

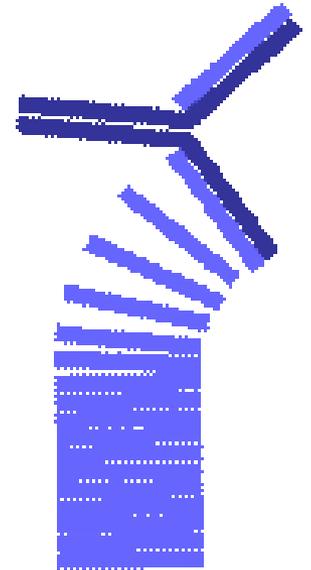
Amyloses

Arnaud Jaccard

Service d'hématologie clinique

Centre de référence Amylose AL et autres maladies par dépôts d'Ig monoclonales

CHU Limoges



Le 8 avril 2016

Amyloses à l'ECN

n Objectifs :

- » - Diagnostiquer une amylose de type AA ou AL.
- » - Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose.

n N° 94. Neuropathies périphériques.

n N° 192. Polyarthrite rhumatoïde

n N° 211. Purpuras chez l'adulte et l'enfant

n N° 229. Électrocardiogramme : indications et interprétations

n N° 232. Insuffisance cardiaque de l'adulte

n N° 254. Oedèmes des membres inférieurs localisés ou généralisés.

n N° 255. Élévation de la créatininémie

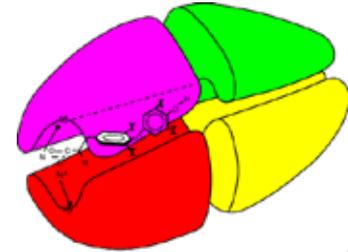
n N° 256. Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'adulte et l'enfant

n N° 258. Néphropathie glomérulaire

n N° 273. Hépatomégalie et masse abdominale

n N° 317. Myélome multiple des os

Différentes formes d'amylose suivant la protéine responsable



ATTR

Protéines normales mutées (Amyloses héréditaires)

(+ amylose sénile : facteur temps)

Serum amyloid A protein (SAA)

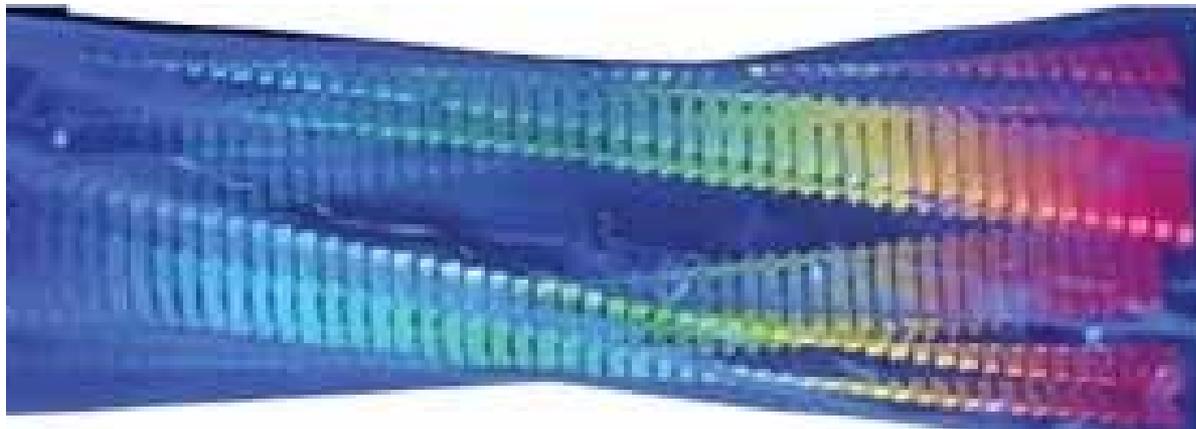
b₂ microglobuline (patients traités par dialyse)

AA

A b₂

Chaînes légères d'immunoglobulines

AL



Amylose AA

- n SSA: groupe des acute phase protein (CRP)
- n Etiologies
 - » Suppurations chroniques
 - n BPCO
 - n Tuberculose
 - n Ostéites chroniques

 - » Maladies rhumatismales; PR +++

 - » Crohn, RCH

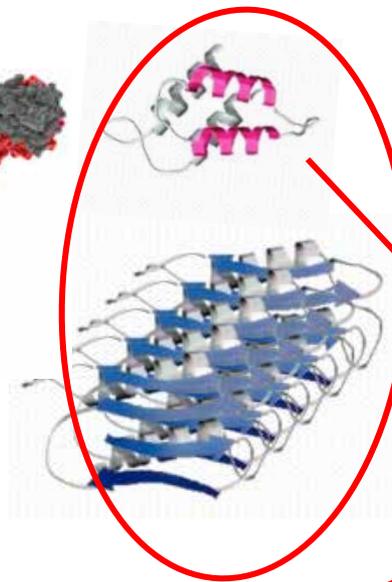
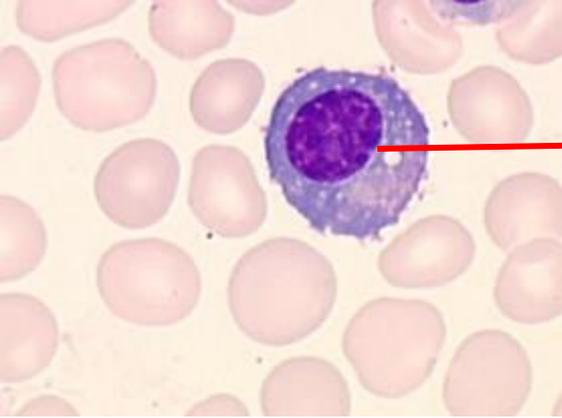
 - » Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique)

Amylose AA

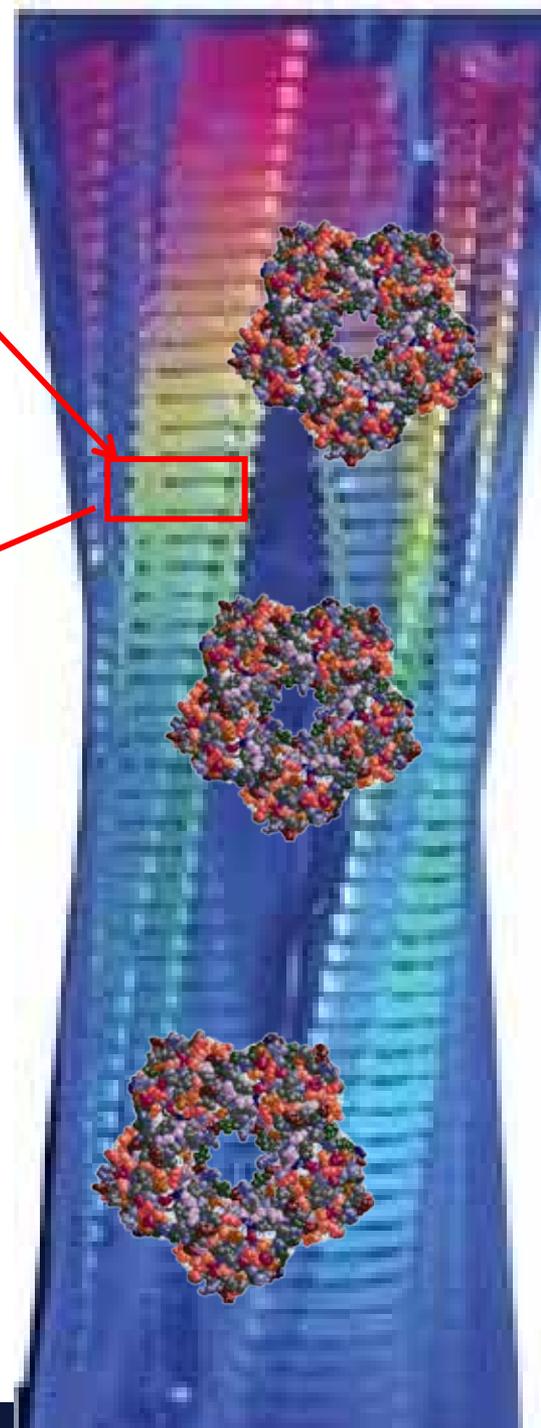
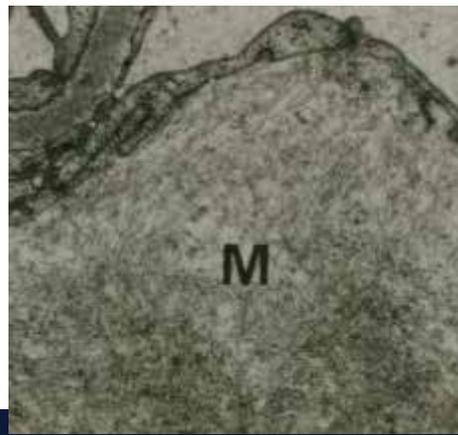
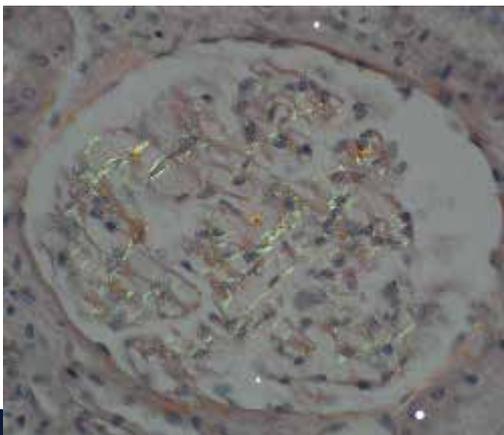
- n Atteinte rénale presque constante
- n Puis atteinte digestive et hépatique
- n Atteinte cardiaque tardive et pronostic

