N° 258. Néphropathie glomérulaire
- N° 273. Hépatomégalie et masse abdominale
- N° 317. Myélome multiple des os

Différentes formes d'amylose avec différents mécanismes



Mutations certaines protéines : **Amyloses héréditaires**

ATTR

Facteur temps : **amylose sénile** (TTR non mutée)

Elévation du taux sérique de certaines protéines

Serum amyloid A protein (SAA) : **amylose secondaire** **AA**

β_2 microglobuline (patients traités par dialyse) **A β_2**

Apparition d'une **chaîne légère d'immunoglobuline**
monoclonale capable de précipiter sous forme de fibrilles **AL**

Table 1. Amyloid fibril proteins and their precursors in human^a.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
Aβ2M	β2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C-terminal variants), skin (C-terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
AαSyn	α-Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant	S	H	PNS
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC***	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogenic

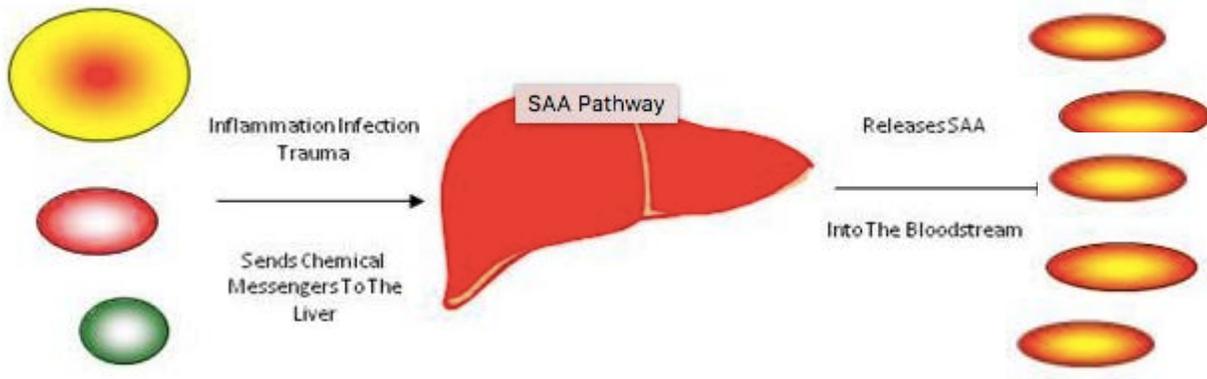
^aProteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

*ADan is the product of the same gene as ABri.

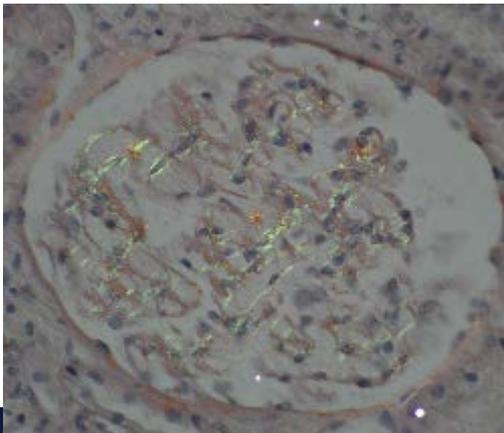
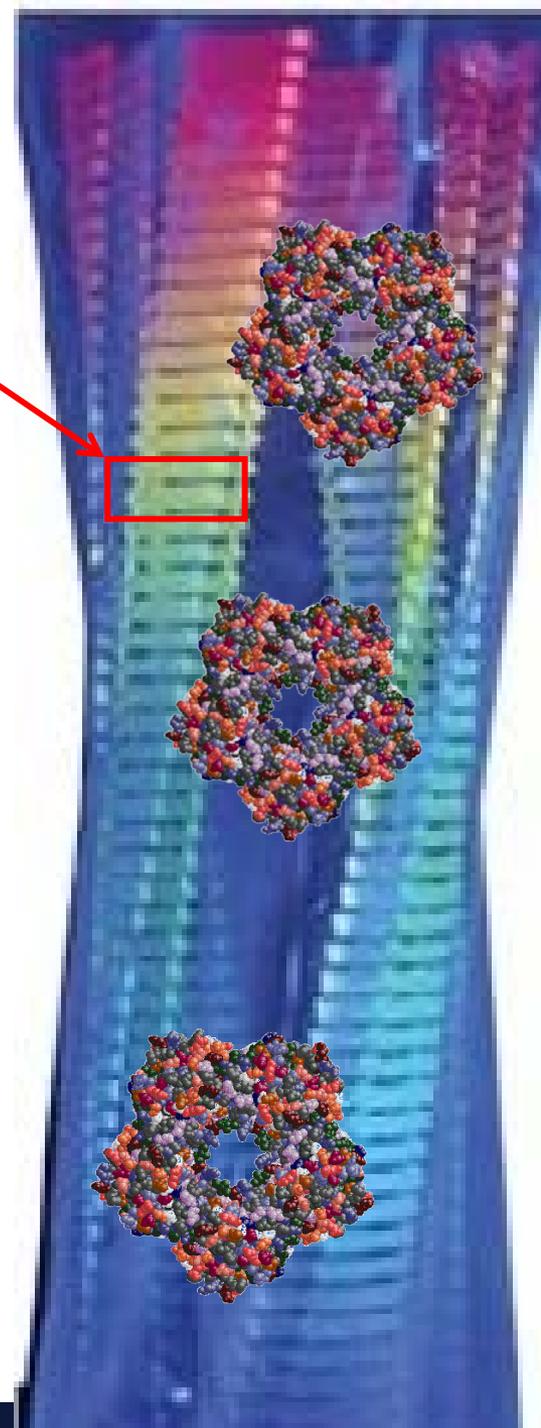
**Also called amylin.

***Not proven by amino acid sequence analysis.

32 protéines
différentes
chez l'homme



Amylose AA



Amylose AA

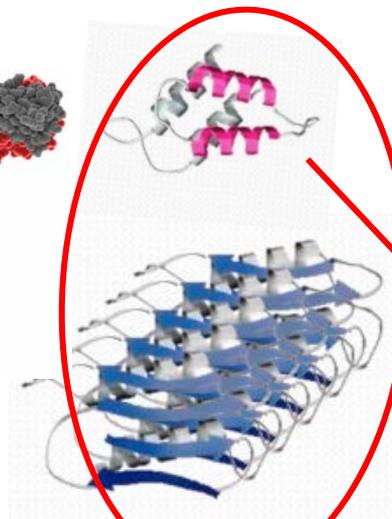
- SSA: groupe des acute phase protein (CRP)
- Etiologies
 - ▶ Suppurations chroniques
 - BPCO
 - Tuberculose
 - Ostéites chroniques
 - ▶ Maladies rhumatismales; PR +++
 - ▶ Crohn, RCH
 - ▶ Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique)

Amylose AA

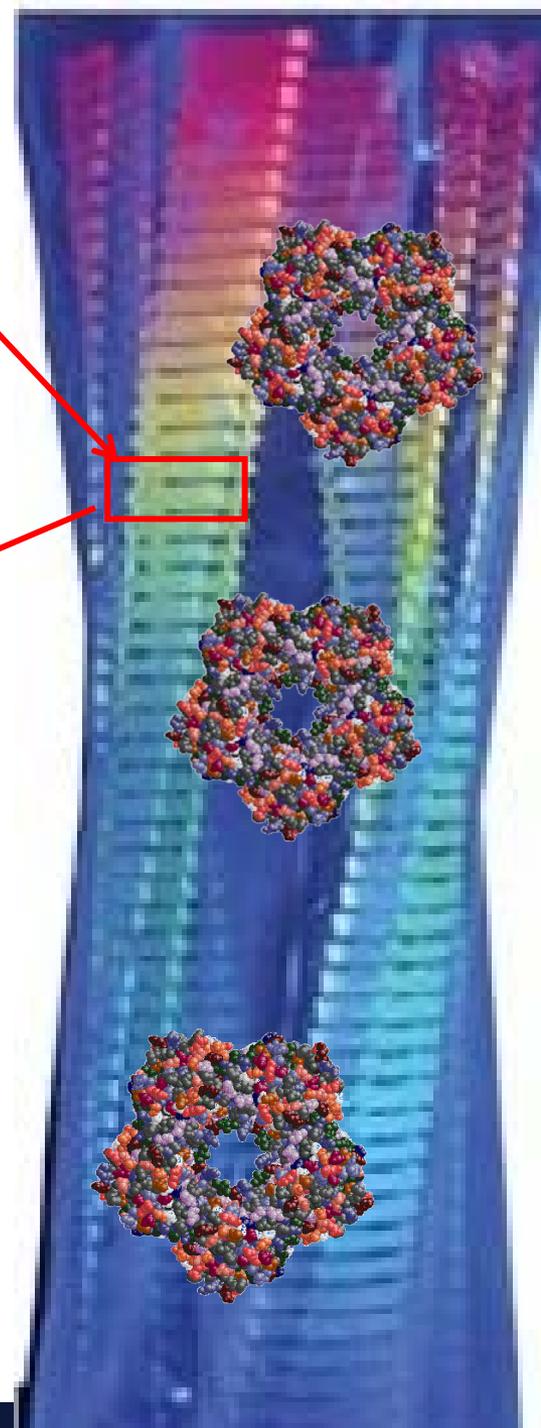
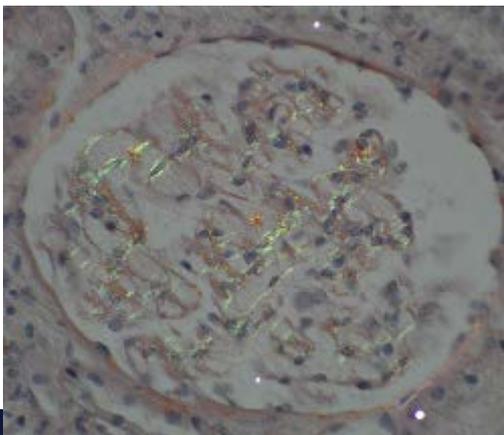
- Atteinte rénale presque constante
- Puis atteinte digestive et hépatique
- Atteinte cardiaque tardive et pronostic

- Traitement: celui de l'inflammation
- Surveillance du traitement:
 - SAA
 - CRP

- Dépistage :
 - Bandelette urinaire + + + +



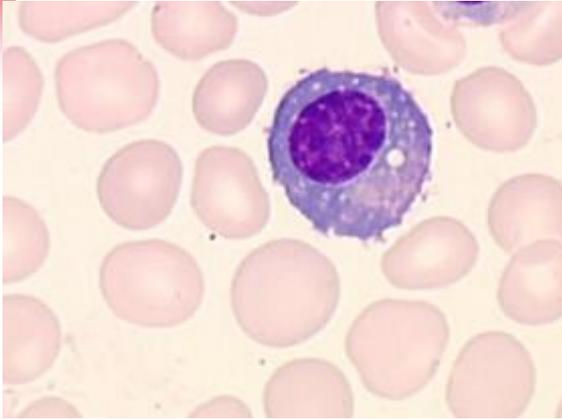
Amylose AL





> 90 % des cas cellule plasmocytaire
→ plutôt IgG, IgA ou chaînes légères seules

<10% des cas cellules lympho-plasmocytaire
ou lymphomateuse
→ plutôt IgM

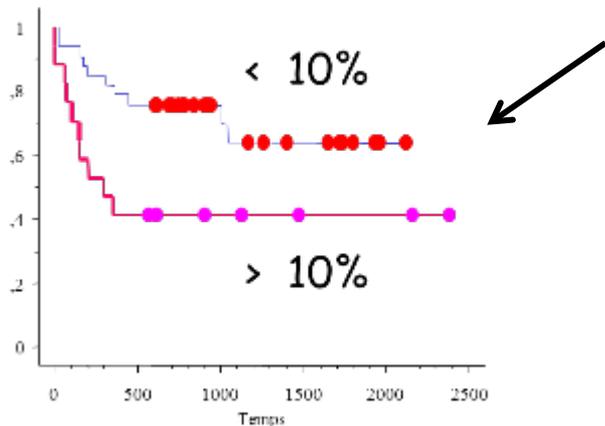


Importance de l'infiltration médullaire
probablement pronostique (médiane 7%)

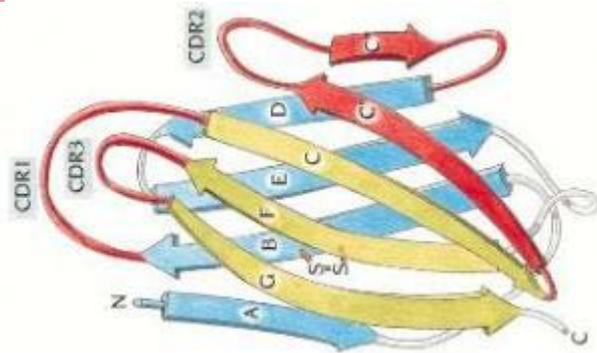
Evolution vers un myélome symptomatique
rarissime

1596 patients avec une amylose AL vus à la
Mayo Clinic : seulement 6 évoluent vers un
myélome avec atteinte osseuse ostéolytiques
ou hypercalcémies (Rajkumar, Cancer, avril 1998)

Myélogramme



Bras M-Dex



Plus souvent Lambda (70%) que Kappa
1 patient sur 2: chaînes légères seules

Ig monoclonale rarement à un taux important

Propriétés particulières liées au caractère amyloïdogène

« Stress » des cellules produisant ces chaînes légères les rendant extrêmement sensibles à certains médicaments

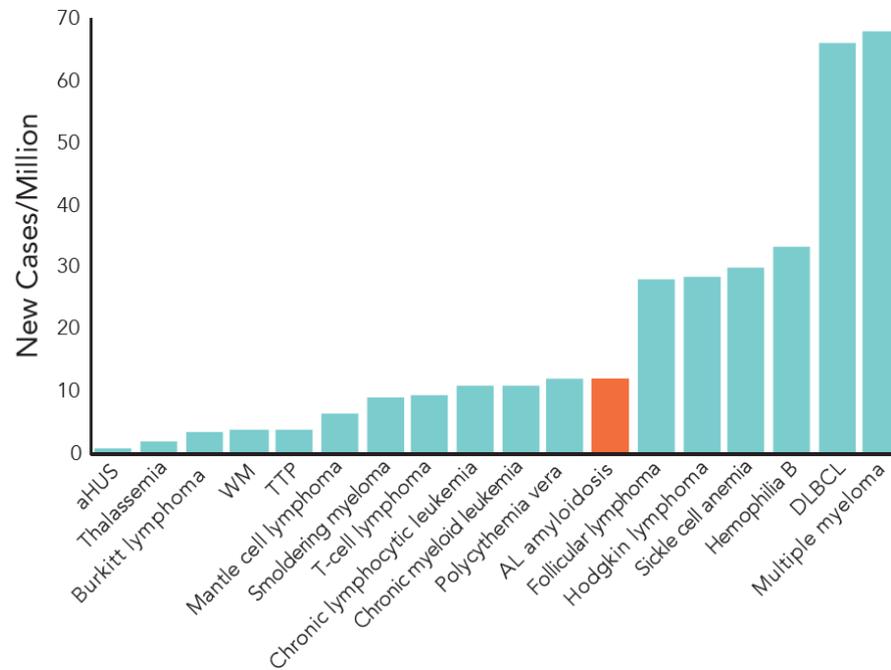
Toxicité cardiaque des oligomères de chaînes légères (stress oxydatif et action sur les mitochondries)

Activation de l'activateur du plasminogène (TPA) et fibrinolyse quasi-constante

Amylose AL: épidémiologie

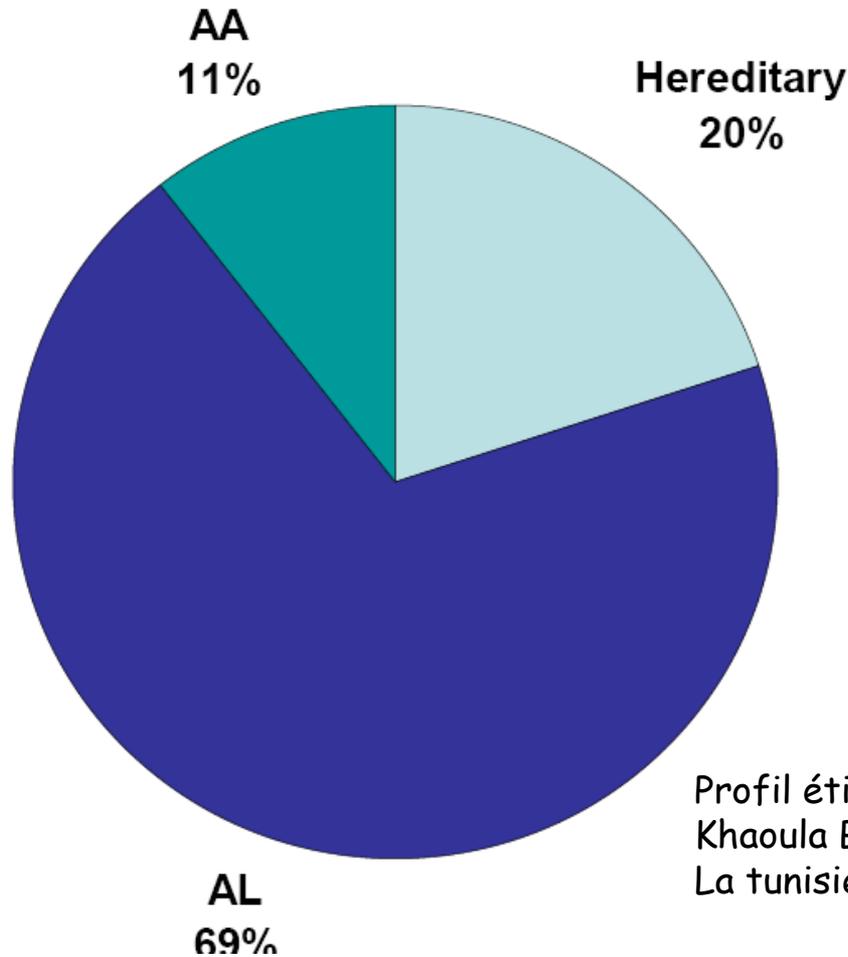
- Dans les pays occidentaux : 12cas par million d'habitants et par an (Kyle, 2018)
- En Limousin 12,5 cas par million d'habitants

➔ Incidence en France : 600 à 700 nouveaux cas par an



Amylose pas toujours AL, proportion ?

Distribution of 1528 Amyloid Patients at the Pavia Amyloid Center



En Tunisie ??

51 pts > 65 ans

1997-2006

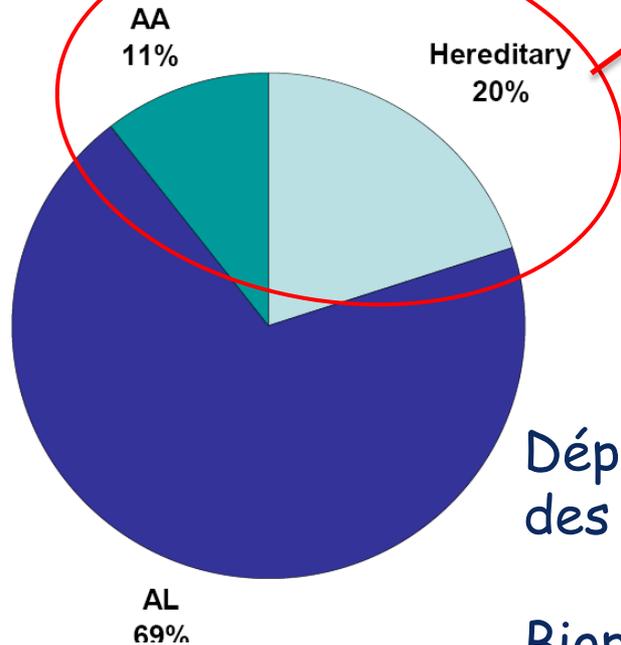
67% amylose AA

Profil étiologique de l'amylose en Tunisie chez le sujet âgé
Khaoula Ben Abdelghani et al

La Tunisie Médicale - 2012 ; Vol 90 (n° 01) : 13 - 18

Amyloses

Distribution of 1528 Amyloid Patients at the Pavia Amyloid Center



Pas de
chimiotherapie

Amylose sénile (TTR non mutée)

Déposition de TTR non mutée dans le coeur
des hommes âgés (25% à l'autopsie > 80 ans)

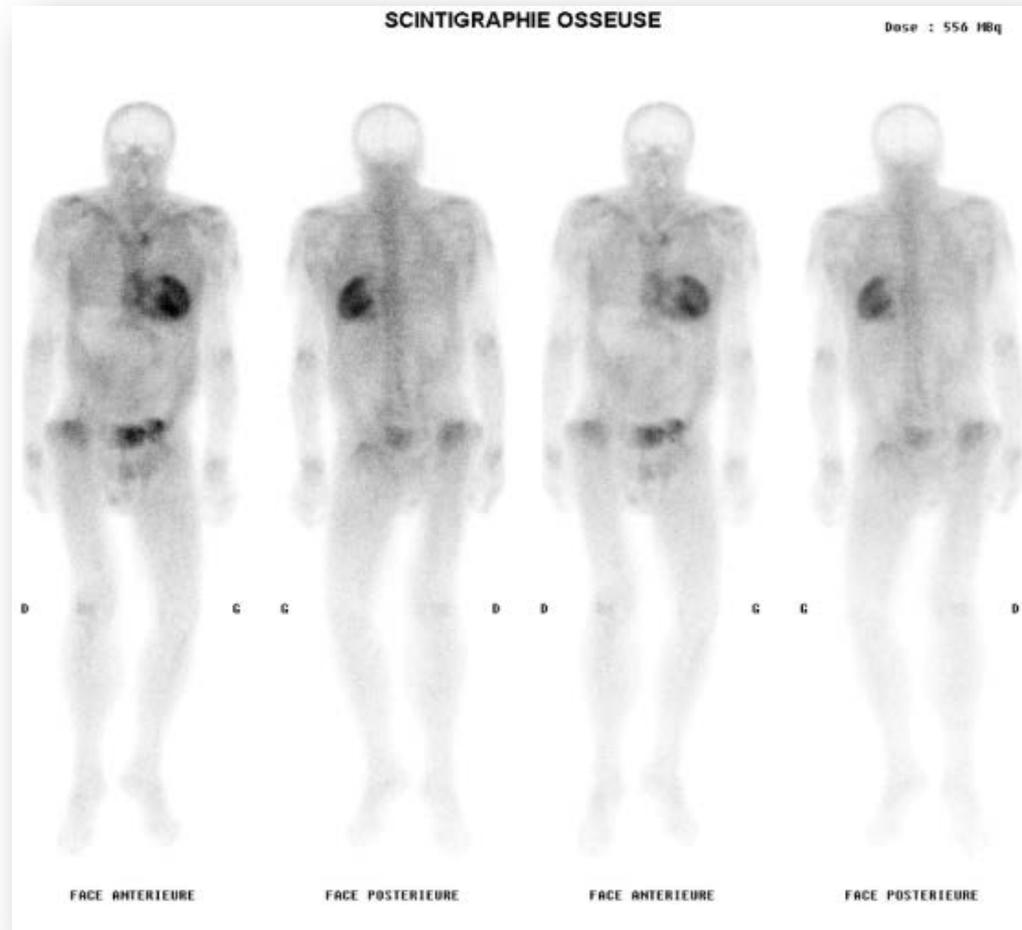
Biopsies extra-cardiaque + 40-50%
Protéines monoclonales très fréquentes (25 %)

Analyse génétique négative

Diagnostic: echo et IRM

Diagnostic ?

- Scintigraphie au technetium



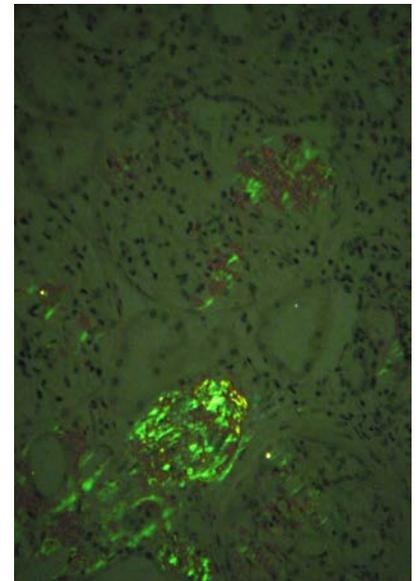
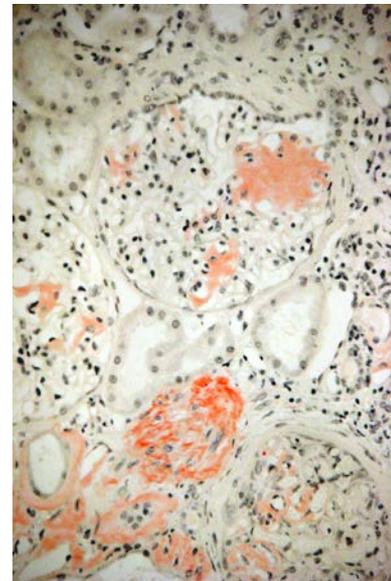
Amylose : diagnostic et typage

■ Biopsies :

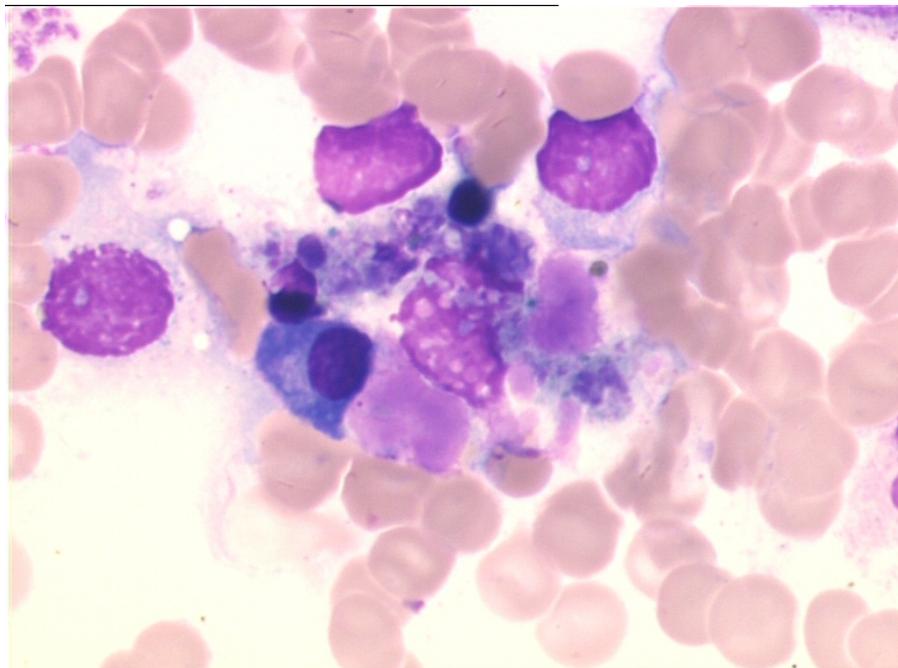
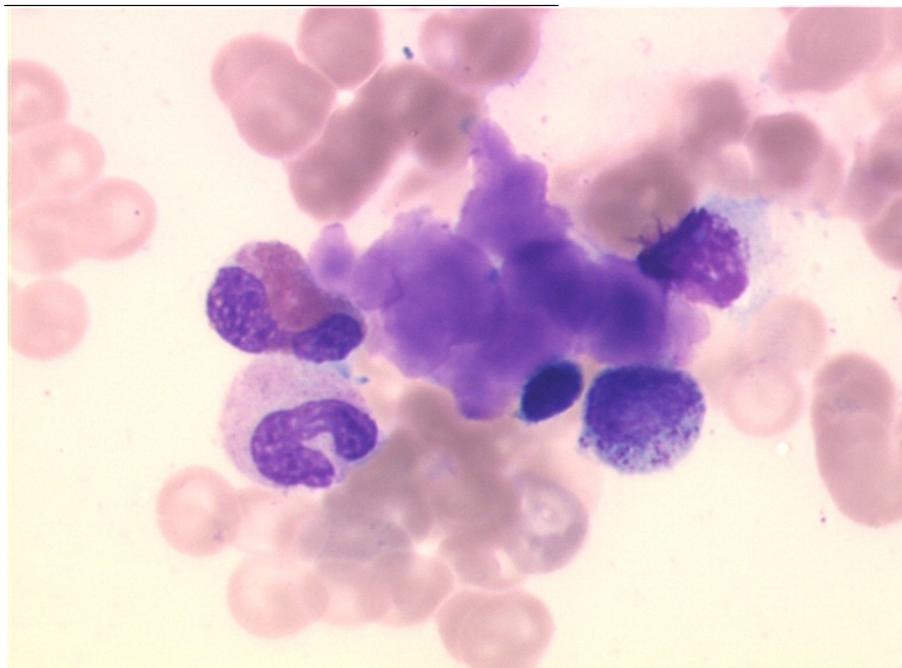
- ▶ Non invasives : graisse SC et glandes salivaires accessoires
- ▶ Organes atteints : reins, coeur, foie (voie transjugulaire)
- ▶ Rouge Congo sur biopsies antérieures (digestives)

■ Typage

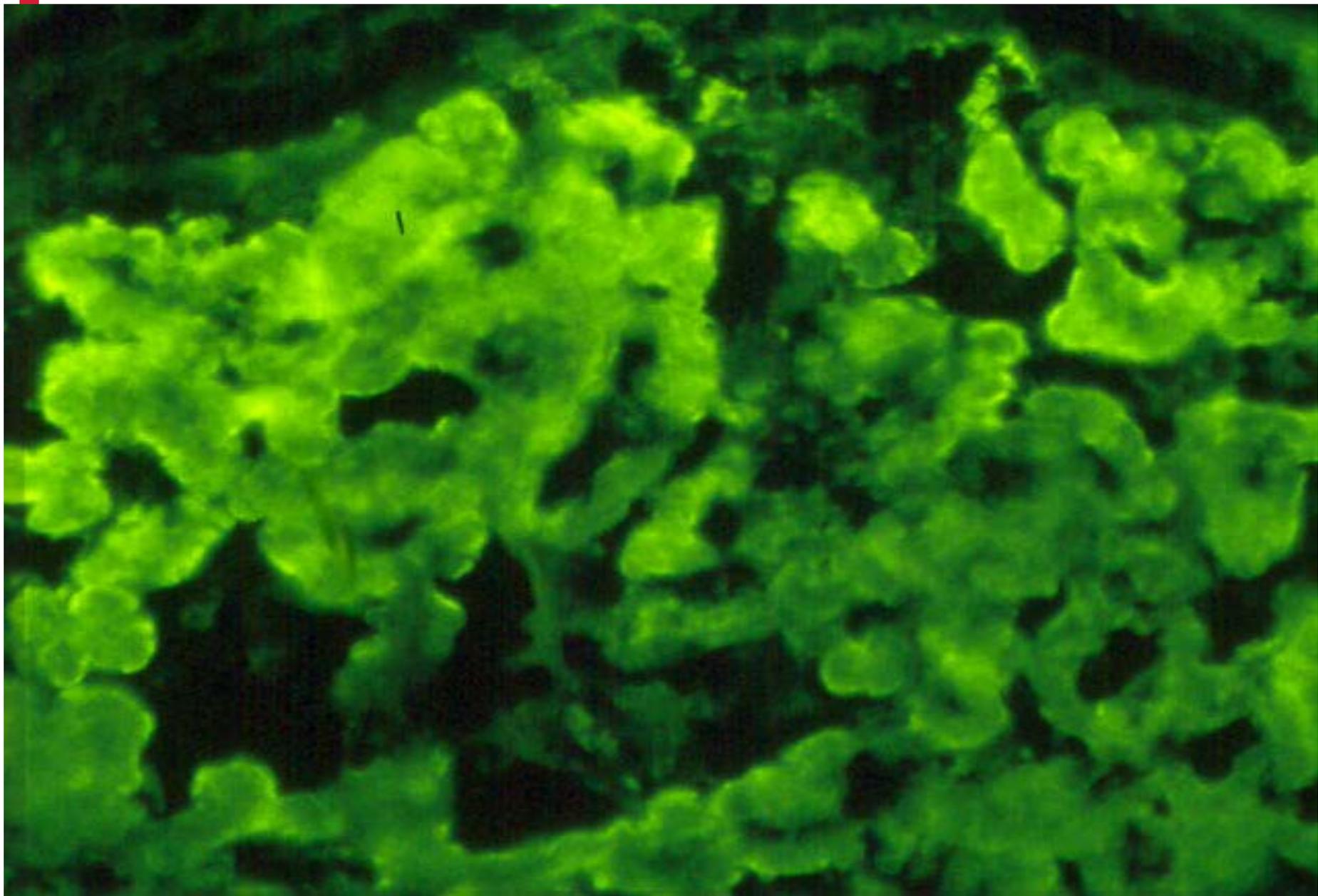
- ▶ Immunohistochimie (TTR, AA)
- ▶ IF: pour AL sur prélèvements congelés
- ▶ Immuno-électronique
- ▶ Protéomique
- ▶ Génotypage