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

- n Dépistage :
 - » Bandelette urinaire ++++

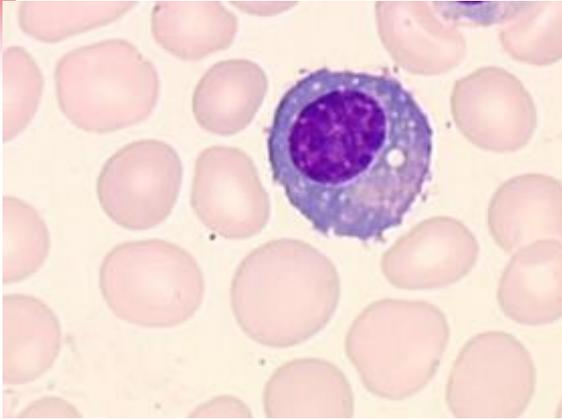


Amylose AL



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

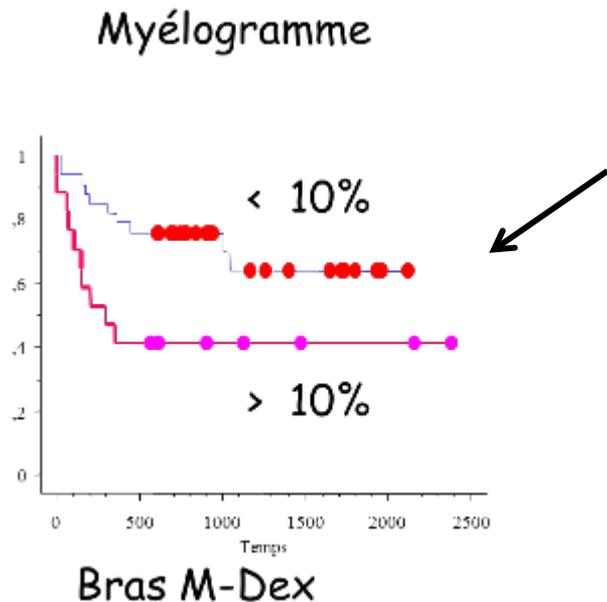
<10% des cas cellules lympho-plasmocytaire
ou lymphomateuse
→ plutôt IgM

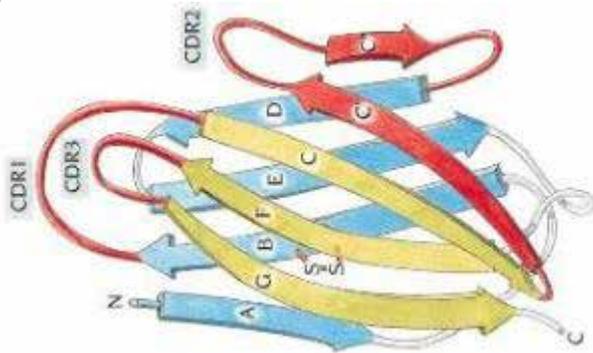


Importance de l'infiltration médullaire
probablement pronostique (médiane 7%)

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)





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

- n Dans les pays occidentaux : 6 à 10 cas par million d'habitants et par an (Kyle, 1992)
- n En Italie en 2014 plutôt 13 cas par million d'habitants ?

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

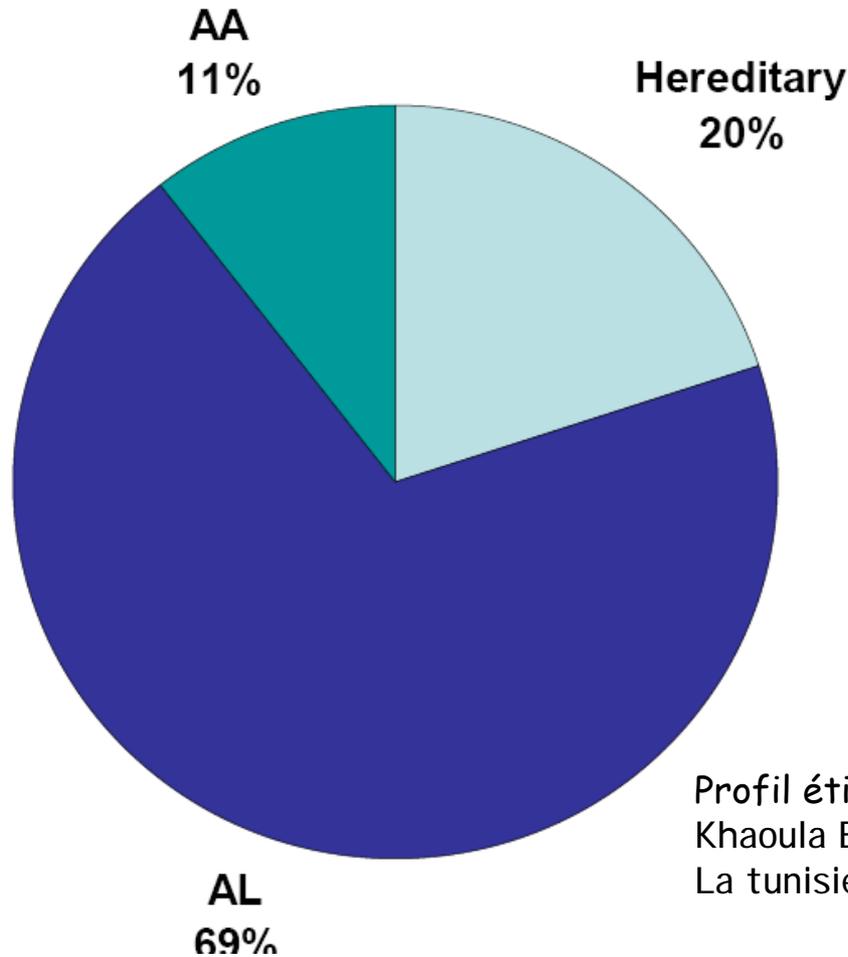
- n Quelles atteintes ?

462 patients avec une amylose AL systémique
Age médian : 64 ans (29-90)

Atteinte cardiaque (%)	61
Atteinte rénale (%)	65
Atteinte hépatique (%)	21
Atteinte neurologique (%)	25
Atteinte des tissus mous (%)	26
Atteinte du système digestif	23

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

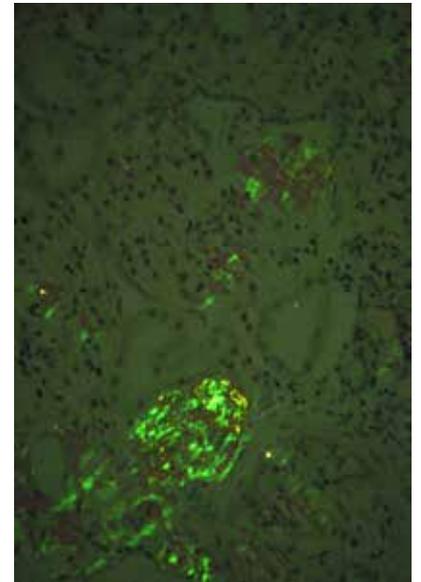
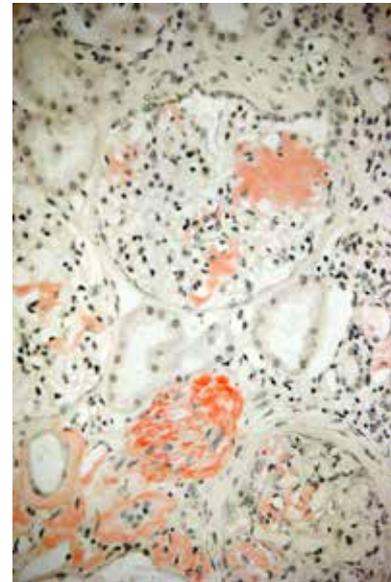
Amylose : diagnostic et typage

n Biopsies :