Amylose AL : diagnostic

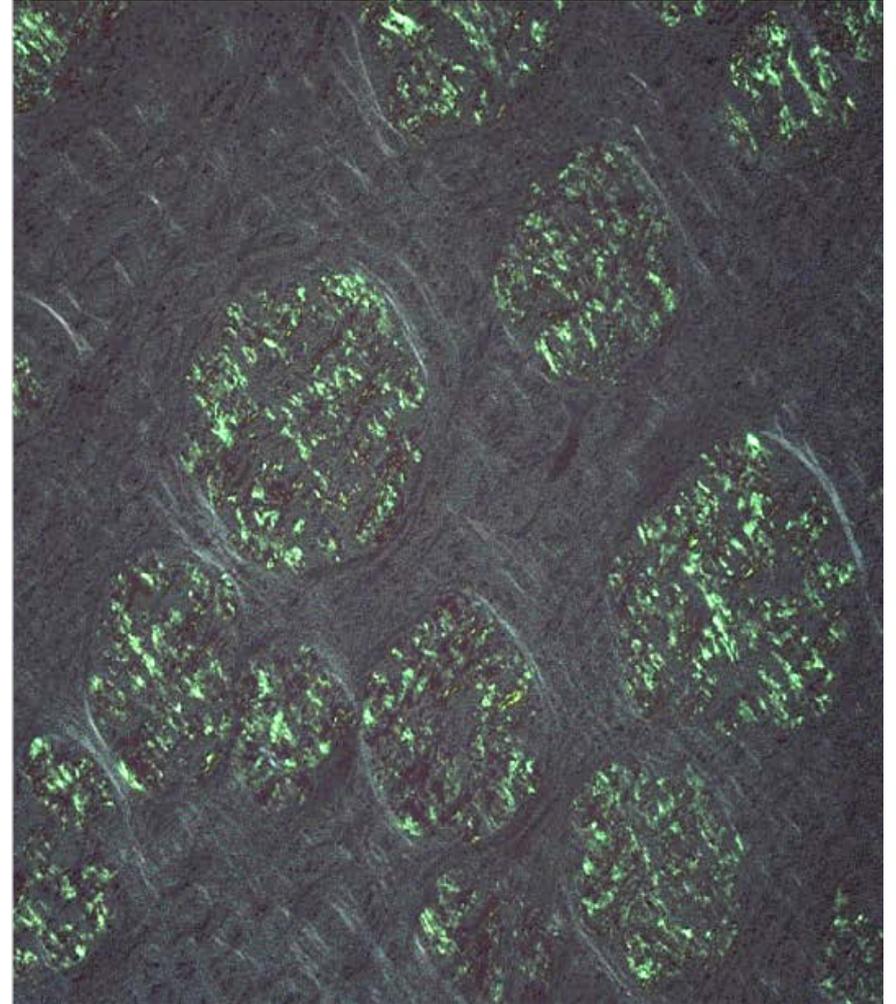
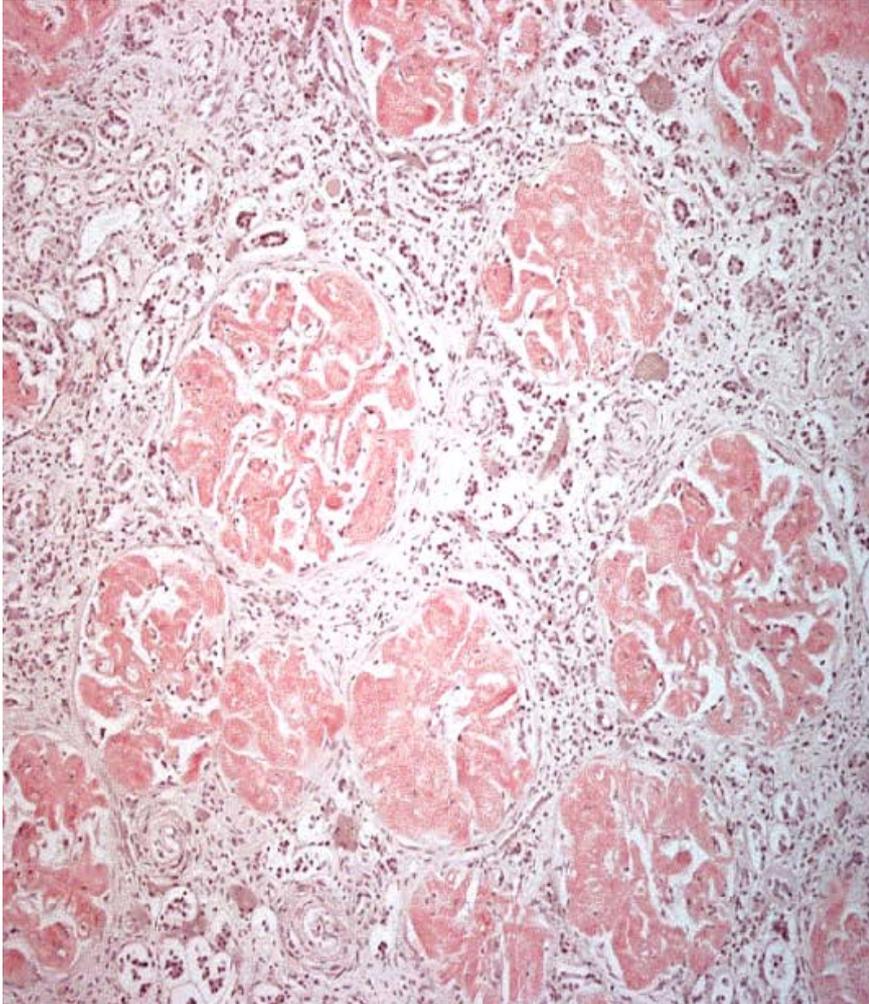


Myélogramme



Anti-lambda x 500

Chaîne α du fibrinogène



Amylose AL et Ig monoclonale ?

- Pourcentage patients avec FLC normales ?

- 10 à 15% (maladie souvent peu évolutive et atteinte rénale isolée fréquente)

- Pourcentage sans protéine monoclonale ?

Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome

[J Am Heart Assoc. 2013;

Jennifer H. Pinney, MRCP; Carol J. Whelan, MD, MRCP; Aviva Petrie; Jason Dungu, MRCP; Sanjay M. Banyersad, MRCP; Prayman Sattianayagam, MD, MRCP; Ashutosh Wechalekar, MD, MRCP, FRCPath; Simon D. J. Gibbs, FRACP, FRCPA; Christopher P. Venner, MD; Nancy Wassef; Carolyn A. McCarthy; Janet A. Gilbertson; Dorota Rowczenio; Philip N. Hawkins, PhD, FMedsci; Julian D. Gillmore, MD, PhD, FRCP; Helen J. Lachmann, MD, FRCP

... although it has been reported that we have no detectable clone,¹ our recent experience from the prospective ALCHEMY cohort³⁹ suggests that only 1 of 494 new patients with AL amyloidosis seen at our center had no evidence of a plasma cell clone on serum and urine investigations. One would

Amylose sénile: prévalence des Ig monoclonales

Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome

[J Am Heart Assoc. 2013;

Jennifer H. Pinney, MRCP; Carol J. Whelan, MD, MRCP; Aviva Petrie; Jason Dungu, MRCP; Sanjay M. Banyersad, MRCP; Prayman Sattianayagam, MD, MRCP; Ashutosh Wechalekar, MD, MRCP, FRCPath; Simon D. J. Gibbs, FRACP, FRCPA; Christopher P. Venner, MD; Nancy Wassef; Carolyn A. McCarthy; Janet A. Gilbertson; Dorota Rowczenio; Philip N. Hawkins, PhD, FMedsci; Julian D. Gillmore, MD, PhD, FRCP; Helen J. Lachmann, MD, FRCP

The prevalence of MGUS in the general population is 5.3% among those >70 years, rising to 7.5% among those ≥85 years.³⁸ Twenty-four percent of patients with proven ATTRwt in this series were found to have a detectable plasma cell dyscrasia. This high prevalence highlights both that highly sensitive techniques can detect incidental low-grade clones in a large proportion of the elderly, although obviously this may also induce bias with amyloidosis sought most diligently in patients with a detectable clonal excess, and that the presence of a clone cannot be used to diagnose AL-type amyloidosis without further confirmation. Clearly, the converse is also a

Quand doit-on évoquer le diagnostic ?

- Facile dans certaines situations :

- purpura + ou - étendu



Quand doit-on évoquer le diagnostic ?

- Facile dans certaines situations :
 - ▶ **macroglossie**



Quand doit-on évoquer le diagnostic ?

- Facile dans certaines situations :
 - ▶ **Macroglossie + prognathisme + purpura**



Quand doit-on évoquer le diagnostic ?

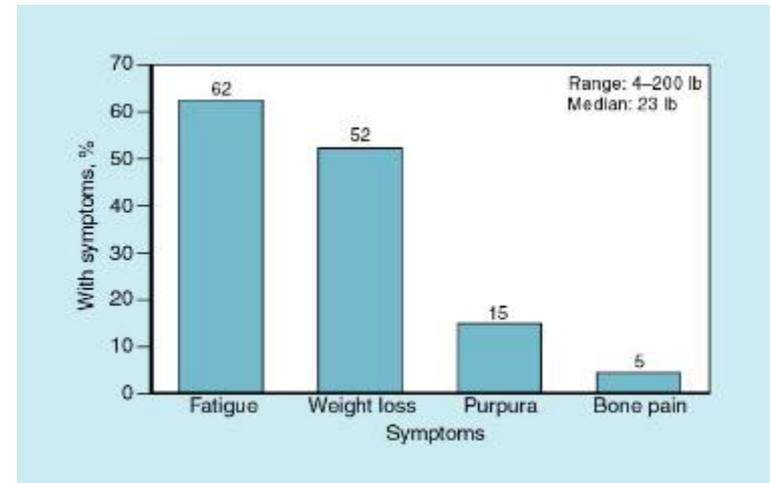
- Facile dans certaines situations :
 - ▶ **Atteinte cutanée ++**



Quand doit-on évoquer le diagnostic ?

■ Mais souvent clinique peu spécifique :

- ▶ asthénie
- ▶ dyspnée
- ▶ œdèmes
- ▶ amaigrissement
- ▶ dégoût alimentaire
- ▶ saignements digestifs
- ▶ paresthésies
- ▶ hépatomégalie isolée



immunoglobuline monoclonale +++

MGUS:

4,2% après 50 ans

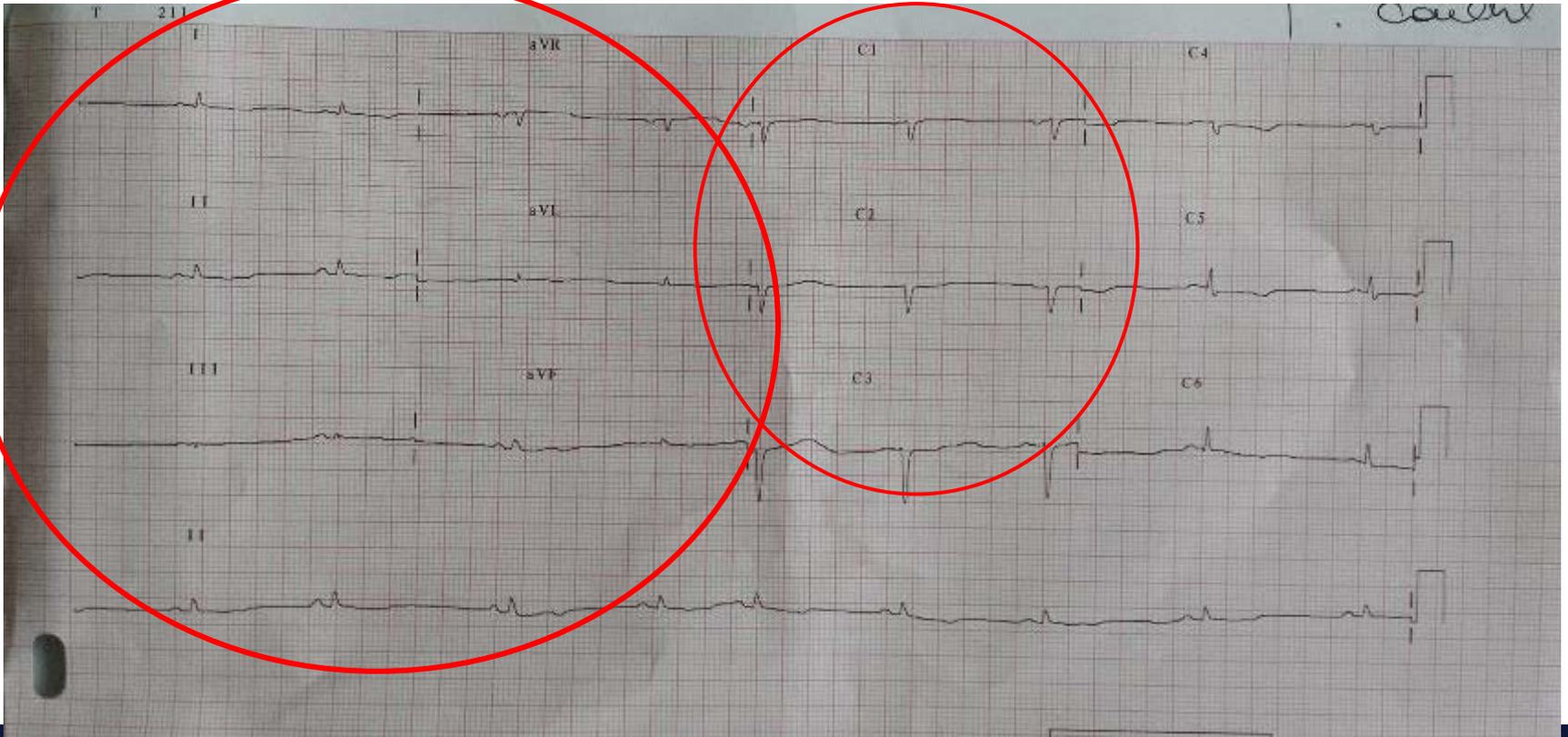
9% des progressions: amylose AL

Amylose AL : présentations multiples

- Insuffisance cardiaque et/ou péricardite, HTAP
- Syndrome néphrotique ou insuffisance rénale sans protéinurie (rare)
- Hépatomégalie avec cholestase anictérique ou insuffisance hépatique rapidement progressive (rare), hématome spontané du foie
- Polyneuropathie avec dysautonomie ou mononévrite (rare), notamment diplopie ou houppe du menton
- Pseudo hypertrophie musculaire ou polymyosite
- Macroglossie, hypertrophie glandes salivaires, agueusie, dysphagie, saignement digestif, ascite, ulcère gastro-duodénal, diarrhée, constipation
- Épaississement des séreuses, obstacle au retour lymphatique
- Asplénie fonctionnelle, rupture splénique
- Thrombocytémie, anémie par carence en fer
- Anomalies de l'hémostase, fibrinolyse, déficit en facteur X ...
- Pneumopathie interstitielle et/ou épanchements pleuraux
- Polyadénopathie (+ toutes formes d'amylose localisée)
- Localisations cutanées diverses et atteinte des ongles
- Syndrome du canal carpien et polyarthropathie
- Localisations osseuses : fractures os longs, tassements vertébraux, lyses osseuses, paraplégie
- Claudication intermittente, machoires, diaphragme
- Masses amyloïdes sous cutanées ou musculaires (IgM)

Diagnostic plus rapide ?

- Y penser quand :
 - Ig monoclonale + protéinurie faite d'albumine
 - cardiopathie hypertrophique (+ microvoltage)



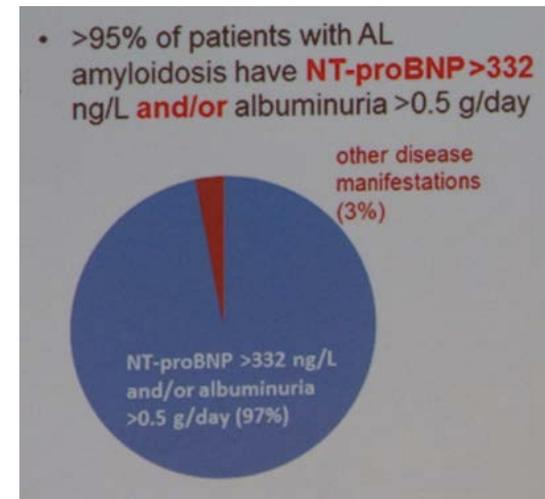
Diagnostic plus rapide ?

- Y penser quand :
 - Ig monoclonale + protéinurie faite d'albumine
 - cardiopathie hypertrophique (+ microvoltage)
 - neuropathie (avec dysautonomie +++)
 - hépatomégalie inexpliquée



Diagnostic plus rapide ?

- Y penser quand :
 - Ig monoclonale + protéinurie faite d'albumine
 - cardiopathie hypertrophique (+ microvoltage ECG)
 - neuropathie (avec dysautonomie +++)
 - hépatomégalie inexpliquée (fibroscan)
 - syndrome du canal carpien
 - dégoût alimentaire (agueusie)



- ▶ Ig monoclonale + élévation chaînes légères libres : NT-proBNP systématique ? (+ recherche **protéinurie**)

Prise en charge amylose AL

1) Diagnostic

- ▶ Amylose
- ▶ Type d'amylose

Doit être rapide +++

2) Evaluation des atteintes et des facteurs pronostiques:

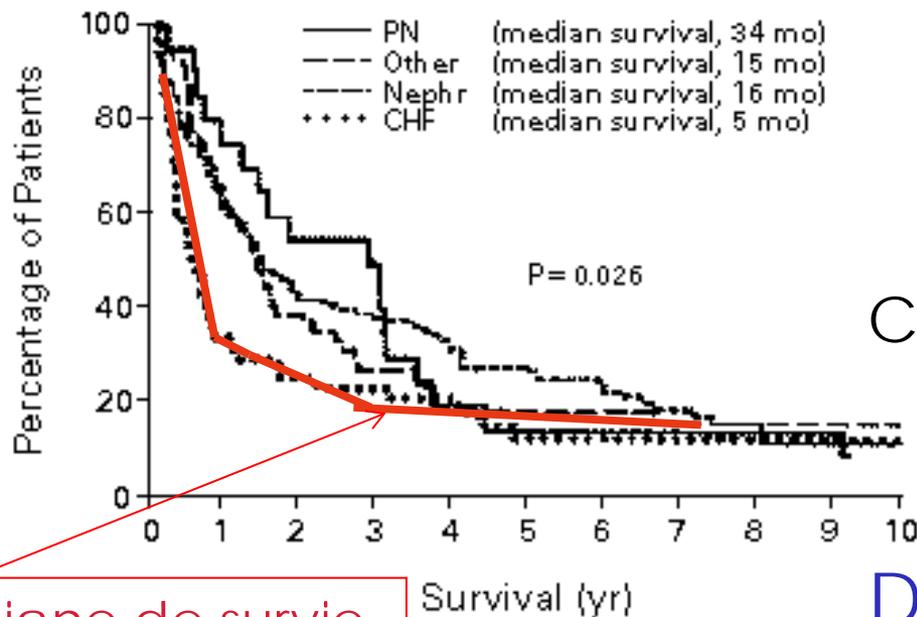
- ▶ Coeur ++++
- ▶ rein

3) Evaluation de la réponse :

- ▶ Chaînes légères libres +++
- ▶ NT-proBNP

Amylose AL : coeur

- **Atteinte cardiaque** : 60 % des patients au diagnostic
- Facteur majeur pour le pronostic



Cardiopathie restrictive
Fatigue
Dyspnée
Oedèmes

Diagnostic : écho et IRM

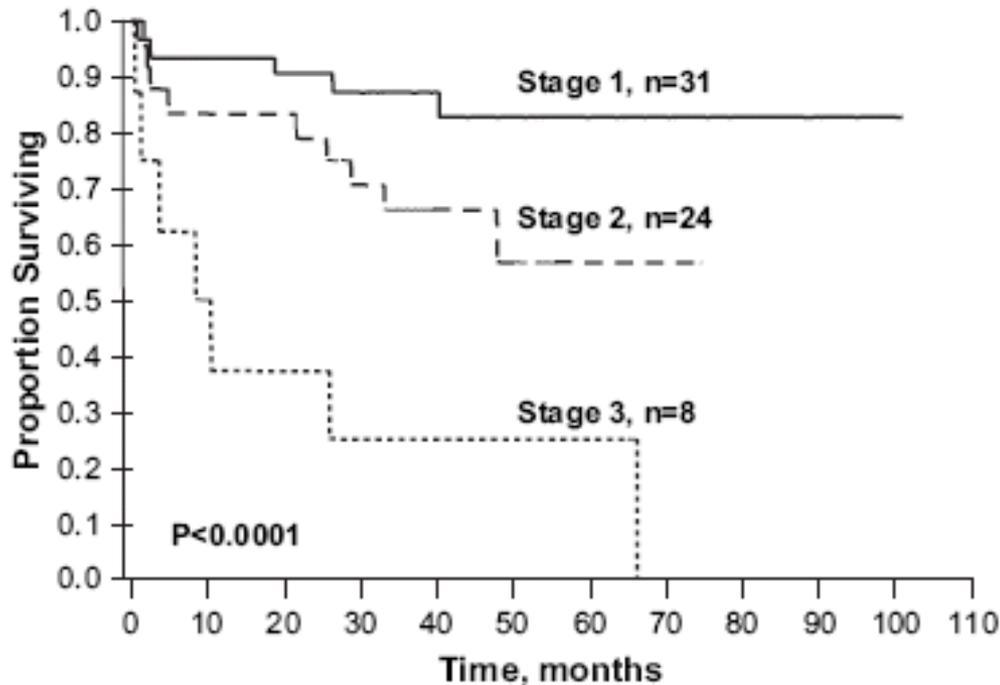
Médiane de survie
5 mois

Kyle NEJM 1997



Evaluation de l'atteinte cardiaque

Score de la Mayo Clinic : NT-proBNP et troponine



Biol Blood Marrow Transplant. 2008 January ; 14(Supplement 1): 6-11.

Amyloidosis 2008 BMT Tandem Meetings (February 13-17, San Diego)

Angela Dispenzieri,
Mayo Clinic, Department of Medicine, Division of Hematology, Rochester, MN

Valeurs limites :

- Troponine t : 0.035 mg/l
- NT-proBNP : 332 ng/l

Stade 1 ; les 2 normales
Stade 2 ; 1 normale, 1 élevée
Stade 3 : les 2 élevées

Variations avec la
fonction rénale

Avec tropono Ultra-sensible ?
Pas encore évident
Seuil probablement 70 ng/ml

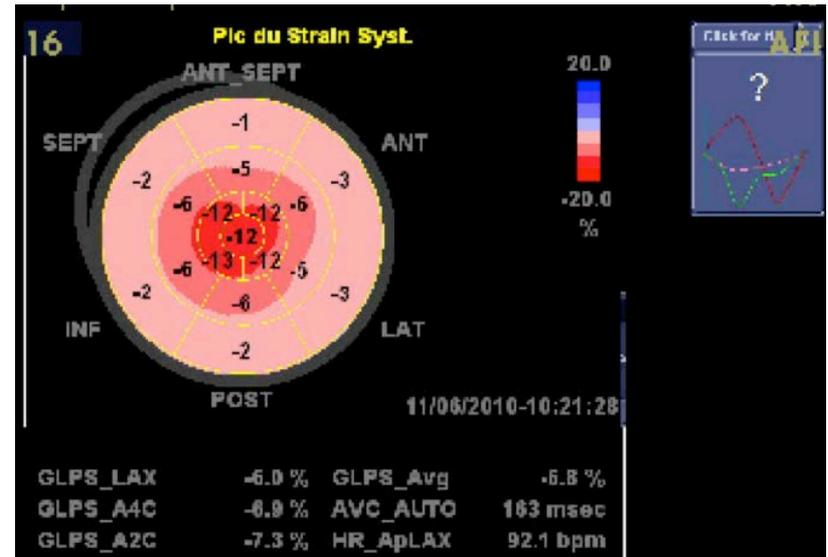
Evaluation de l'atteinte cardiaque

■ Dyspnée : NYHA

■ TA: grave si < 10 systolique

■ Echo cœur :

- ▶ Épaisseur du septum (> 15 mm)
- ▶ Strain (< -10%)
- ▶ Fraction d'éjection (baisse tardive)
- ▶ Dilatation oreillette gauche



■ Holter rythmique: troubles du rythme ou de la conduction

Amylose cardiaque : traitement

■ Difficile

▶ Eviter

- inhibiteurs calciques
- B-bloquants
- IEC

▶ **Diurétiques** + + + +, souvent à fortes doses, 500 mg de furosémide per os /jour en modulant suivant le poids, + thiazidique si nécessaire (Esidrex 12,5 à 25 mg/j)

▶ **Anticoagulants** si ACFA

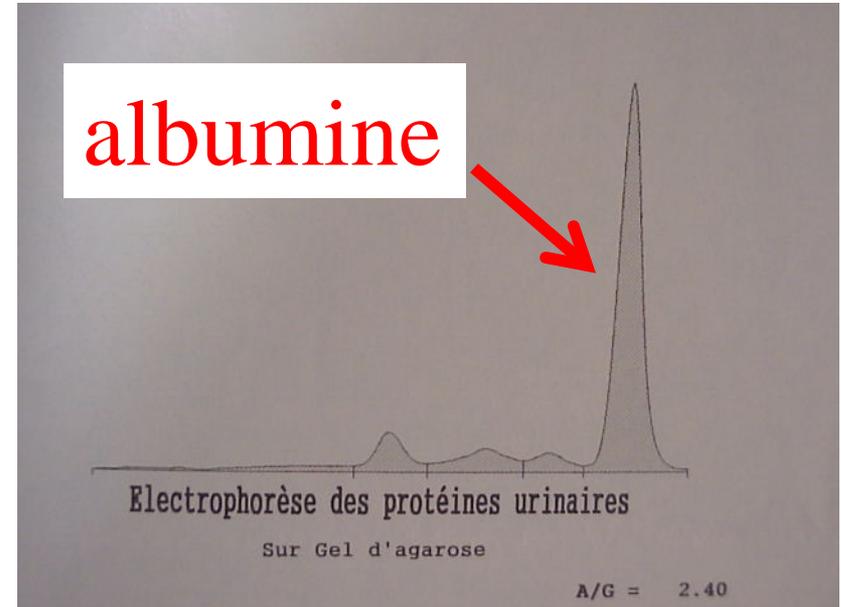
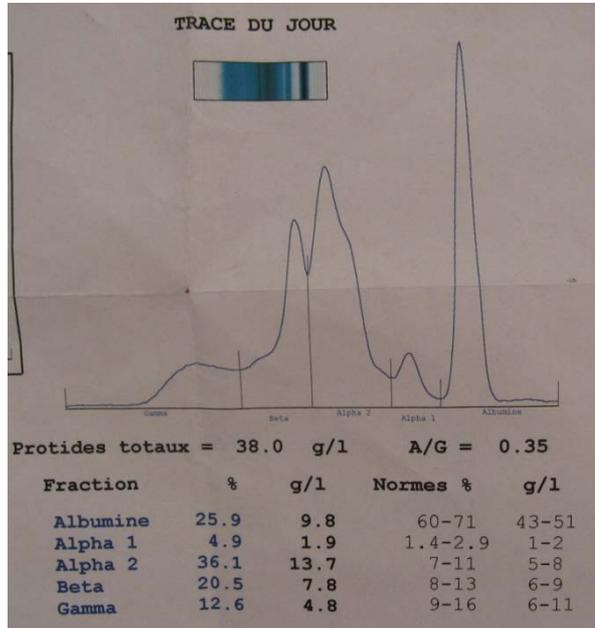
▶ **Cordarone**

Amylose AL : atteinte rénale

- Atteinte la plus fréquente, au diagnostic :
 - Présente chez 2/3 des patients
 - prédominante chez 50%
- Syndrome néphrotique : 12% des PBR (en dehors diabète)
- Absence de protéinurie possible (atteinte interstitielle)
- Survient rarement dans l'évolution si non présente au diagnostic

Amylose : atteinte rénale

- **Syndrome néphrotique** souvent inaugural : protéinurie composée essentiellement d'albumine, hématurie et hypertension rares



- Insuffisance rénale progressive avec protéinurie persistante au stade d'insuffisance rénale terminale
- Reins « fragiles », faible tolérance hypoperfusion, récupération souvent médiocre

Primary Amyloidosis Presenting as Upper Limb Multiple Mononeuropathies

Jennifer A. Tracy, M.D., Peter J. Dyck, M.D., and P. James B. Dyck, M.D.

Peripheral Neuropathy Research Laboratory, Department of Neurology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota, USA 55905



REDUCED TASTE PERCEPTION IN AL AMYLOIDOSIS. A FREQUENTLY UNNOTICED SENSORY IMPAIRMENT

Maria Grazia Marinone, Maria Gabriella Marinone, Giampaolo Merlini^o*

- 21 patients
 - ▶ Tests de gouts, sucré-salé
 - ▶ 90% diminution du goût
 - ▶ 35% : agueusie
 - ▶ Non relié aux macroglossies

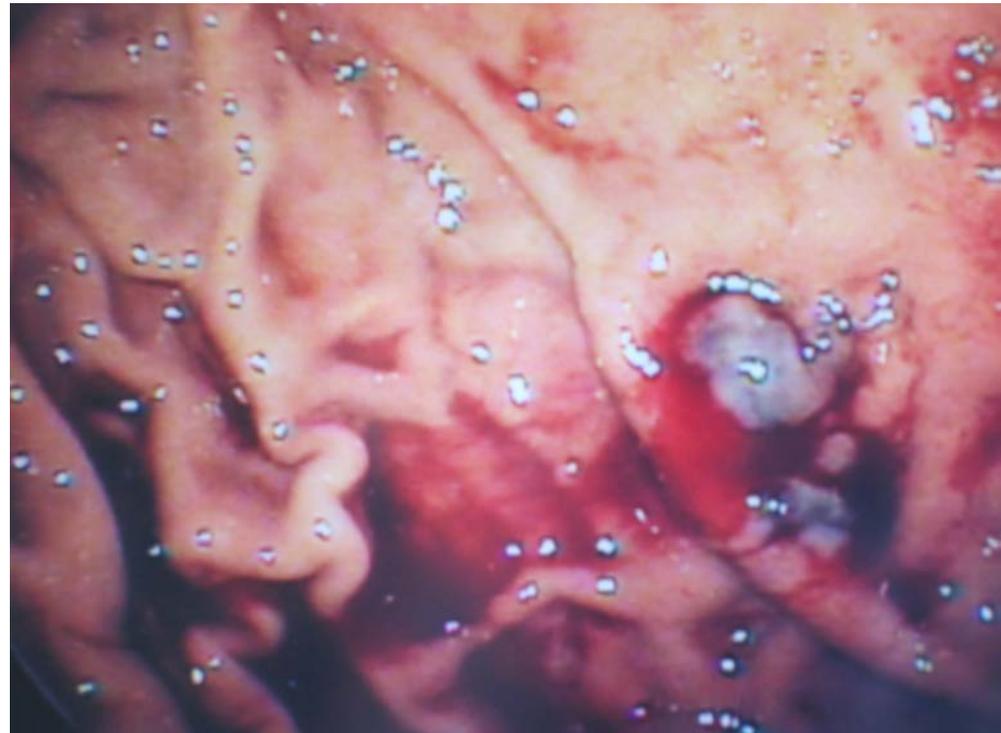
Amylose : atteinte digestive

- Peut toucher l'ensemble du tractus digestif
 - macroglossie



Amylose : atteinte digestive

- Peut toucher l'ensemble du tractus digestif
 - ▶ malabsorption
 - ▶ perforations
 - ▶ hémorragies
 - ▶ obstruction intestinale



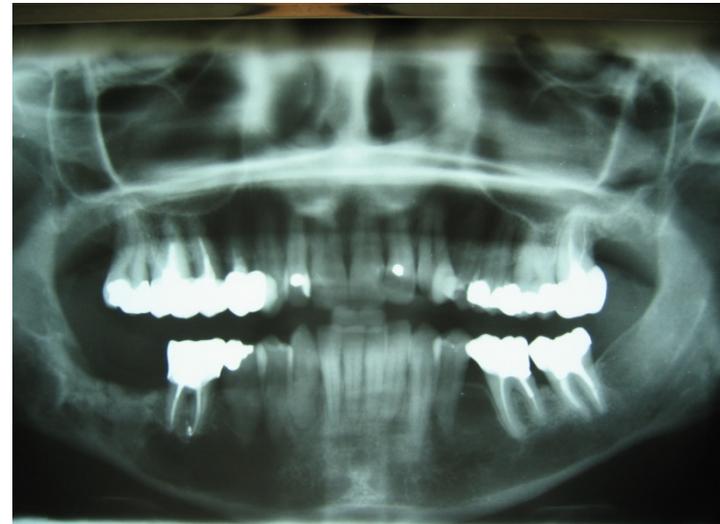
Amylose pulmonaire

- Fréquente dans les séries autopsiques
- + fréquente si IgM
- quelquefois **nodulaire isolée**
- **interstitielle** souvent associée à une atteinte cardiaque
- symptomatique si touche la zone des échanges gazeux



Amylose : atteinte ostéo-articulaire

- **Atteinte ostéo-médullaire** fréquente (BM) et souvent asymptomatique
- **atteinte osseuse** symptomatique :
 - fractures os longs
 - vertèbres : tassements ou compression médullaire



Amylose : atteinte ostéo-articulaire

- syndrome du canal carpien (attention aux amyloses à TTR non mutée)



Amylose : atteinte articulaire et musculaire

- polyarthrite symétrique

- » poignets
- » doigts
- » épaules
- » genoux



- infiltration des gaines tendineuses

- nodosités sous-cutanées péri-articulaires



Amylose : atteinte articulaire et musculaire

- aspect pseudo-atlétique



Amylose : atteinte articulaire et musculaire

- aspect pseudo-athlétique



Atteinte de la peau et des ongles



Amylose : anomalie de l'hémostase

- Fragilité capillaire par infiltration amyloïde
- Déficit en facteur X , 5 à 10 % des patients symptomatique si < 10 % traitement ? Splénectomie?
- Déficit autres facteurs
- fibrinolyse accrue