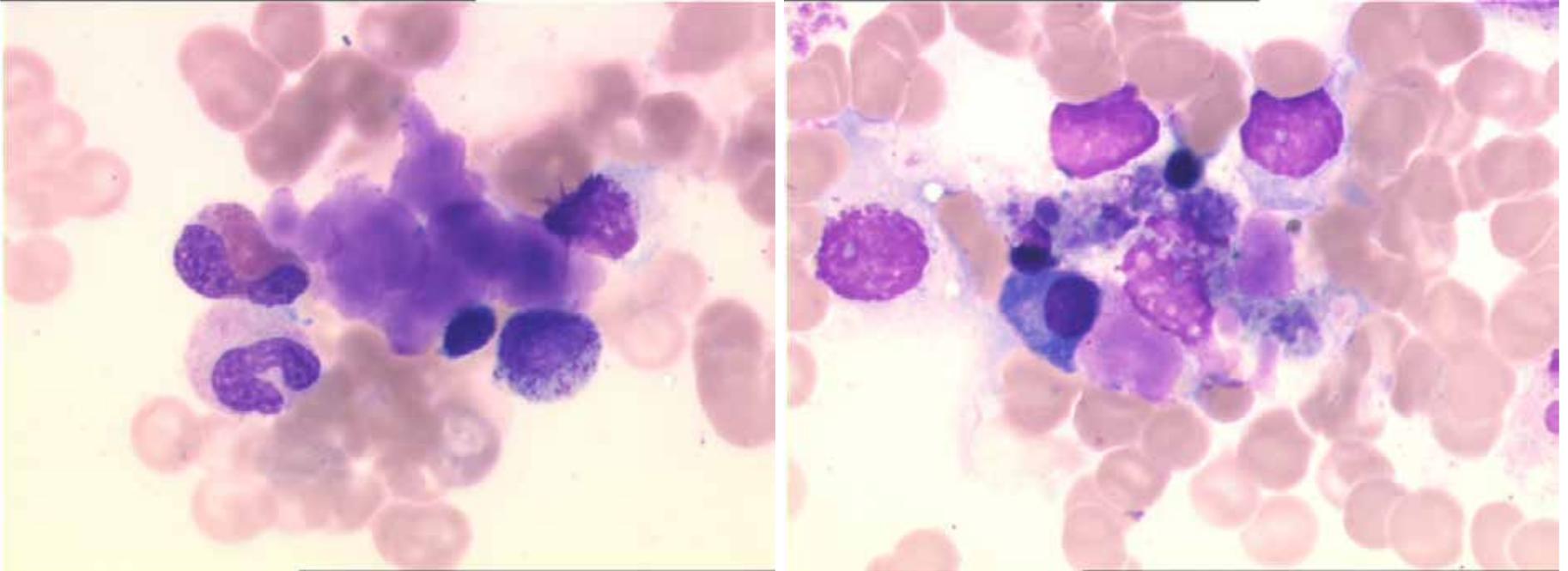
- » Non invasives : graisse SC et glandes salivaires accessoires
- » Organes atteints : reins, coeur, foie (voie transjugulaire)
- » Rouge Congo sur biopsies antérieures (digestives)

n Typage

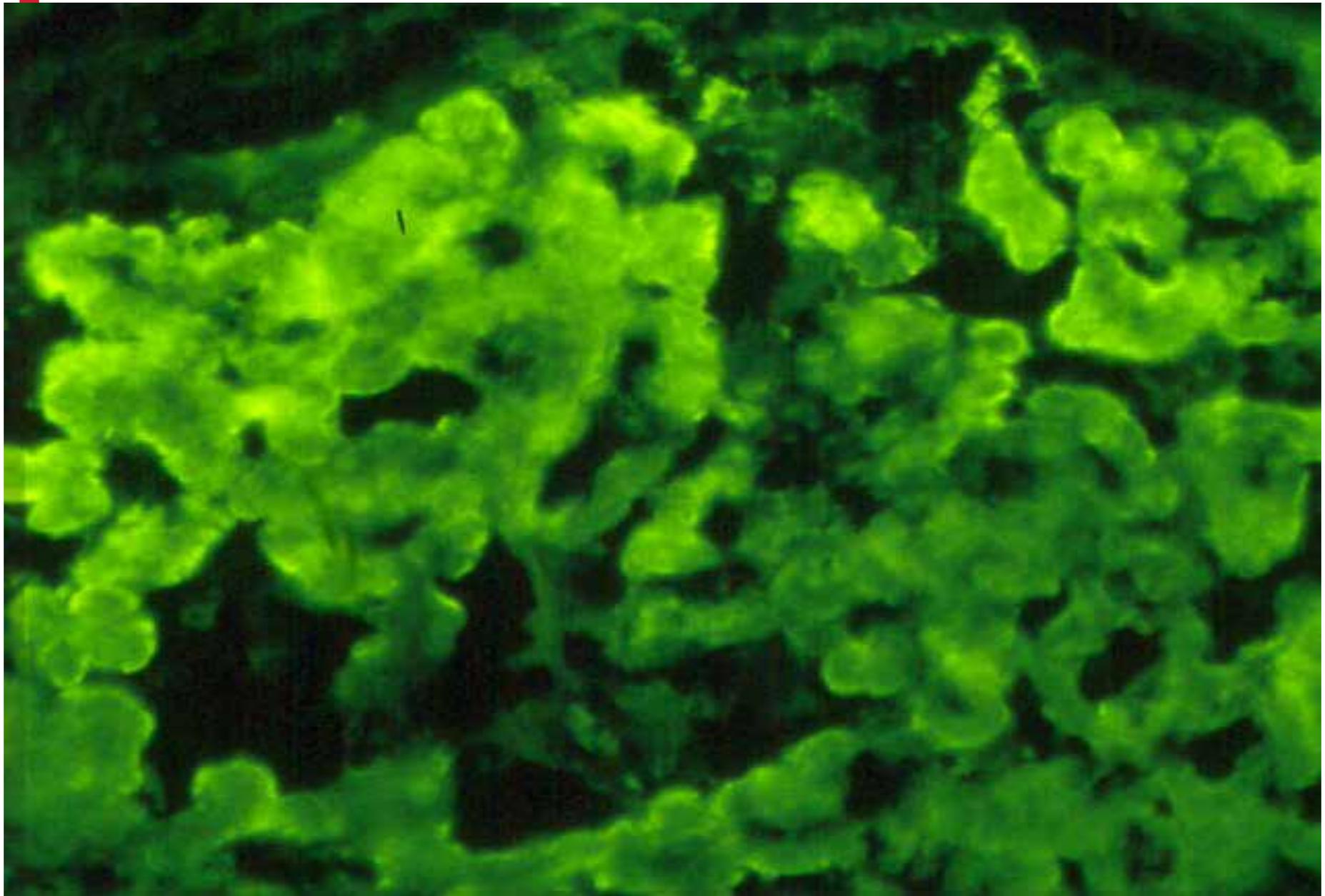
- » Immunohistochimie (TTR, AA)
- » IF: pour AL sur prélèvements congelés
- » Immuno-électronique
- » Protéomique
- » Génotypage