Diagnostic différentiel

Hématomes avec plaquettes et
hémostase normale

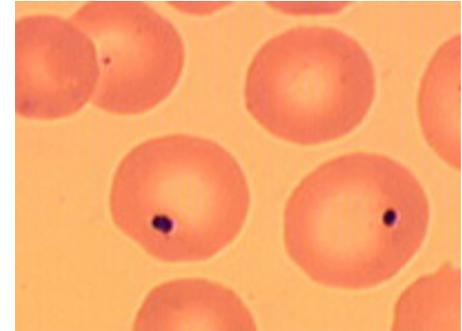
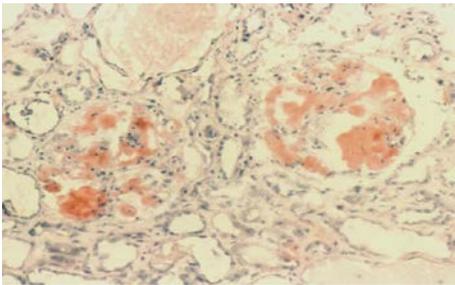
Scorbut



Différentes formes d'amylose AL

- Systémique: production d'une chaîne légère monoclonale par un clone le plus souvent plasmocytaire médullaire qui va se déposer dans les organes périphériques: rein/cœur/foie/nerfs/tube digestif/tissus mous

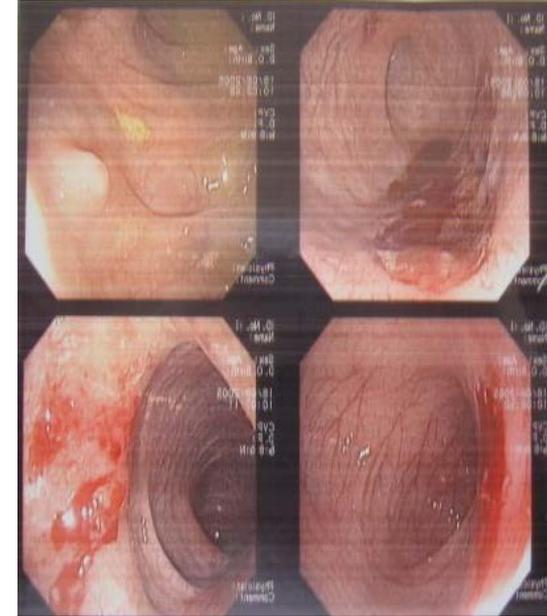
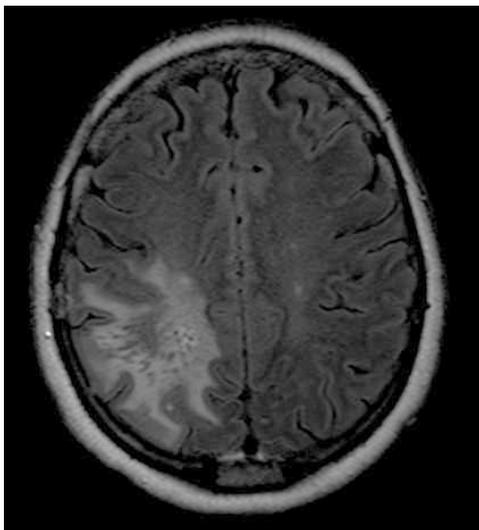
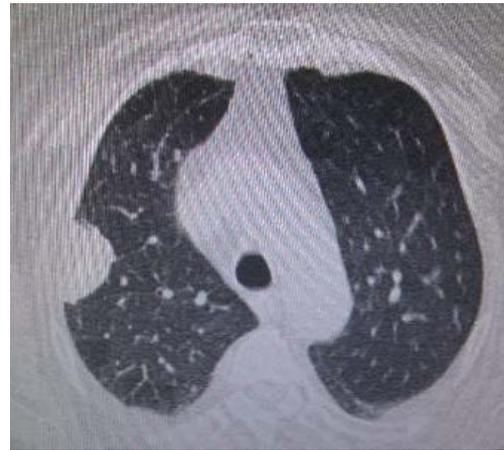
Amylose AL systémique: multiplicité des atteintes



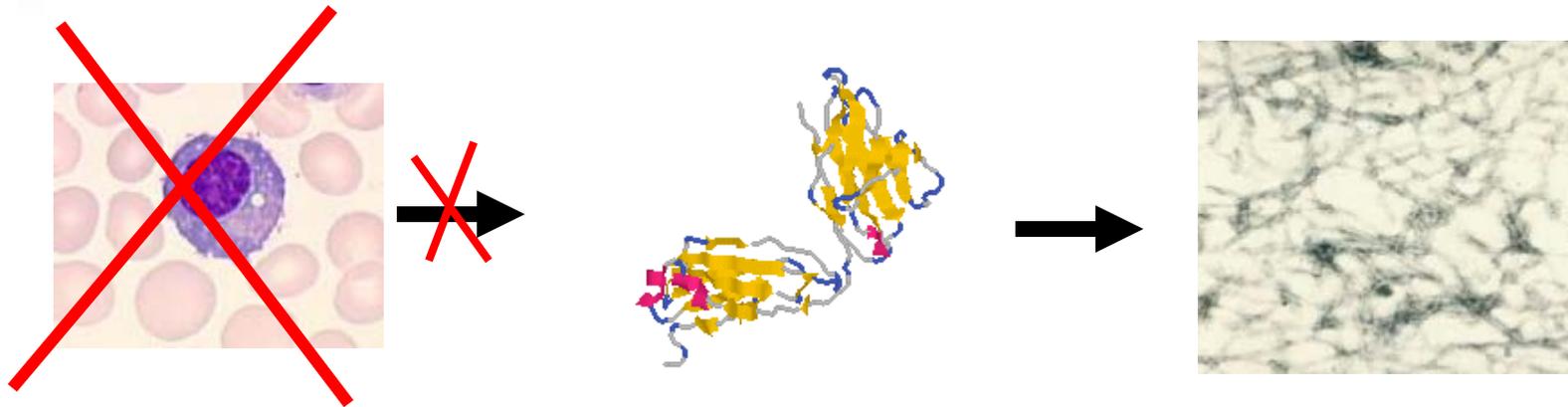
Différentes formes d'amylose AL

- Systémique: production d'une chaîne légère monoclonale par un clone le plus souvent plasmocytaire médullaire qui va se déposer dans les organes périphériques: rein/cœur/foie/nerfs/tube digestif/tissus mous
- Localisée: production d'une chaîne légère monoclonale par une prolifération B localisée, les fibrilles se formant autour des cellules et empêchant leur dissémination

Amyloses localisées



Amylose AL : traitement , diminuer la formation



La chimiothérapie ne joue pas sur les dépôts eux-mêmes

élimination

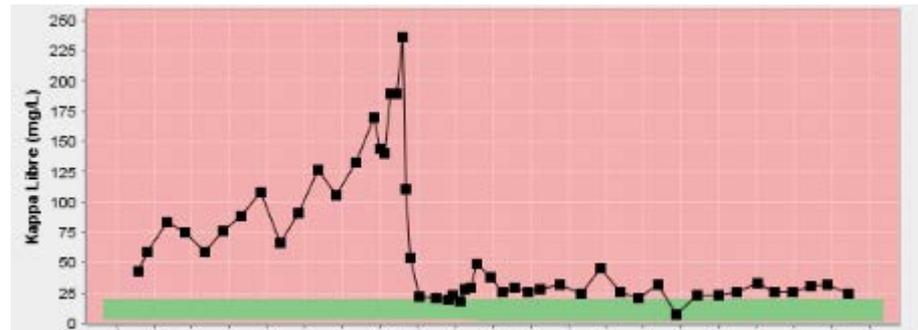
En réduisant le taux sérique de la protéine responsable de la formation des dépôts pour que

élimination > formation des dépôts

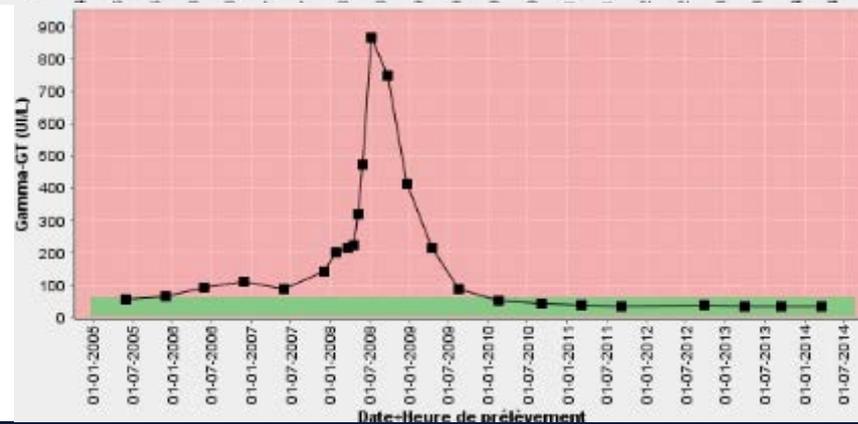
Amylose AL : traitement

- Si le taux de la protéine baisse les atteintes cliniques vont s'améliorer, souvent très lentement et de façon différente suivant les organes
 - ▀ Foie > rein > cœur > macroglossie

Kappa



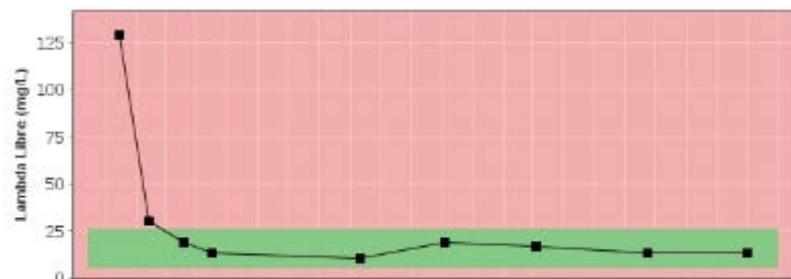
Gamma-GT



Amylose AL : traitement

- ▀ Foie > rein > cœur > macroglossie
- ▀ Cœur : amélioration rapide clinique (et NT-proBNP) si les chaînes légères baissent de façon importante
- ▀ Rein : baisse parfois rapide de la protéinurie, + souvent lente après 6 mois

FLC lambda



protéinurie



Amylose AL : traitement

- La réponse clinique peut être très retardée (> 1 an). Le traitement ne peut donc pas être monitoré sur l'efficacité clinique beaucoup trop lente à apparaître



01/2007

01/2011

Prise en charge amylose AL

1) Diagnostic

- ▶ Amylose
- ▶ Type d'amylose

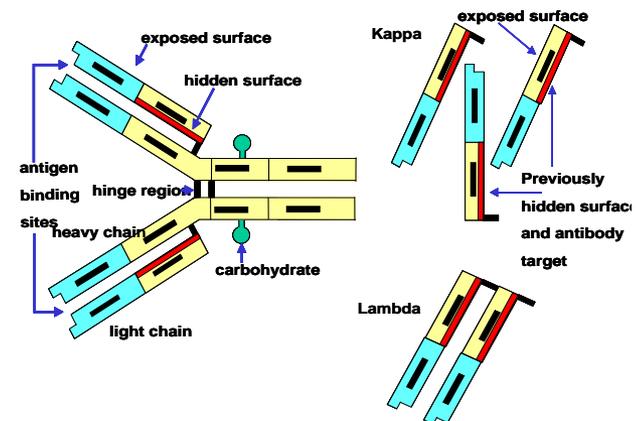
Doit être rapide +++

2) Evaluation des atteintes et des facteurs pronostiques:

- ▶ Coeur ++++
- ▶ rein

3) Evaluation de la réponse :

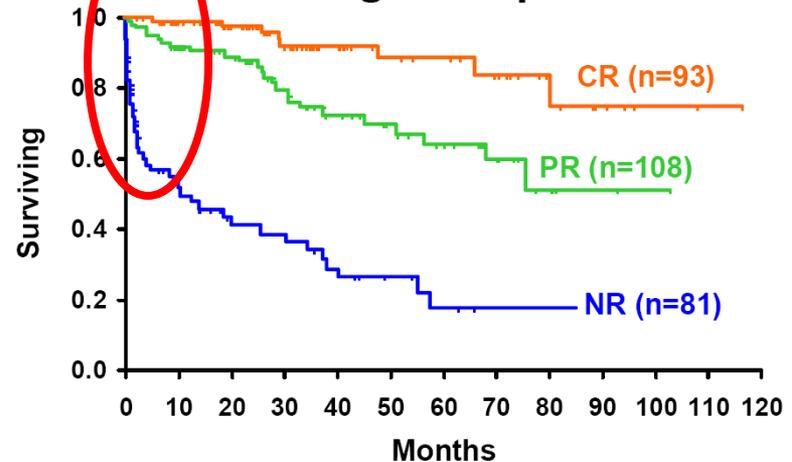
- ▶ **Chaînes légères libres +++**
- ▶ NT-proBNP



Evaluation de l'efficacité des traitements: dosages chaînes légères libres

- L'efficacité va être jugée sur la baisse de la protéine responsable : la chaîne légère libre monoclonale
- Un dosage initial fiable est indispensable
- Une évaluation rapide est fondamentale étant donné le pronostic catastrophique des patients non répondeurs

Overall Survival of 282 Transplanted Amyloid Patients Stratified by Hematologic Response



Quel Traitement ?

- Selon le type de prolifération B produisant les chaînes légères amyloïdogènes

- ▶ Plasmocytaire (IgG, IgA ou chaînes légères seules): > 90%

➔ traitement de myélome

- ▶ lymphoplasmocytaire (IgM) : <10%

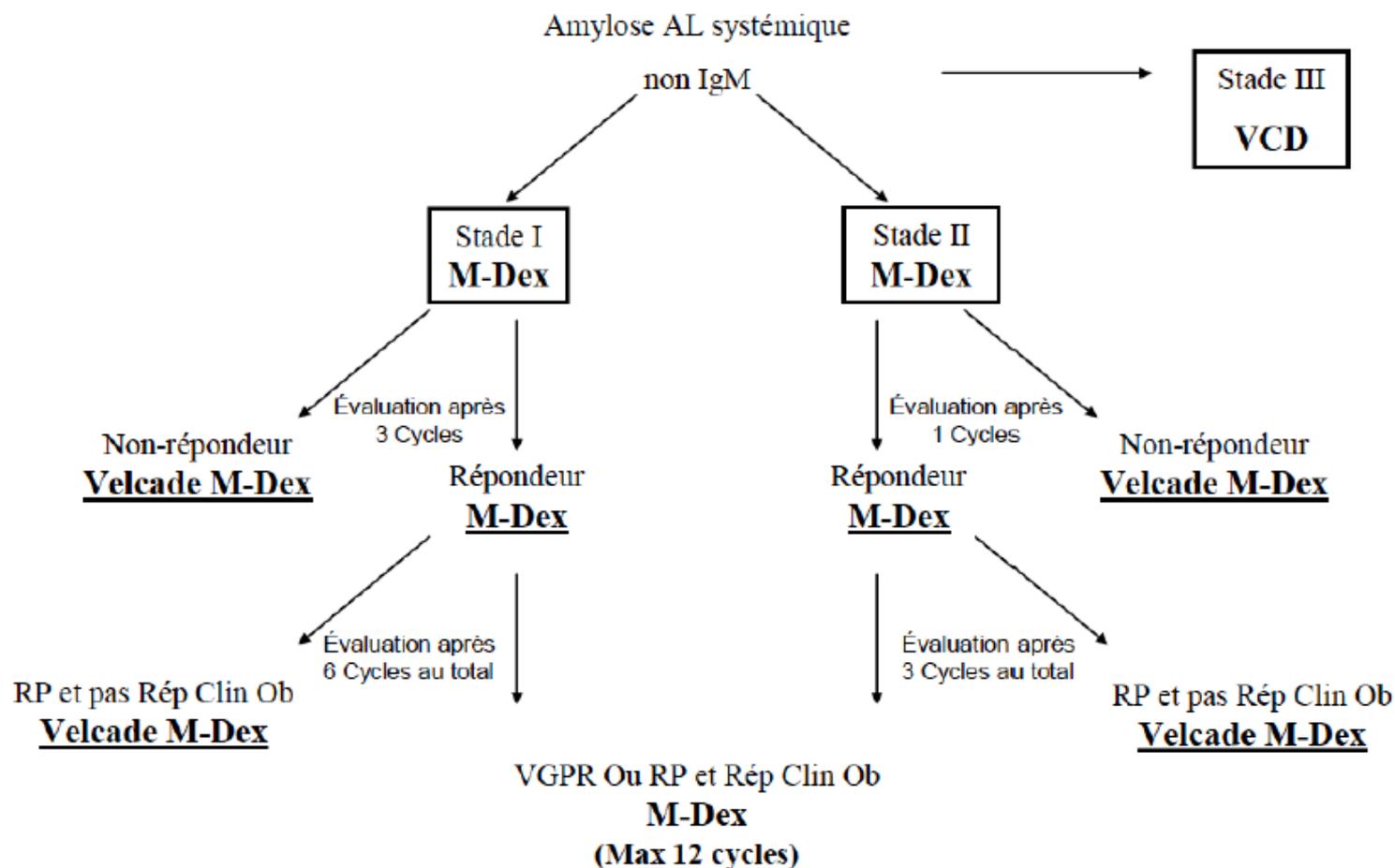
➔ traitement de lymphome ou maladie de Waldenström