Amylose AL : diagnostic

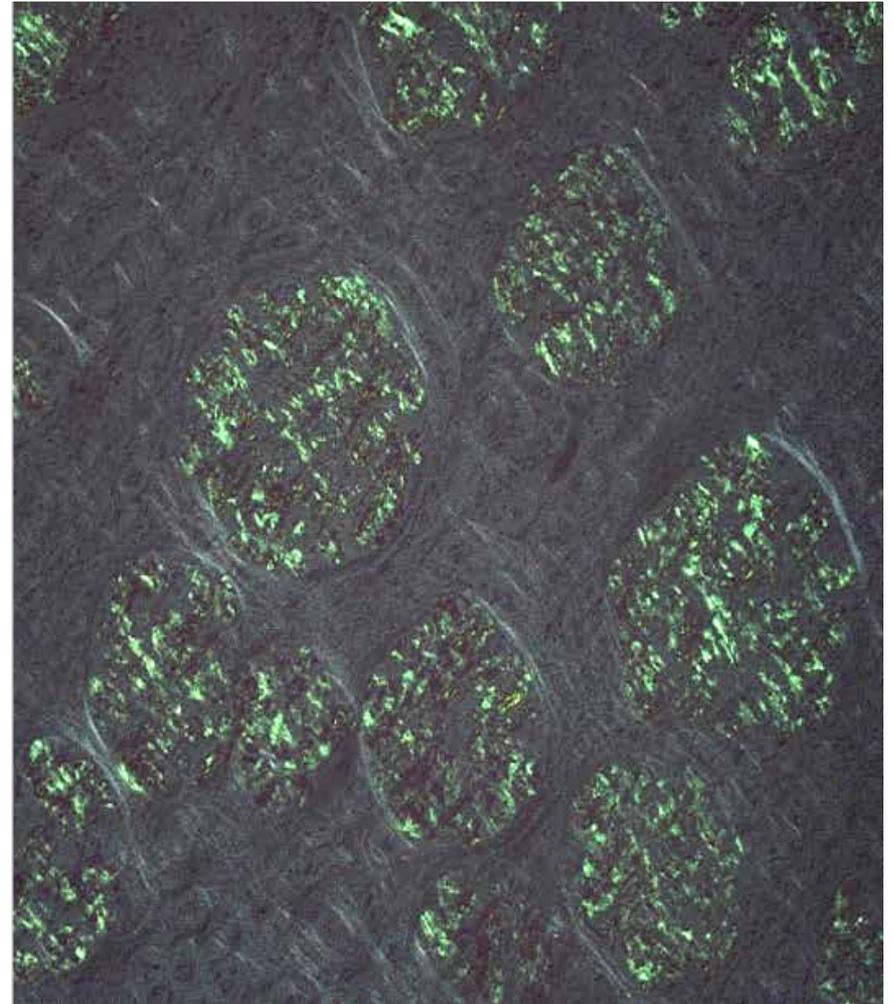
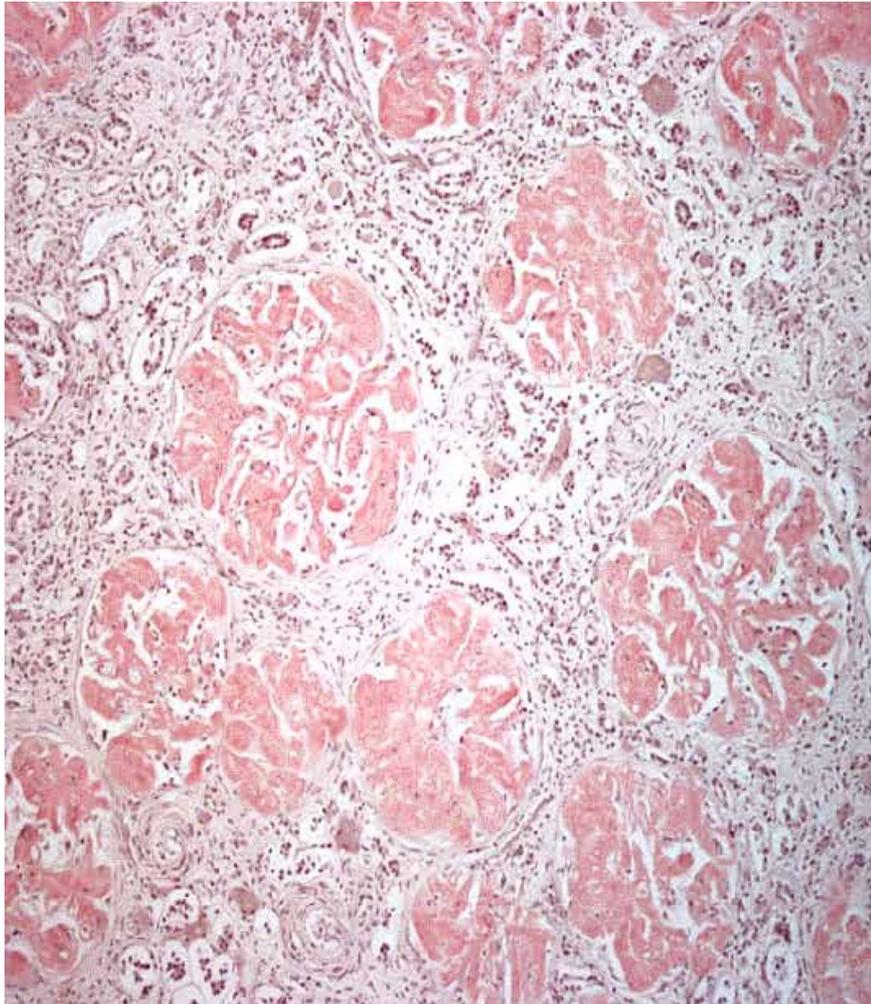


Myélogramme



Anti-lambda x 500

Chaîne a du fibrinogène



Amylose AL et Ig monoclonale ?

- Pourcentage patients avec FLC normales ?

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

- n 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;

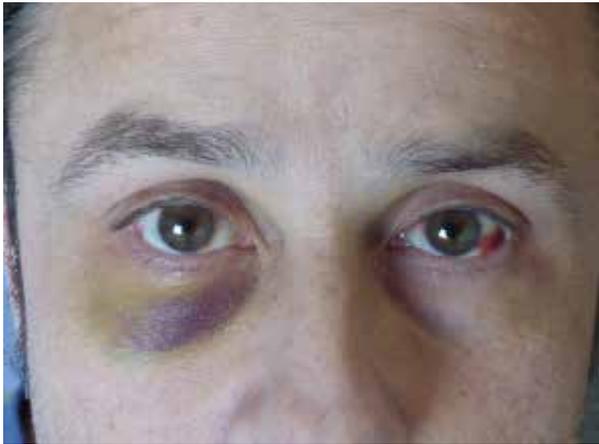
Jennifer H. Pinney, MRCP; Carol J. Whelan, MD, MRCP; Aviva Petrie; Jason Dungu, MRCP; Sanjay M. Banyersad, MRCP; Prayman Sattianayagam, MD, MRCP; Ashutosh Wechalekar, MD, MRCP, FRCPath; Simon D. J. Gibbs, FRACP, FRCPA; Christopher P. Venner, MD; Nancy Wassef; Carolyn A. McCarthy; Janet A. Gilbertson; 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 ?

n Facile dans certaines situations :

» purpura + ou - étendu



Quand doit-on évoquer le diagnostic ?

n Facile dans certaines situations :

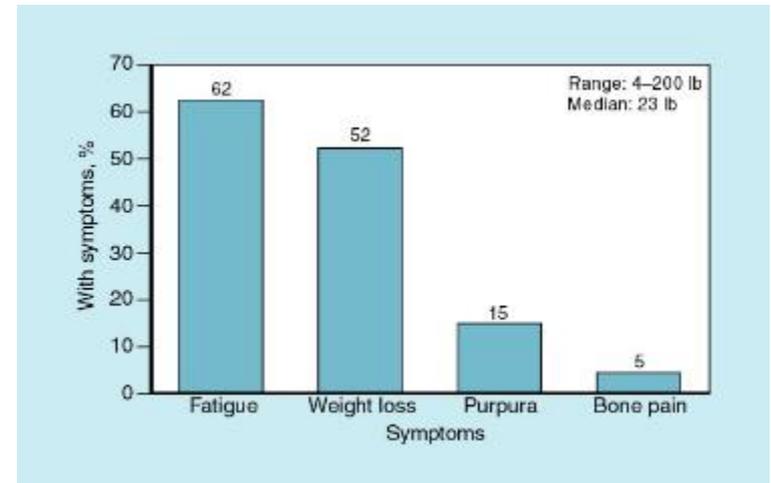
» **macroglossie**



Quand doit-on évoquer le diagnostic ?

n Mais souvent clinique peu spécifique :

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



immunoglobuline monoclonale +++

MGUS:

4,2% après 50 ans

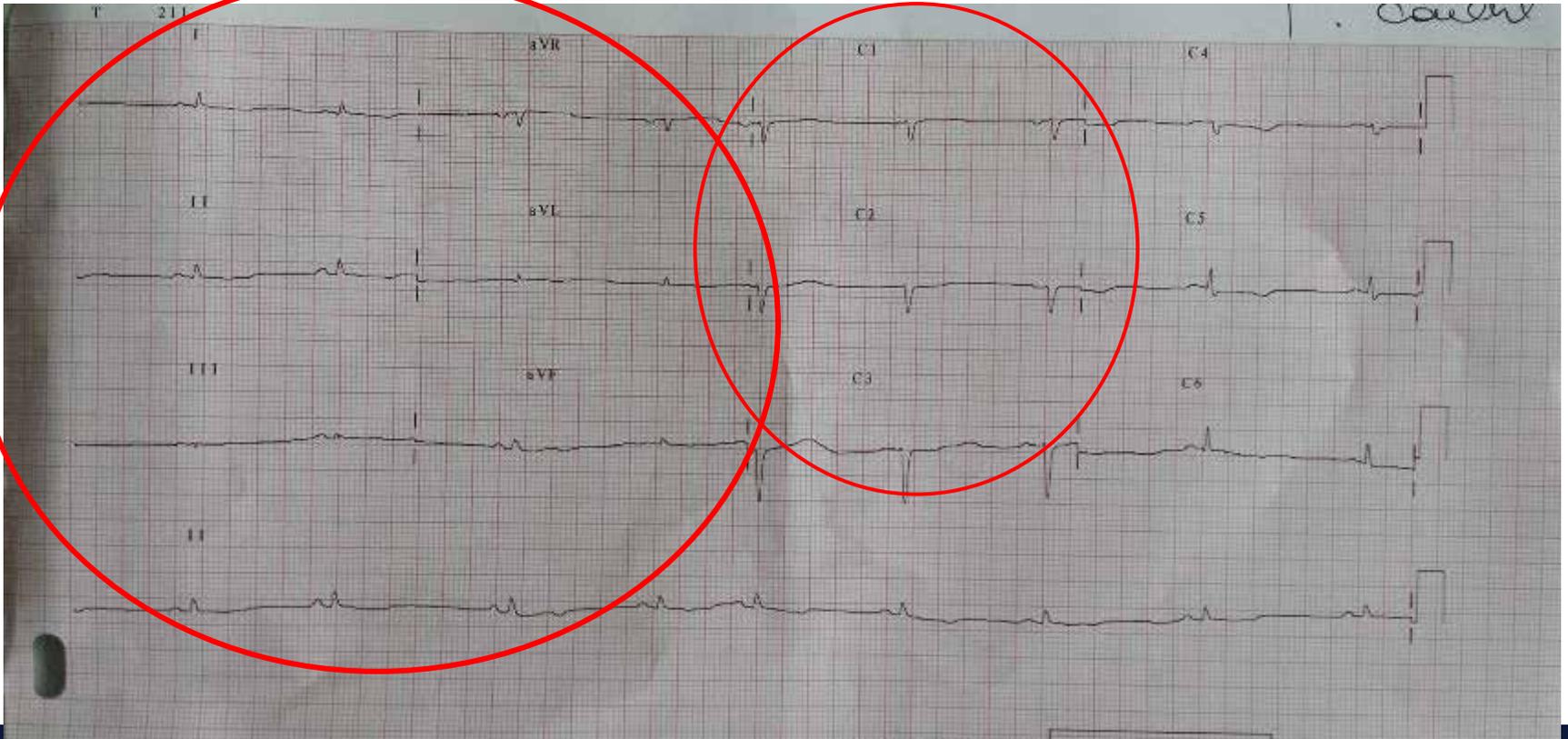
9% des progressions: amylose AL

Amylose AL : présentations multiples

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

Diagnostic plus rapide ?

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



Diagnostic plus rapide ?

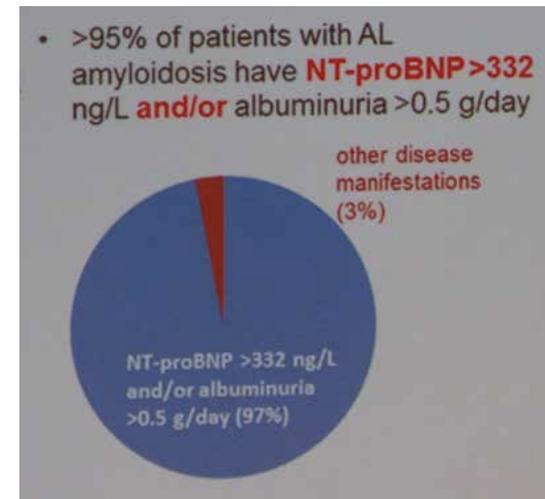
- Y penser quand :
 - n Ig monoclonale + protéinurie faite d'albumine
 - n cardiopathie hypertrophique (+ microvoltage)
 - n neuropathie (avec dysautonomie +++)
 - n hépatomégalie inexpliquée

(fibrosan)



Diagnostic plus rapide ?

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

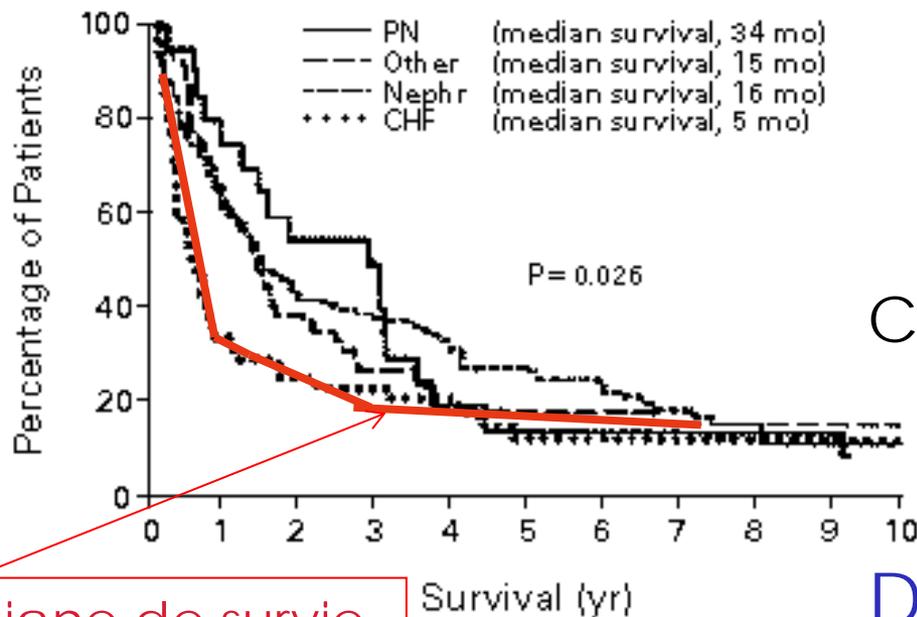
- » Coeur ++++
- » rein

3) Evaluation de la réponse :

- » Chaînes légères libres +++
- » NT-proBNP

Amylose AL : coeur

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



Cardiopathie restrictive
Fatigue
Dyspnée
Oedèmes

Diagnostic : écho et IRM

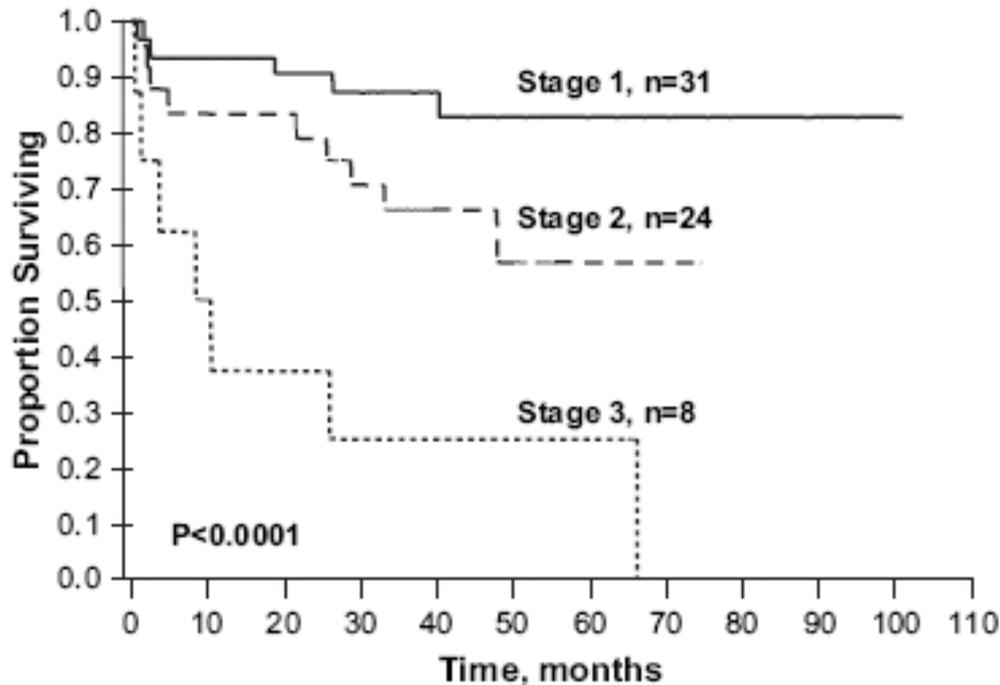
Médiane de survie
5 mois

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

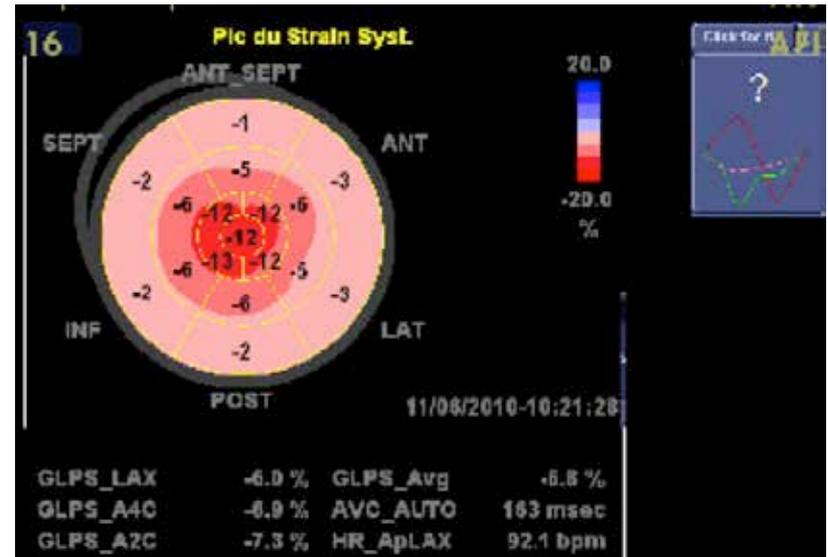
Evaluation de l'atteinte cardiaque

n Dyspnée : NYHA

n TA: grave si < 10 systolique

n Echo cœur :