En tenant compte de la fragilité de ces patients et des caractéristiques particulières liées aux chaînes légères amyloïdogènes :

Stress des plasmocytes : sensibilité particulière à certains médicaments :
dexaméthasone et inhibiteurs du protéasome

Evolution vers un myélome symptomatique rare et rechute souvent plus tardive que dans les myélomes sans amylose

Algorithme de traitement: amylose AL non IgM

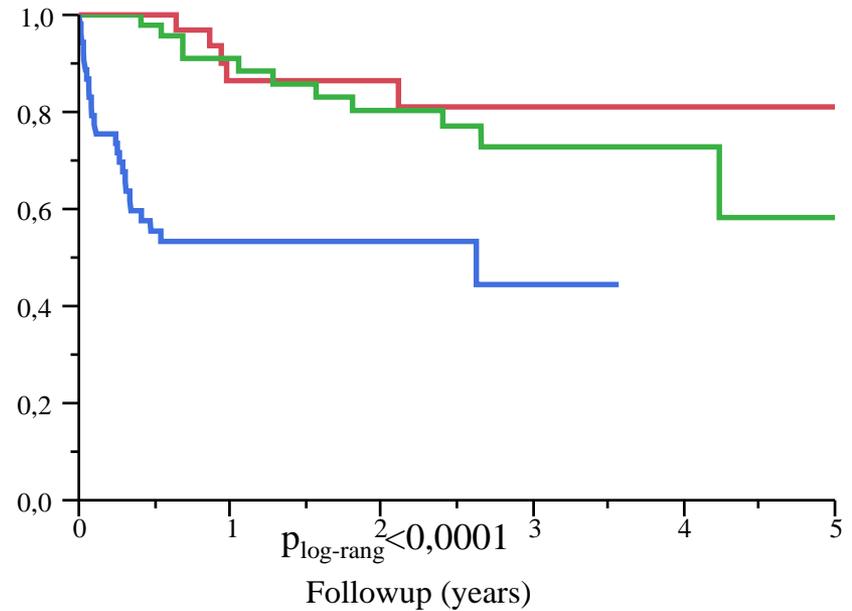
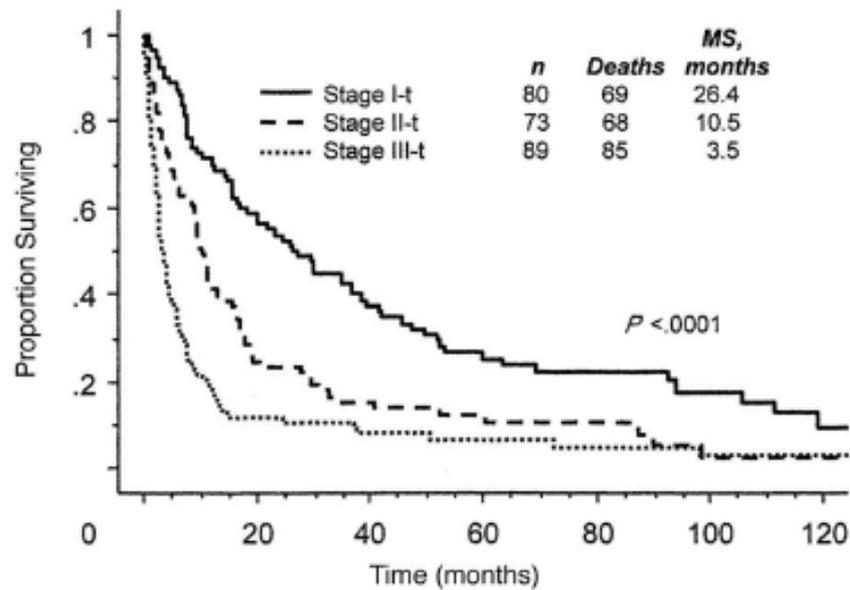


Rép Clin Ob : Réponse Clinique Objectivable

Baisse >30% du NTproBNP

Baisse >50% de la protéinurie/24H sans élévation de la créatininémie >25%

Progrès en 15 ans



Mayo 242 pts, 1979-2000
Surtout MP

France 145 pts, 2007-2014

Conclusions

- Diagnostic précoce +++
- Ne pas se tromper de type d'amylose +++
- Traitement adapté à la sévérité (stade Mayo)

et à la réponse +++ (dosage chaînes légères libres)

- Nécessité de traitement innovant pour les stades III les plus graves

POINTS FORTS À RETENIR

- Les amyloses, en particulier AL, sont des maladies multisystémiques responsables d'un très grand nombre de présentations cliniques.
- L'amylose AL est une maladie grave, le pronostic est conditionné par l'existence et la sévérité de l'atteinte cardiaque (médiane de survie de 6 mois en cas d'atteinte cardiaque symptomatique et pas de traitement efficace).
- Les marqueurs d'atteintes cardiaques d'amylose, NT-proBNP ou BNP et troponine, sont importants pour évaluer la gravité de l'atteinte cardiaque et le pronostic.
- L'association cardiomégalie et microvoltage sur l'ECG est très évocatrice d'amylose cardiaque.
- L'atteinte la plus fréquente dans les amyloses AL et AA est l'atteinte rénale, et l'existence d'une protéinurie glomérulaire doit faire évoquer le diagnostic d'amylose AL s'il existe une gammopathie monoclonale, et d'amylose AA chez un patient porteur d'une maladie inflammatoire chronique.



AMYLOSE

- Quand il existe une protéinurie importante et une gammopathie monoclonale, l'électrophorèse des protéines urinaires est un examen indispensable pour différencier une protéinurie faite essentiellement de chaînes légères (myélome de forte masse tumorale) d'une protéinurie faite essentiellement d'albumine (néphropathie glomérulaire). L'immunofixation des protéines urinaires n'est pas quantitative et montrera la présence de chaînes légères monoclonales, mais ne précisera pas la proportion albumine/chaînes légères monoclonales.
- Le diagnostic d'amylose est fait au mieux par une biopsie non invasive (graisse sous-cutanée et glandes salivaires accessoires) et la coloration rouge Congo est la seule coloration spécifique.



Bienvenue sur le site du CNR amylose AL

et autres maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales

Accès patients



- Présentation du centre
- Venir en consultation au centre Amylose
- Association

Accès médecins



- Bilan au diagnostic
- Schéma thérapeutique
- Plateforme analytique

En raison du piratage de l'ancien site, nous avons dû ouvrir prématurément cette nouvelle version du site

Les contenus seront rapidement enrichis

<http://www.unilim.fr/cr-amylose-al.fr>

Cas clinique

- J'ai vu en consultation **Madame M.** Cette femme de 65 ans a dans ses antécédents essentiellement une hypertension artérielle traitée par LODOZ. Il n'y a pas d'antécédent familial connu. Elle ne fume pas, ne boit pas d'alcool, elle n'a pas d'allergie.
- Elle a des douleurs qui évoluent depuis le mois de juin actuellement extrêmement invalidantes puisqu'elle n'a pas pu s'allonger pour que je l'examine. Ces douleurs sont maximales au niveau lombaire et costal. Elle a mal quand elle respire fort ou quand elle tousse.
- Elle a eu plusieurs prises de sang depuis fin septembre qui montrent une anémie qui s'aggrave progressivement avec, le 4 novembre, 9,9 g d'hémoglobine avec une numération par ailleurs normale. Il existe sur la prise de sang du 4 novembre une hypercalcémie à 3,05 mmol/l. Elle n'est pas inflammatoire. Elle a un bilan hépatique normal. Les protéides totaux sont à 62 g. Les dosages de Vitamine B12 et de folates sont normaux ainsi que la ferritine et la TSH.
- Elle a une douleur importante pour un appui très modéré au niveau des côtes ou du rachis lombaire. Il n'y a pas d'autre anomalie évidente à l'examen chez elle. Elle n'a pas de syndrome tumoral, pas d'adénopathie, pas de splénomégalie. Sa tension était à 14/7 ce matin.
- Elle a eu une scintigraphie osseuse le 5 novembre qui montrait des hyperfixations au niveau lombaire et des côtes semblant peu spécifiques et non évocatrices de processus secondaire.
- Son médecin traitant a prévu de faire un dosage de la PTH et une scintigraphie des parathyroïdes

Bilan biologique

CHIMIE DU SANG (BIOCHIMIE)			
IONOGRAMME			
<input type="checkbox"/> Sodium (Plasma)	↯		145
<input type="checkbox"/> Potassium (Plasma)	↯		3.7
<input type="checkbox"/> Chlore (Plasma)	↯		105
SUBSTRATS			
<input type="checkbox"/> Glucose (Plasma)	↯		5.4
<input type="checkbox"/> Urée (Plasma)	↯	↑	10.8
<input type="checkbox"/> Créatinine (Plasma)	↯		78
<input type="checkbox"/> Nouvelles val de ref	↯		ATTENTION
<input type="checkbox"/> Estimation du DFG selon CKD-EPI	↯		64.4
<input type="checkbox"/> Commentaire sur CKD EPI	↯		Résultats
<input type="checkbox"/> Estimation du DFG selon MDRD	↯		62.5
<input type="checkbox"/> Commentaire sur MDRD	↯		Résultats
<input type="checkbox"/> Calcium (Plasma)	↯	↑	3.25
<input type="checkbox"/> Phosphore (Plasma)	↯		1.40

CYTOLOGIE			
HEMOGRAMME, NUMERATION GLOBULAIRE			
<input type="checkbox"/> Globules blancs	↯		5.89
<input type="checkbox"/> Globules rouges	↯	↓	2.87
<input type="checkbox"/> Hémoglobine	↯	↓	9.60
<input type="checkbox"/> Hématocrite	↯	↓	28.0
<input type="checkbox"/> Volume moyen globulaire	↯	↑	97.4
<input type="checkbox"/> Teneur corpusculaire moyenne en Hb	↯	↑	33.6
<input type="checkbox"/> Concentration corpusculaire moyenne en Hb	↯		34.4
<input type="checkbox"/> I. de distribution des globules rouges	↯		14.4
HEMOGRAMME, NUMERATION DES PLAQUETTES			
<input type="checkbox"/> Plaquettes	↯	↓	129.0
<input type="checkbox"/> Volume moyen plaquettaire	↯		8.50
HEMOGRAMME, FORMULE LEUCOCYTAIRE			
<input type="checkbox"/> Polynucléaires neutrophiles	↯		56.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		3.30
<input type="checkbox"/> Polynucléaires éosinophiles	↯		4.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		0.24
<input type="checkbox"/> Polynucléaires basophiles	↯		0.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		0.00
<input type="checkbox"/> Lymphocytes	↯		25.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		1.47
<input type="checkbox"/> Monocytes	↯		9.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		0.53
<input type="checkbox"/> Myélocytes neutrophiles	↯		1.00
<input type="checkbox"/> Métamyélocytes neutrophiles	↯		5.00

Questions 1

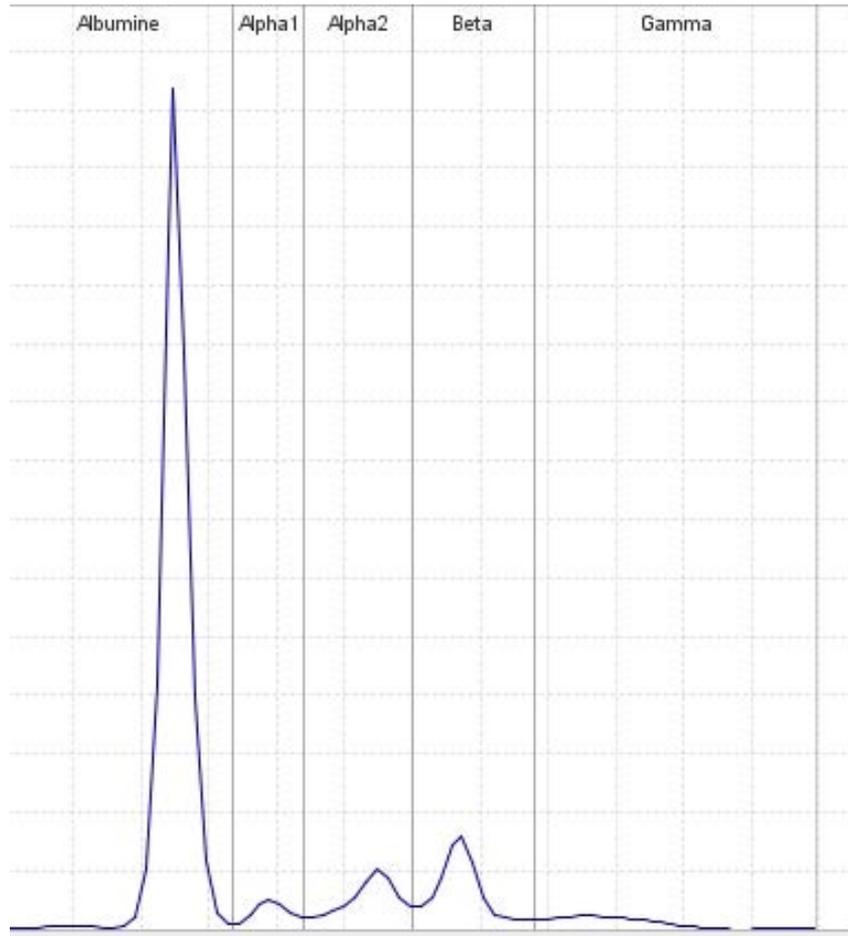
- Sur la numération il existe :
 - ▶ 1) une anémie microcytaire
 - ▶ 2) une hyperéosinophilie
 - ▶ 3) une thrombopénie à risque de saignement
 - ▶ 4) une myélémie
 - ▶ 5) une élévation des monocytes

CYTOLOGIE		
HEMOGRAMME, NUMERATION GLOBULAIRE		
<input type="checkbox"/> Globules blancs	↗	5.89
<input type="checkbox"/> Globules rouges	↗	↓ 2.87
<input type="checkbox"/> Hémoglobine	↗	↓ 9.60
<input type="checkbox"/> Hématocrite	↗	↓ 28.0
<input type="checkbox"/> Volume moyen globulaire	↗	↑ 97.4
<input type="checkbox"/> Teneur corpusculaire moyenne en Hb	↗	↑ 33.6
<input type="checkbox"/> Concentration corpusculaire moyenne en Hb	↗	34.4
<input type="checkbox"/> I. de distribution des globules rouges	↗	14.4
HEMOGRAMME, NUMERATION DES PLAQUETTES		
<input type="checkbox"/> Plaquettes	↗	↓ 129.0
<input type="checkbox"/> Volume moyen plaquettaire	↗	8.50
HEMOGRAMME, FORMULE LEUCOCYTAIRE		
<input type="checkbox"/> Polynucléaires neutrophiles	↗	56.00
<input type="checkbox"/> Soit	↗	3.30
<input type="checkbox"/> Polynucléaires éosinophiles	↗	4.00
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.24
<input type="checkbox"/> Polynucléaires basophiles	↗	0.00
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.00
<input type="checkbox"/> Lymphocytes	↗	25.00
<input type="checkbox"/> Soit	↗	1.47
<input type="checkbox"/> Monocytes	↗	9.00
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.53
<input type="checkbox"/> Myélocytes neutrophiles	↗	1.00
<input type="checkbox"/> Métamyélocytes neutrophiles	↗	5.00

Questions 2

- Quel est l'élément biologique qui est contre une hyperparathyroïdie
 - ▶ 1) le potassium à 3,7 mmoles/l
 - ▶ 2) le chlore à 105 mmoles/l
 - ▶ 3) le phosphore à 1,40 mmoles/l
 - ▶ 4) la créatinine à 78 micromoles/l
 - ▶ 5) la calcémie à 3,25 mmoles/l

Vous avez complété le bilan biologique avec une électrophorèse des protéides sériques



IMMUNOCHIMIE			
ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES			
<input type="checkbox"/> Protidémie	W	↓	56
<input type="checkbox"/> Albumine	W		70.6
<input type="checkbox"/> Soit	W	↓	39.5
<input type="checkbox"/> Alpha 1	W	↑	3.5
<input type="checkbox"/> Soit	W		2.0
<input type="checkbox"/> Alpha 2	W		9.3
<input type="checkbox"/> Soit	W		5.2
<input type="checkbox"/> Béta	W		12.2
<input type="checkbox"/> Soit	W		6.8
<input type="checkbox"/> Gamma	W	↓	4.4
<input type="checkbox"/> Soit	W	↓	2.5

Questions 3

- Quel est le diagnostic le plus probable
 - ▶ 1) une maladie de Waldenström
 - ▶ 2) un cancer du sein métastasé
 - ▶ 3) un myélome IgG
 - ▶ 4) un myélome à chaînes légères
 - ▶ 5) un déficit commun variable