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



n Holter rythmique: troubles du rythme ou de la conduction

Amylose cardiaque : traitement

n Difficile

» Eviter

n inhibiteurs calciques

n B-bloquants

n 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

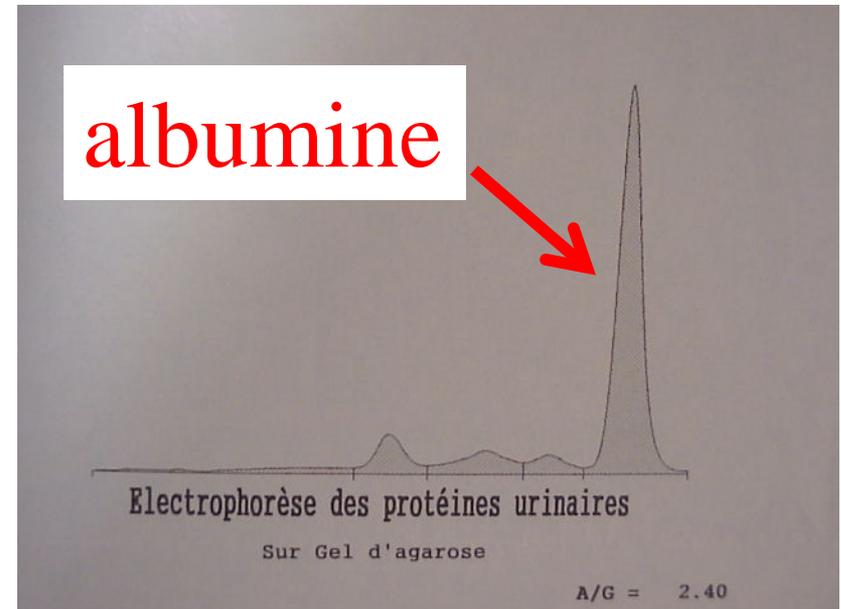
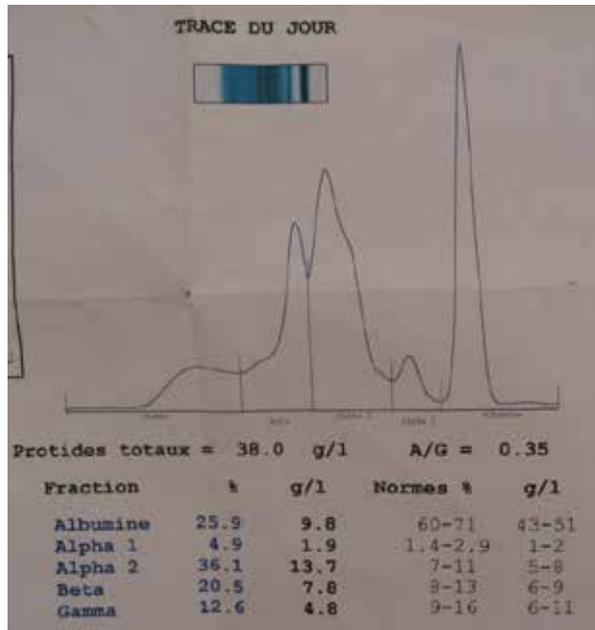
» **Cordarone**

Amylose AL : atteinte rénale

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

Amylose : atteinte rénale

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



- n Insuffisance rénale progressive avec protéinurie persistante au stade d'insuffisance rénale terminale
- n 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*

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

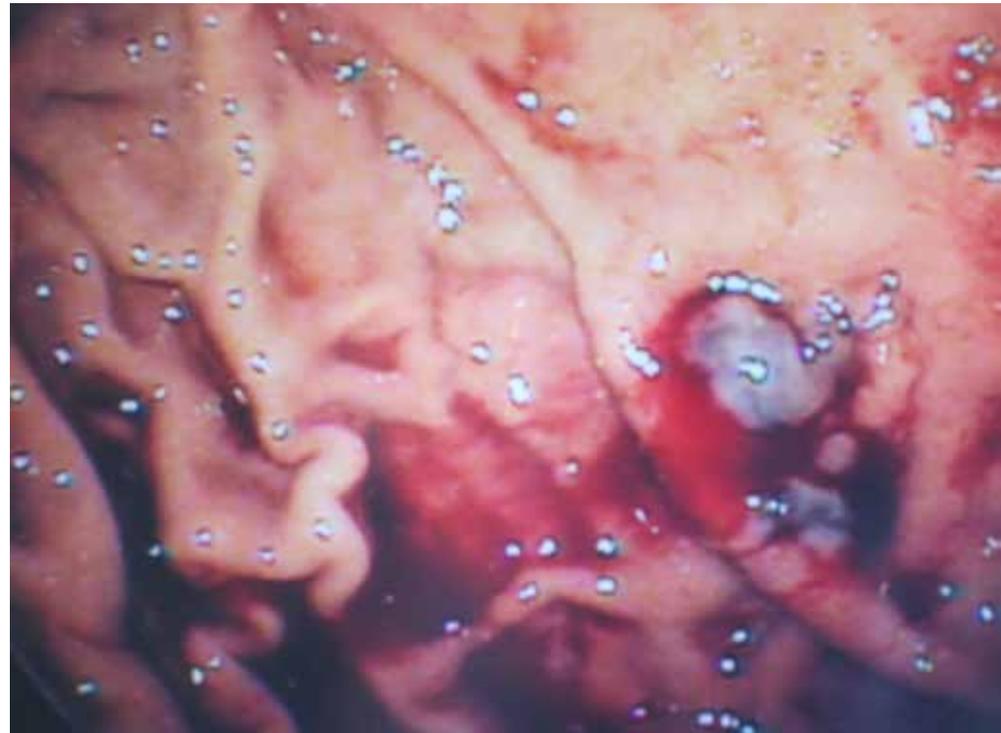
Amylose : atteinte digestive

- n Peut toucher l'ensemble du tractus digestif
 - » macroglossie



Amylose : atteinte digestive

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



Amylose pulmonaire

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



Amylose : atteinte ostéo-articulaire

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



Amylose : atteinte ostéo-articulaire

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



Amylose : atteinte articulaire et musculaire

n polyarthrite symétrique

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



n infiltration des gaines tendineuses

n nodosités sous-cutanées péri-articulaires



Amylose : atteinte articulaire et musculaire

n aspect pseudo-athlétique



Amylose : atteinte articulaire et musculaire

n aspect pseudo-athlétique



Atteinte de la peau et des ongles



Amylose : anomalie de l'hémostase

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



Diagnostic différentiel

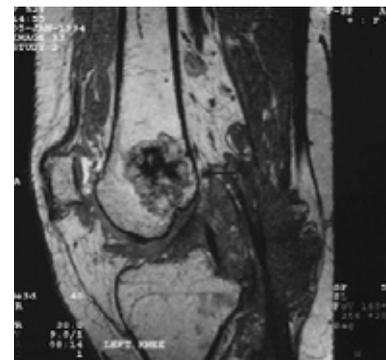
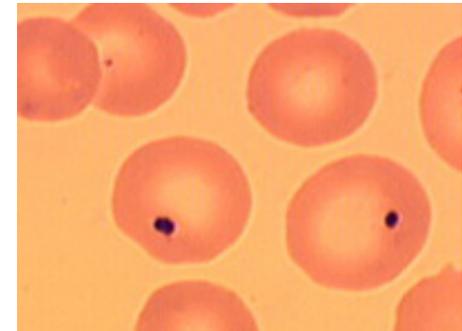
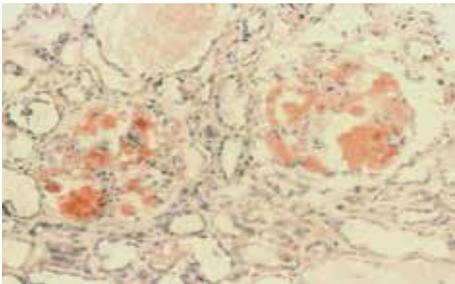
Hématomes avec plaquettes et
hémostase normale



Différentes formes d'amylose AL

- n 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

- n 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
- n 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