Questions 4

- Vous pensez que le diagnostic le plus probable est un myélome à chaîne légère. Quel(s) examen(s) permet(tent) démontrer la présence de chaînes légères monoclonales
 - ▶ 1) une électrophorèse des protéines sériques
 - ▶ 2) un immunophénotypage des lymphocytes sanguins
 - ▶ 3) une immunofixation des urines
 - ▶ 4) un dosage des chaînes légères libres sériques
 - ▶ 5) une protéinurie des 24H

DOSAGE DES CHAINES LEGERES LIBRES			
<input type="checkbox"/>	Kappa Libre	W	↓ 5.62
<input type="checkbox"/>	Lambda Libre	W	↑ 4120.00
<input type="checkbox"/>	Rapport Kappa/Lambda	W	* <0.01

Vous faites une électrophorèse des protides urinaires

ELECTROPHORESE DES PROTEINES URINAIRES		
<input type="checkbox"/> Nature du Prélèvement	<input checked="" type="checkbox"/>	Echantillon prélevé
<input type="checkbox"/> Commentaire Sur Origine	<input checked="" type="checkbox"/>	Cet examen n'a tout échantillon des uri
<input type="checkbox"/> Diurèse	<input checked="" type="checkbox"/>	Non Renseigné
<input type="checkbox"/> Protéinurie	<input checked="" type="checkbox"/>	↑ 2.93
<input type="checkbox"/> Albumine Urinaire	<input checked="" type="checkbox"/>	3.5
<input type="checkbox"/> Soit	<input checked="" type="checkbox"/>	0.10
<input type="checkbox"/> Alpha 1 U	<input checked="" type="checkbox"/>	2.9
<input type="checkbox"/> Soit	<input checked="" type="checkbox"/>	0.08
<input type="checkbox"/> Alpha 2 U	<input checked="" type="checkbox"/>	1.9
<input type="checkbox"/> Soit	<input checked="" type="checkbox"/>	0.06
<input type="checkbox"/> Béta U	<input checked="" type="checkbox"/>	89.9
<input type="checkbox"/> Soit	<input checked="" type="checkbox"/>	2.63
<input type="checkbox"/> Gamma U	<input checked="" type="checkbox"/>	1.8
<input type="checkbox"/> Soit	<input checked="" type="checkbox"/>	0.05
<input type="checkbox"/> Albumine/Globulines U	<input checked="" type="checkbox"/>	0.04

- Question 5:
- Les résultats sont en faveur:
 - ▶ 1) d'un syndrome de Randall
 - ▶ 2) d'une amylose AL
 - ▶ 3) d'un syndrome de Fanconi
 - ▶ 4) d'un myélome à chaînes légères
 - ▶ 5) d'un myélome non sécrétant

Vous faites une radiographie du crane



- Question 6 :
- Les lésions en rapport avec ce myélome sont:
 - ▶ 1) des ostéocondensations de la base du crane
 - ▶ 2) des lacunes à l'emporte pièce
 - ▶ 3) en faveur d'un myélome de forte masse tumorale
 - ▶ 4) un élément de l'acronyme CRAB
 - ▶ 5) souvent symptomatiques dans cette localisation

et une IRM



- Questions 7
- Concernant cette Image d'IRM:
 - ▶ 1) Il s'agit d'une séquence T2
 - ▶ 2) il existe une épidurite
 - ▶ 3) il existe des tassements vertébraux
 - ▶ 4) les lésions vertébrales hypo-intenses sont évocatrices de myélome
 - ▶ 5) les images expliquent une partie des douleurs

Questions 8

- Quel examen allez vous faire pour confirmer le diagnostic de myélome:
 - ▶ 1) une biopsie vertébrale
 - ▶ 2) un immunophénotypage des lymphocytes sanguins
 - ▶ 3) une biopsie médullaire
 - ▶ 4) un myélogramme
 - ▶ 5) un dosage de la B2 microglobuline

Questions 9

- Les examens suivants ont un intérêt pronostique:
 - ▶ 1) recherche de translocation (4-14)
 - ▶ 2) dosage de l'albumine
 - ▶ 3) VS
 - ▶ 4) recherche de délétion du bras court du chromosome 17
 - ▶ 5) dosage de la B2 microglobuline

Evolution

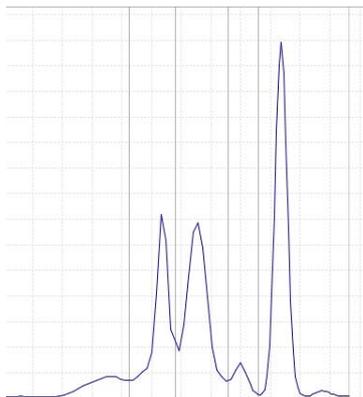
- Question 10: Vous donné à cette patiente une combinaison d'un agent alkylant, d'un inhibiteur du protéasome et de corticoïdes
 - ▶ 1) le risque principal de décès dans les 2 premiers mois est lié à la maladie
 - ▶ 2) le risque principal de décès dans les 2 premiers mois est infectieux
 - ▶ 3) le risque de Zona est important et doit être prévenu
 - ▶ 4) cette association augmente le risque de thrombose
 - ▶ 5) cette association peut être responsable de neuropathie

- Trois ans après elle est en rémission partielle avec des chaînes légères libres sériques lambda à 250 mg/l avec des kappa à 17 mg/l.
- Elle consulte parce qu'elle présente des hématomes spontanés et des oedèmes des membres inférieurs prenant le godet. Son foie mesure 18 cm sur la ligne médio-claviculaire.
- Vous faites des examens biologiques :

ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES		
<input type="checkbox"/> Protidémie	↗	↓ 42
<input type="checkbox"/> Albumine	↗	↓ 36.9
<input type="checkbox"/> Soit	↗	↓ 15.5
<input type="checkbox"/> Alpha 1	↗	↑ 4.2
<input type="checkbox"/> Soit	↗	1.8
<input type="checkbox"/> Alpha 2	↗	↑ 30.3
<input type="checkbox"/> Soit	↗	↑ 12.7
<input type="checkbox"/> Béta	↗	↑ 21.4
<input type="checkbox"/> Soit	↗	9.0
<input type="checkbox"/> Gamma	↗	↓ 7.2
<input type="checkbox"/> Soit	↗	↓ 3.0
<input type="checkbox"/> Albumine/Globulines	↗	0.6

ELECTROPHORESE DES PROTEINES URINAIRES		
<input type="checkbox"/> Nature du Prélèvement	↗	Echantillon p
<input type="checkbox"/> Commentaire Sur Origine	↗	Cet examen n
		échantillon c
<input type="checkbox"/> Diurèse	↗	1.90
<input type="checkbox"/> Protéinurie	↗	↑ 5.62
<input type="checkbox"/> Protéinurie / 24h	↗	10.68
<input type="checkbox"/> Albumine Urinaire	↗	85.6
<input type="checkbox"/> Soit	↗	4.81
<input type="checkbox"/> Alpha 1 U	↗	4.0
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.22
<input type="checkbox"/> Alpha 2 U	↗	2.2
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.12
<input type="checkbox"/> Béta U	↗	5.9
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.33
<input type="checkbox"/> Gamma U	↗	2.3
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.13
<input type="checkbox"/> Albumine/Globulines U	↗	5.94
PROTOCOLE RECHERCHE AMYLOSE		
<input type="checkbox"/> Freelite Kappa	↗	
<input type="checkbox"/> Freelite Lambda	↗	

CHIMIE DU SANG (BIOCHIMIE)		
IONOGRAMME		
<input type="checkbox"/> Sodium (Plasma)	↗	137
<input type="checkbox"/> Potassium (Plasma)	↗	5.1
<input type="checkbox"/> Chlore (Plasma)	↗	104
SUBSTRATS		
<input type="checkbox"/> Glucose (Plasma)	↗	5.7
<input type="checkbox"/> Urée (Plasma)	↗	7.5
<input type="checkbox"/> Créatinine (Plasma)	↗	↑ 145
<input type="checkbox"/> Calcium (Plasma)	↗	↓ 2.05
<input type="checkbox"/> Phosphore (Plasma)	↗	1.02
<input type="checkbox"/> Acide urique (Plasma)	↗	↑ 528
<input type="checkbox"/> Bilirubine totale (Plasma)	↗	↑ 19
<input type="checkbox"/> Bilirubine directe (Plasma)	↗	↑ 14
<input type="checkbox"/> Protéines totales (Plasma)	↗	↓ 56
ENZYMES (plasma)		
<input type="checkbox"/> TGO (ASAT)	↗	16
<input type="checkbox"/> TGP (ALAT)	↗	14
<input type="checkbox"/> LDH	↗	
<input type="checkbox"/> Phosphatases alcalines	↗	↑ 372
<input type="checkbox"/> Gamma-GT	↗	↑ 414
MARQUEURS CARDIAQUES		
<input type="checkbox"/> Troponine Tc	↗	↑ 0.060
<input type="checkbox"/> NT-proBNP (Plasma)	↗	7609



Question 11

- Quel est le diagnostic le plus probable
 - ▶ 1) évolution du myélome
 - ▶ 2) syndrome de Randall
 - ▶ 3) syndrome de Fanconi
 - ▶ 4) amylose AL
 - ▶ 5) syndrome néphrotique lié à un diabète

Question 12

- Vous pensez qu'elle développe une amylose AL, quelle sont les atteintes
 - ▶ 1) rénale
 - ▶ 2) neurologique périphérique
 - ▶ 3) hépatique
 - ▶ 4) cérébrale
 - ▶ 5) cardiaque

Question 13

- Le pronostic vital est lié essentiellement à l'atteinte
 - ▶ 1) rénale
 - ▶ 2) digestive
 - ▶ 3) hépatique
 - ▶ 4) neurologique
 - ▶ 5) cardiaque

Question 14

- Quel(s) examens allez vous faire en première intention pour confirmer le diagnostic d'amylose
 - ▶ 1) une biopsie rénale
 - ▶ 2) une biopsie myocardique
 - ▶ 3) une biopsie rectale
 - ▶ 4) une biopsie de la graisse sous-cutanée
 - ▶ 5) une biopsie de glandes salivaires accessoires

Question 15

- Vous faites un ECG, quel(s) sont les éléments en faveur d'une amylose cardiaque
 - ▶ 1) un index de Sokolov élevé
 - ▶ 2) un microvoltage dans les dérivations périphériques
 - ▶ 3) une onde Q en V1 et V2
 - ▶ 4) un bloc de branche droit
 - ▶ 5) une élévation du QT

Correction cas clinique

- J'ai vu en consultation **Madame M.** Cette femme de 65 ans a dans ses antécédents essentiellement une hypertension artérielle traitée par LODOZ. Il n'y a pas d'antécédent familial connu. Elle ne fume pas, ne boit pas d'alcool, elle n'a pas d'allergie.
- Elle a des douleurs qui évoluent depuis le mois de juin actuellement extrêmement invalidantes puisqu'elle n'a pas pu s'allonger pour que je l'examine. Ces douleurs sont maximales au niveau lombaire et costal. Elle a mal quand elle respire fort ou quand elle tousse.
- Elle a eu plusieurs prises de sang depuis fin septembre qui montrent une anémie qui s'aggrave progressivement avec, le 4 novembre, 9,9 g d'hémoglobine avec une numération par ailleurs normale. Il existe sur la prise de sang du 4 novembre une hypercalcémie à 3,05 mmol/l. Elle n'est pas inflammatoire. Elle a un bilan hépatique normal. Les protéides totaux sont à 62 g. Les dosages de Vitamine B12 et de folates sont normaux ainsi que la ferritine et la TSH.
- Elle a une douleur importante pour un appui très modéré au niveau des côtes ou du rachis lombaire. Il n'y a pas d'autre anomalie évidente à l'examen chez elle. Elle n'a pas de syndrome tumoral, pas d'adénopathie, pas de splénomégalie. Sa tension était à 14/7 ce matin.
- Elle a eu une scintigraphie osseuse le 5 novembre qui montrait des hyperfixations au niveau lombaire et des côtes semblant peu spécifiques et non évocatrices de processus secondaire.
- Son médecin traitant a prévu de faire un dosage de la PTH et une scintigraphie des parathyroïdes

Bilan biologique

CHIMIE DU SANG (BIOCHIMIE)			
IONOGRAMME			
<input type="checkbox"/> Sodium (Plasma)	↯		145
<input type="checkbox"/> Potassium (Plasma)	↯		3.7
<input type="checkbox"/> Chlore (Plasma)	↯		105
SUBSTRATS			
<input type="checkbox"/> Glucose (Plasma)	↯		5.4
<input type="checkbox"/> Urée (Plasma)	↯	↑	10.8
<input type="checkbox"/> Créatinine (Plasma)	↯		78
<input type="checkbox"/> Nouvelles val de ref	↯		ATTENTION
<input type="checkbox"/> Estimation du DFG selon CKD-EPI	↯		64.4
<input type="checkbox"/> Commentaire sur CKD EPI	↯		Résultats
<input type="checkbox"/> Estimation du DFG selon MDRD	↯		62.5
<input type="checkbox"/> Commentaire sur MDRD	↯		Résultats
<input type="checkbox"/> Calcium (Plasma)	↯	↑	3.25
<input type="checkbox"/> Phosphore (Plasma)	↯		1.40

CYTOLOGIE			
HEMOGRAMME, NUMERATION GLOBULAIRE			
<input type="checkbox"/> Globules blancs	↯		5.89
<input type="checkbox"/> Globules rouges	↯	↓	2.87
<input type="checkbox"/> Hémoglobine	↯	↓	9.60
<input type="checkbox"/> Hématocrite	↯	↓	28.0
<input type="checkbox"/> Volume moyen globulaire	↯	↑	97.4
<input type="checkbox"/> Teneur corpusculaire moyenne en Hb	↯	↑	33.6
<input type="checkbox"/> Concentration corpusculaire moyenne en Hb	↯		34.4
<input type="checkbox"/> I. de distribution des globules rouges	↯		14.4
HEMOGRAMME, NUMERATION DES PLAQUETTES			
<input type="checkbox"/> Plaquettes	↯	↓	129.0
<input type="checkbox"/> Volume moyen plaquettaire	↯		8.50
HEMOGRAMME, FORMULE LEUCOCYTAIRE			
<input type="checkbox"/> Polynucléaires neutrophiles	↯		56.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		3.30
<input type="checkbox"/> Polynucléaires éosinophiles	↯		4.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		0.24
<input type="checkbox"/> Polynucléaires basophiles	↯		0.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		0.00
<input type="checkbox"/> Lymphocytes	↯		25.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		1.47
<input type="checkbox"/> Monocytes	↯		9.00
<input type="checkbox"/> Soit	↯		0.53
<input type="checkbox"/> Myélocytes neutrophiles	↯		1.00
<input type="checkbox"/> Métamyélocytes neutrophiles	↯		5.00

Questions 1

- Sur la numération il existe :
 - ▶ 1) une anémie microcytaire
 - ▶ 2) une hyperéosinophilie
 - ▶ 3) une thrombopénie à risque de saignement
 - ▶ 4) une myélémie
 - ▶ 5) une élévation des monocytes

L'anémie est plutôt macrocytaire, les éosinophiles et les monocytes sont normaux, il n'y pas de risque de saignement avec des plaquettes > 100000, la présence de myélocytes et de métamyélocytes signent la myélémie

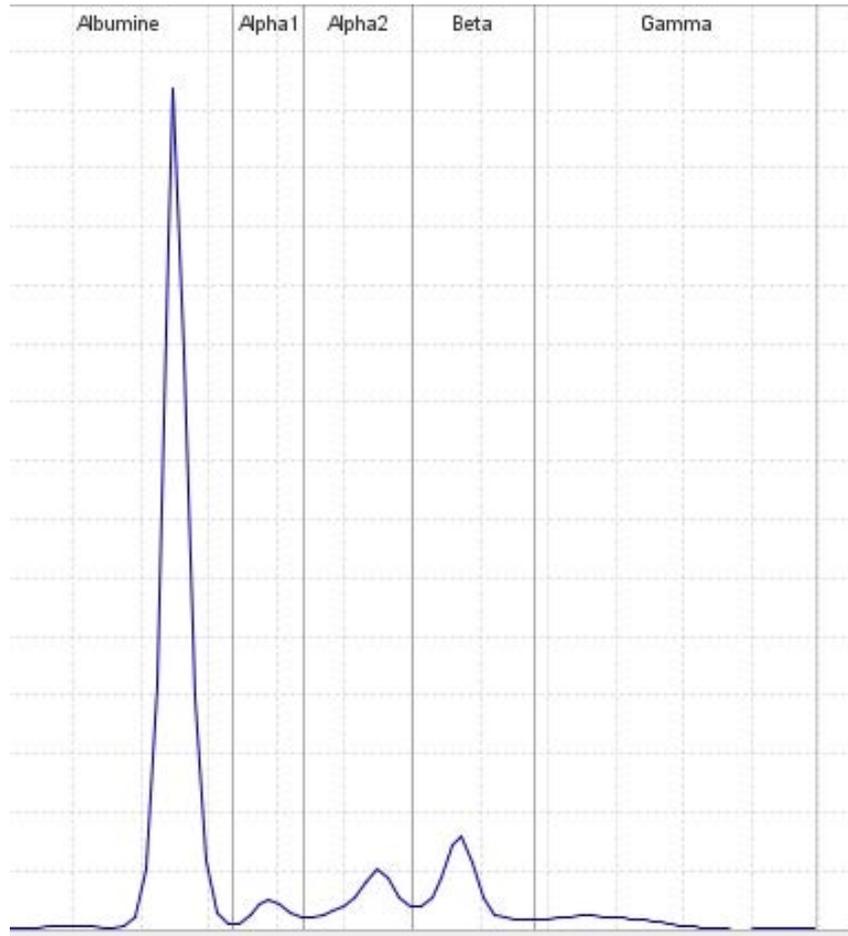
CYTOLOGIE			
HEMOGRAMME, NUMERATION GLOBULAIRE			
<input type="checkbox"/>	Globules blancs	↗	5.89
<input type="checkbox"/>	Globules rouges	↘	2.87
<input type="checkbox"/>	Hémoglobine	↘	9.60
<input type="checkbox"/>	Hématocrite	↘	28.0
<input type="checkbox"/>	Volume moyen globulaire	↗	97.4
<input type="checkbox"/>	Teneur corpusculaire moyenne en Hb	↗	33.6
<input type="checkbox"/>	Concentration corpusculaire moyenne en Hb	↗	34.4
<input type="checkbox"/>	I. de distribution des globules rouges	↗	14.4
HEMOGRAMME, NUMERATION DES PLAQUETTES			
<input type="checkbox"/>	Plaquettes	↘	129.0
<input type="checkbox"/>	Volume moyen plaquettaire	↗	8.50
HEMOGRAMME, FORMULE LEUCOCYTAIRE			
<input type="checkbox"/>	Polynucléaires neutrophiles	↗	56.00
<input type="checkbox"/>	Soit	↗	3.30
<input type="checkbox"/>	Polynucléaires éosinophiles	↗	4.00
<input type="checkbox"/>	Soit	↗	0.24
<input type="checkbox"/>	Polynucléaires basophiles	↗	0.00
<input type="checkbox"/>	Soit	↗	0.00
<input type="checkbox"/>	Lymphocytes	↗	25.00
<input type="checkbox"/>	Soit	↗	1.47
<input type="checkbox"/>	Monocytes	↗	9.00
<input type="checkbox"/>	Soit	↗	0.53
<input type="checkbox"/>	Myélocytes neutrophiles	↗	1.00
<input type="checkbox"/>	Métamyélocytes neutrophiles	↗	5.00

Questions 2

- Quel est l'élément biologique qui est contre une hyperparathyroïdie
 - 1) le potassium à 3,7 mmoles/l
 - 2) le chlore à 105 mmoles/l
 - 3) le phosphore à 1,40 mmoles/l
 - 4) la créatinine à 78 micromoles/l
 - 5) la calcémie à 3,25 mmoles/l

Dans l'hyperparathyroïdie il y a en général une hypophosphorémie associée à l'hypercalcémie

Vous avez complété le bilan biologique avec une électrophorèse des protéines sériques



IMMUNOCHIMIE			
ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES			
<input type="checkbox"/> Protidémie	W	↓	56
<input type="checkbox"/> Albumine	W		70.6
<input type="checkbox"/> Soit	W	↓	39.5
<input type="checkbox"/> Alpha 1	W	↑	3.5
<input type="checkbox"/> Soit	W		2.0
<input type="checkbox"/> Alpha 2	W		9.3
<input type="checkbox"/> Soit	W		5.2
<input type="checkbox"/> Béta	W		12.2
<input type="checkbox"/> Soit	W		6.8
<input type="checkbox"/> Gamma	W	↓	4.4
<input type="checkbox"/> Soit	W	↓	2.5

Questions 3

- Quel est le diagnostic le plus probable
 - ▶ 1) une maladie de Waldenström
 - ▶ 2) un cancer du sein métastasé
 - ▶ 3) un myélome IgG
 - ▶ 4) un myélome à chaînes légères
 - ▶ 5) un déficit commun variable

L'association douleurs osseuses intenses, hypercalcémie, anémie et hypogammaglobulinémie sont en faveur d'un myélome à chaînes légères (ou non sécrétant, beaucoup moins fréquent)

Questions 4

DOSAGE DES CHAINES LEGERES LIBRES			
<input type="checkbox"/>	Kappa Libre	⌵	↓ 5.62
<input type="checkbox"/>	Lambda Libre	⌵	↑ 4120.00
<input type="checkbox"/>	Rapport Kappa/Lambda	⌵	* <0.01

- Vous pensez que le diagnostic le plus probable est un myélome à chaîne légère. Quel(s) examen(s) permet(tent) démontrer la présence de chaînes légères monoclonales
 - ▶ 1) une électrophorèse des protéines sériques
 - ▶ 2) un immunophénotypage des lymphocytes sanguins
 - ▶ 3) **une immunofixation des urines**
 - ▶ 4) **un dosage des chaînes légères libres sériques**
 - ▶ 5) une protéinurie des 24H

L'élimination rapide des chaînes légères dans les urines fait que leur taux sérique est faible et en général on ne les voit pas sur l'électrophorèse, sauf quand leur taux est extrêmement élevé ou qu'il y a une insuffisance rénale importante allongeant leur demi-vie, mais même si il y a un petit pic sur l'électrophorèse seule une immunofixation ou un déséquilibre Kappa/lambda avec le dosage des chaînes légères libres démontrent la présence de chaînes légères monoclonales

l'immunophénotypage des lymphocytes ne renseignent pas sur les protéines du sérum, la protéinurie seule ne suffit pas à démontrer la présence de chaînes légères monoclonales dans les urines, la protéinurie peut être de l'albumine.

Vous faites une électrophorèse des protéides urinaires

- Question 5:
- Les résultats sont en faveur:
 - ▶ 1) d'un syndrome de Randall
 - ▶ 2) d'une amylose AL
 - ▶ 3) d'un syndrome de Fanconi
 - ▶ 4) d'un myélome à chaînes légères
 - ▶ 5) d'un myélome non sécrétant

ELECTROPHORESE DES PROTEINES URINAIRES		
<input type="checkbox"/> Nature du Prélèvement	↘	Echantillon prélevé
<input type="checkbox"/> Commentaire Sur Origine	↘	Cet examen n'a tout échantillon des uri
<input type="checkbox"/> Diurèse	↘	Non Renseigné
<input type="checkbox"/> Protéinurie	↘ ↑	2.93
<input type="checkbox"/> Albumine Urinaire	↘	3.5
<input type="checkbox"/> Soit	↘	0.10
<input type="checkbox"/> Alpha 1 U	↘	2.9
<input type="checkbox"/> Soit	↘	0.08
<input type="checkbox"/> Alpha 2 U	↘	1.9
<input type="checkbox"/> Soit	↘	0.06
<input type="checkbox"/> Béta U	↘	89.9
<input type="checkbox"/> Soit	↘	2.63
<input type="checkbox"/> Gamma U	↘	1.8
<input type="checkbox"/> Soit	↘	0.05
<input type="checkbox"/> Albumine/Globulines U	↘	0.04

La protéinurie est importante et composée essentiellement de Beta-globulines (chaînes légères monoclonales).

Dans les syndromes de Randall et les amyloses AL la protéinurie est le plus souvent composée essentiellement d'albumine, dans le myélome non sécrétant il n'y a pas en général pas de protéinurie et dans le syndrome de Fanconi il y a rarement l'excétion d'une quantité importante de chaînes légères

Vous faites une radiographie du crane



- Question 6 :
- Les lésions en rapport avec ce myélome sont:
 - ▶ 1) des ostéocondensations de la base du crane
 - ▶ 2) des lacunes à l'emporte pièce
 - ▶ 3) en faveur d'un myélome de forte masse tumorale
 - ▶ 4) un élément de l'acronyme CRAB
 - ▶ 5) souvent symptomatiques dans cette localisation

Les lacunes cranniennes sont rarement symptomatiques

Atteinte osseuse: B de CRAB pour bone lesions

et une IRM



- Questions 7
- Concernant cette Image d'IRM:
 - 1) Il s'agit d'une séquence T2
 - 2) il existe une épidurite
 - 3) il existe des tassements vertébraux
 - 4) les lésions vertébrales hypo-intenses sont évocatrices de myélome
 - 5) les images expliquent une partie des douleurs

Le LCR est noir : T1

Les lésions myélomateuses sont hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2

Les tassements vertébraux sont en général responsables de douleurs importantes

Questions 8

- Quel examen allez vous faire pour confirmer le diagnostic de myélome:
 - ▶ 1) une biopsie vertébrale
 - ▶ 2) un immunophénotypage des lymphocytes sanguins
 - ▶ 3) une biopsie médullaire
 - ▶ 4) **un myélogramme**
 - ▶ 5) un dosage de la B2 microglobuline

Le myélome est défini par l'association d'une immunoglobuline monoclonale et d'une infiltration plasmocytaire de la moelle, en général > 10%. En France on fait beaucoup plus souvent une aspiration médullaire (myélogramme) qu'une biopsie ostéo-médullaire qui donnerait aussi le diagnostic mais que l'on ne fait en général qu'en cas d'absence de diagnostic avec le myélogramme

Questions 9

- Les examens suivants ont un intérêt pronostique:
 - ▶ 1) recherche de translocation (4-14)
 - ▶ 2) dosage de l'albumine
 - ▶ 3) VS
 - ▶ 4) recherche de délétion du bras court du chromosome 17
 - ▶ 5) dosage de la B2 microglobuline

La t(4;14) et la del17p sont de mauvais pronostic

La B2microglobuline reflète la fonction rénale et la masse tumorale et est un important marqueur pronostic qui est à la base avec l'albumine de l'ISS (international scoring system)

Evolution

- Question 10: Vous donné à cette patiente une combinaison d'un agent alkylant, d'un inhibiteur du protéasome et de corticoïdes
 - ▶ 1) le risque principal de décès dans les 2 premiers mois est lié à la maladie
 - ▶ 2) le risque principal de décès dans les 2 premiers mois est infectieux
 - ▶ 3) le risque de Zona est important et doit être prévenu
 - ▶ 4) cette association augmente le risque de thrombose
 - ▶ 5) cette association peut être responsable de neuropathie

Du fait du déficit de l'immunité humorale le risque d'infection à germes encapsulés (pneumocoque +++) est important et doit être prévenu (vaccination et prophylaxie antibiotique), la majorité des décès précoces sont d'origine infectieuse

Les inhibiteurs du protéasome (bortezomib) augmentent de façon importante le risque de Zona (valacyclovir indispensable)

Le bortezomib peut induire des neuropathies périphériques

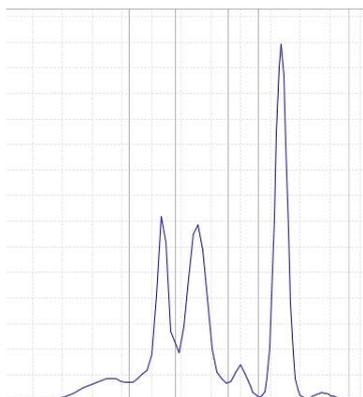
Le risque de thrombose est essentiellement vu avec les traitements par IMiDs (thalidomide, lenalidomide et pomalidomide)

- Trois ans après elle est en rémission partielle avec des chaînes légères libres sériques lambda à 250 mg/l avec des kappa à 17 mg/l.
- Elle consulte parce qu'elle présente des hématomes spontanées et des oedèmes des membres inférieurs prenant le godet. Son foie mesure 18 cm sur la ligne médio-claviculaire.
- Vous faites des examens biologiques :

ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES		
<input type="checkbox"/> Protidémie	↗	↓ 42
<input type="checkbox"/> Albumine	↗	↓ 36.9
<input type="checkbox"/> Soit	↗	↓ 15.5
<input type="checkbox"/> Alpha 1	↗	↑ 4.2
<input type="checkbox"/> Soit	↗	1.8
<input type="checkbox"/> Alpha 2	↗	↑ 30.3
<input type="checkbox"/> Soit	↗	↑ 12.7
<input type="checkbox"/> Béta	↗	↑ 21.4
<input type="checkbox"/> Soit	↗	9.0
<input type="checkbox"/> Gamma	↗	↓ 7.2
<input type="checkbox"/> Soit	↗	↓ 3.0
<input type="checkbox"/> Albumine/Globulines	↗	0.6

ELECTROPHORESE DES PROTEINES URINAIRES		
<input type="checkbox"/> Nature du Prélèvement	↗	Echantillon p
<input type="checkbox"/> Commentaire Sur Origine	↗	Cet examen n
		échantillon c
<input type="checkbox"/> Diurèse	↗	1.90
<input type="checkbox"/> Protéinurie	↗	↑ 5.62
<input type="checkbox"/> Protéinurie / 24h	↗	10.68
<input type="checkbox"/> Albumine Urinaire	↗	85.6
<input type="checkbox"/> Soit	↗	4.81
<input type="checkbox"/> Alpha 1 U	↗	4.0
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.22
<input type="checkbox"/> Alpha 2 U	↗	2.2
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.12
<input type="checkbox"/> Béta U	↗	5.9
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.33
<input type="checkbox"/> Gamma U	↗	2.3
<input type="checkbox"/> Soit	↗	0.13
<input type="checkbox"/> Albumine/Globulines U	↗	5.94
PROTOCOLE RECHERCHE AMYLOSE		
<input type="checkbox"/> Freelite Kappa	↗	
<input type="checkbox"/> Freelite Lambda	↗	

CHIMIE DU SANG (BIOCHIMIE)		
IONOGRAMME		
<input type="checkbox"/> Sodium (Plasma)	↗	137
<input type="checkbox"/> Potassium (Plasma)	↗	5.1
<input type="checkbox"/> Chlore (Plasma)	↗	104
SUBSTRATS		
<input type="checkbox"/> Glucose (Plasma)	↗	5.7
<input type="checkbox"/> Urée (Plasma)	↗	7.5
<input type="checkbox"/> Créatinine (Plasma)	↗	↑ 145
<input type="checkbox"/> Calcium (Plasma)	↗	↓ 2.05
<input type="checkbox"/> Phosphore (Plasma)	↗	1.02
<input type="checkbox"/> Acide urique (Plasma)	↗	↑ 528
<input type="checkbox"/> Bilirubine totale (Plasma)	↗	↑ 19
<input type="checkbox"/> Bilirubine directe (Plasma)	↗	↑ 14
<input type="checkbox"/> Protéines totales (Plasma)	↗	↓ 56
ENZYMES (plasma)		
<input type="checkbox"/> TGO (ASAT)	↗	16
<input type="checkbox"/> TGP (ALAT)	↗	14
<input type="checkbox"/> LDH	↗	
<input type="checkbox"/> Phosphatases alcalines	↗	↑ 372
<input type="checkbox"/> Gamma-GT	↗	↑ 414
MARQUEURS CARDIAQUES		
<input type="checkbox"/> Troponine Tc	↗	↑ 0.060
<input type="checkbox"/> NT-proBNP (Plasma)	↗	7609



Question 11

- Quel est le diagnostic le plus probable
 - ▶ 1) évolution du myélome
 - ▶ 2) syndrome de Randall
 - ▶ 3) syndrome de Fanconi
 - ▶ 4) amylose AL
 - ▶ 5) syndrome néphrotique lié à un diabète

Question 12

- Vous pensez qu'elle développe une amylose AL, quelle sont les atteintes
 - ▶ 1) rénale
 - ▶ 2) neurologique périphérique
 - ▶ 3) hépatique
 - ▶ 4) cérébrale
 - ▶ 5) cardiaque

Devant l'association protéinurie constituée essentiellement d'albumine (origine glomérulaire) responsable d'une hypoalbuminémie profonde, l'hépatomégalie avec cholestase anictérique, et la probable atteinte cardiaque (NT-proBNP et troponine élevés).

Question 13

- Le pronostic vital est lié essentiellement à l'atteinte
 - ▶ 1) rénale
 - ▶ 2) digestive
 - ▶ 3) hépatique
 - ▶ 4) neurologique
 - ▶ 5) **cardiaque**

Question 14

- Quel(s) examens allez vous faire en première intention pour confirmer le diagnostic d'amylose
 - ▶ 1) une biopsie rénale
 - ▶ 2) une biopsie myocardique
 - ▶ 3) une biopsie rectale
 - ▶ 4) une biopsie de la graisse sous-cutanée
 - ▶ 5) une biopsie de glandes salivaires accessoires

Les biopsies non invasives sont le plus souvent suffisantes pour faire le diagnostic et typer l'amylose. Les biopsies d'organes sont faites en cas de négativité des biopsies périphériques. La biopsie rénale peut également avoir un intérêt pronostic.

Question 15

- Vous faites un ECG, quel(s) sont les éléments en faveur d'une amylose cardiaque
 - ▶ 1) un index de Sokolov élevé
 - ▶ 2) un microvoltage dans les dérivations périphériques
 - ▶ 3) une onde Q en V1 et V2
 - ▶ 4) un bloc de branche droit
 - ▶ 5) une élévation du QT

Association gros cœur et microvoltage très en faveur d'une amylose