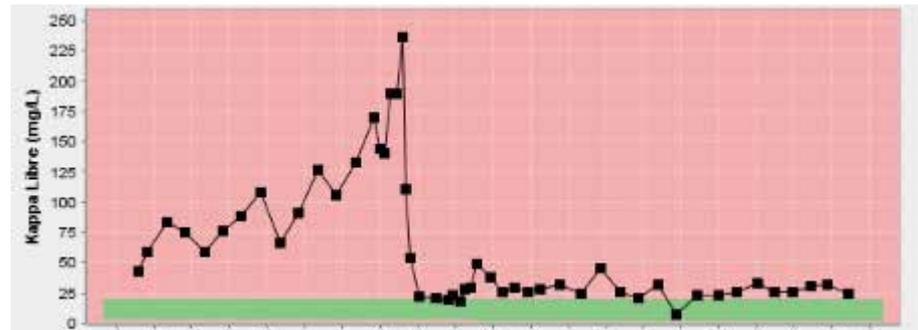
En réduisant le taux sérique de la protéine responsable de la formation des dépôts pour que

élimination > formation des dépôts

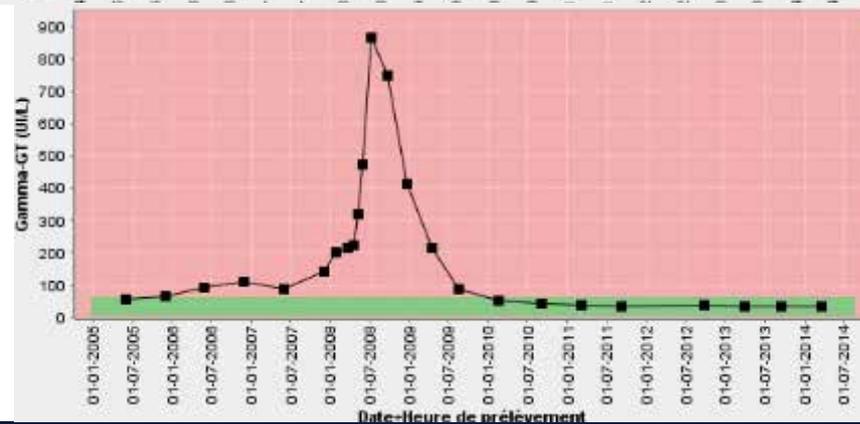
Amylose AL : traitement

- n 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

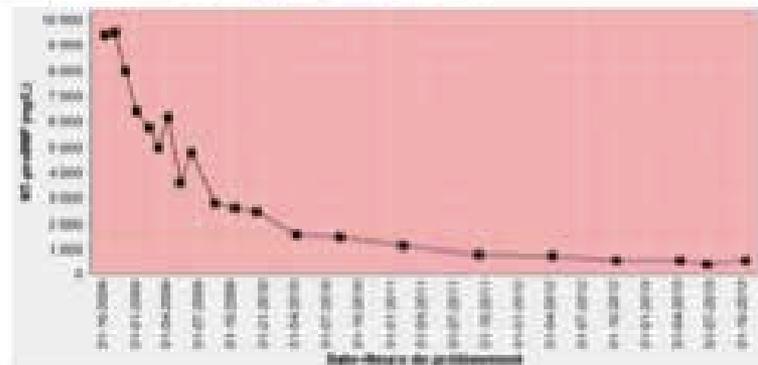
Foie > rein > cœur > macroglossie

» Cœur : amélioration rapide clinique (et NT-proBNP) si les chaînes légères baissent de façon importante

FLC lambda



NT-proBNP



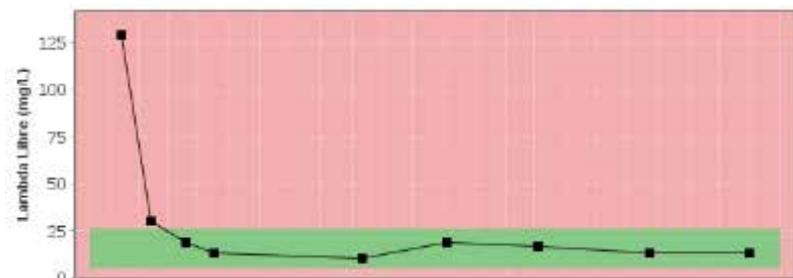
Amylose AL : traitement

» Foie > rein > cœur > macroglossie

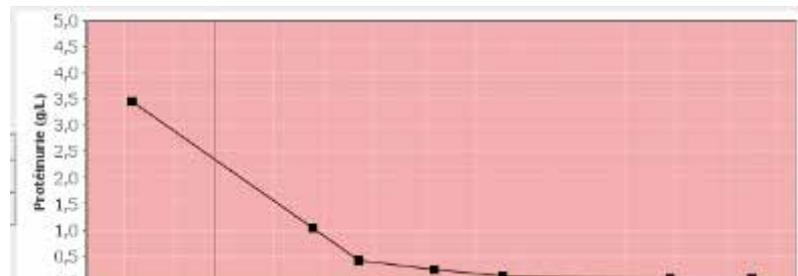
» Cœur : amélioration rapide clinique (et NT-proBNP) si les chaînes légères baissent de façon importante

» 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

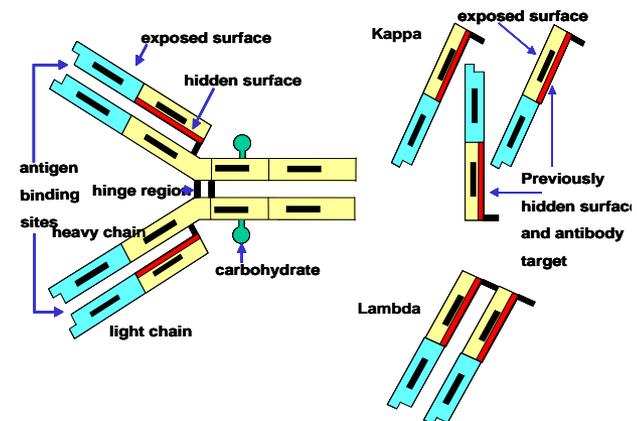
Doit être rapide +++

2) Evaluation des atteintes et des facteurs pronostiques:

- » Coeur ++++
- » rein

3) Evaluation de la réponse :

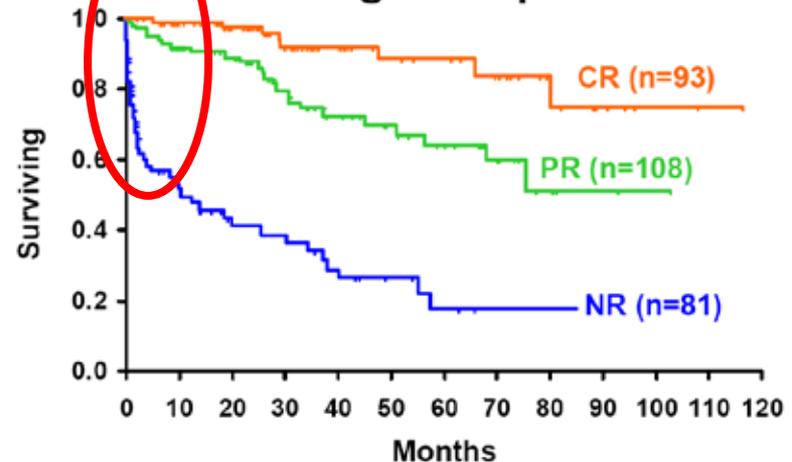
- » **Chaînes légères libres +++**
- » NT-proBNP



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

- n L'efficacité va être jugée sur la baisse de la protéine responsable : la chaîne légère libre monoclonale
- n Un dosage initial fiable est indispensable
- n 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 ?

n 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%

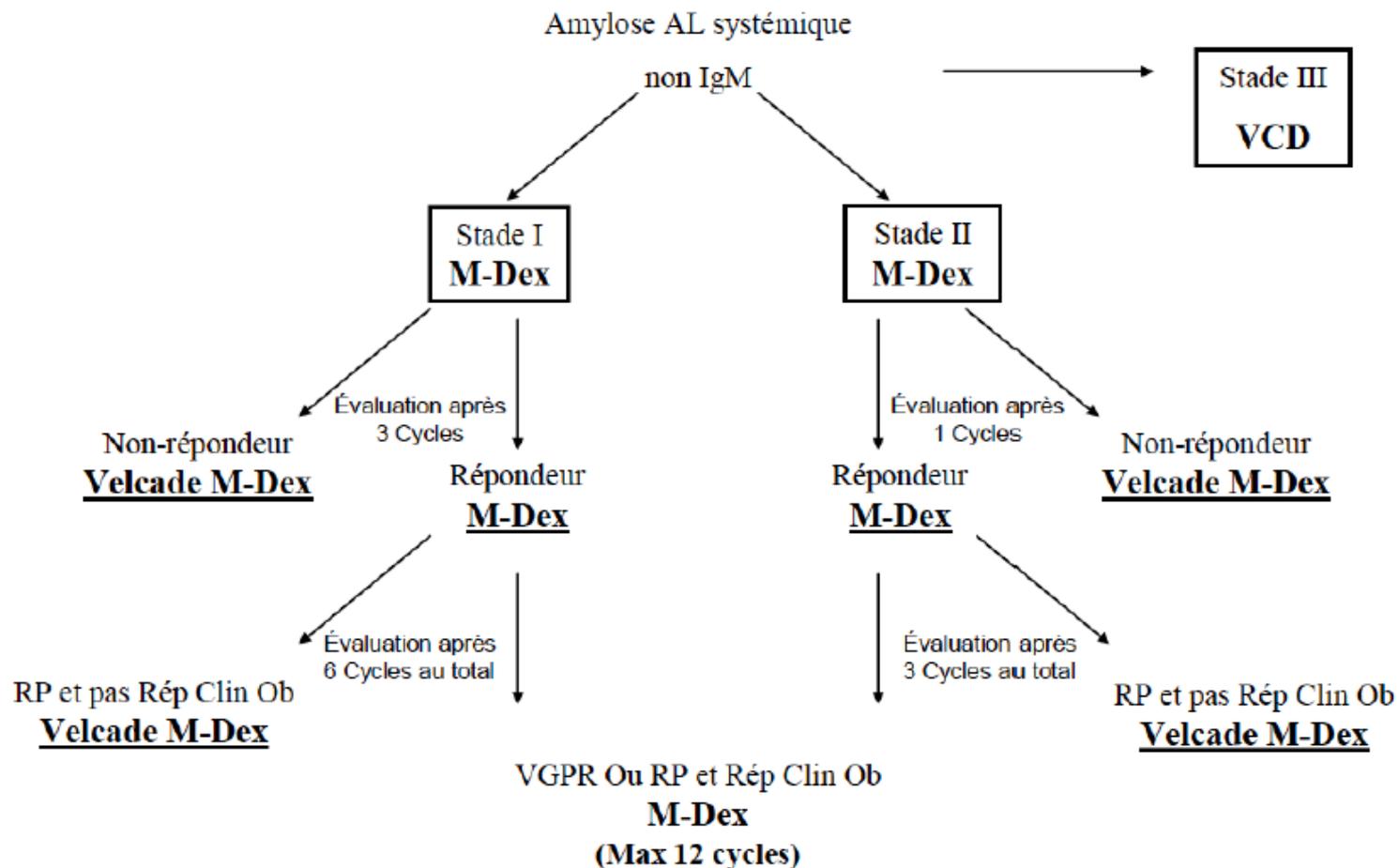
➔ traitement de lymphome ou maladie de Waldenström

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

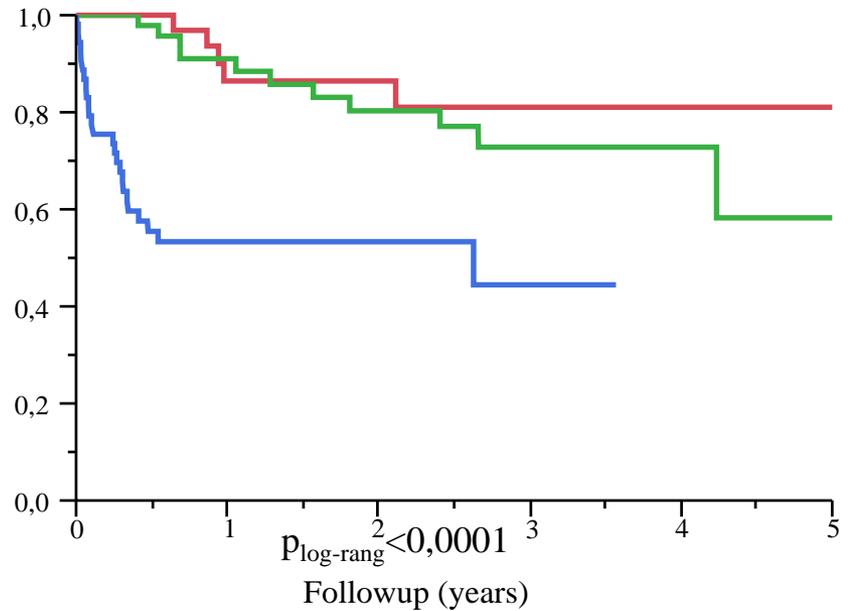
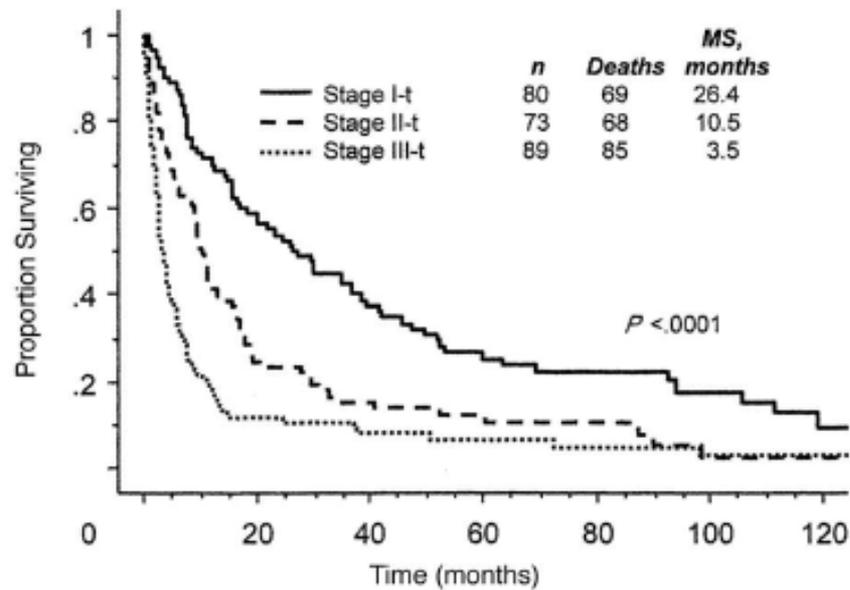


Rép Clin Ob : Réponse Clinique Objectivable

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

- n Diagnostic précoce +++

- n Ne pas se tromper de type d'amylose +++

- n Traitement adapté à la sévérité (stade Mayo)

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

- n 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.



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

- n 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.
- n 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.
- n 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.
- n 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.
- n 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.
- n 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

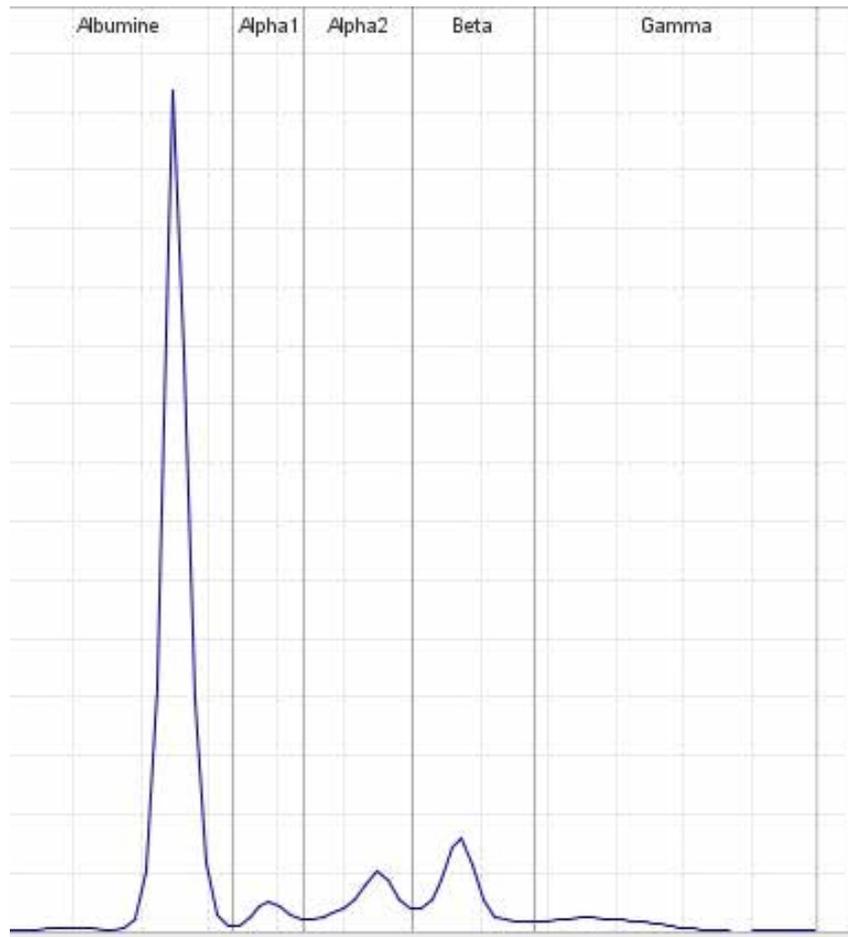
- n Sur la numération il existe :
- » 1) une anémie microcytaire
 - » 2) une hyperéosinophilie
 - » 3) une thrombopénie à risque de saignement
 - » 4) une myélémie X
 - » 5) une élévation des monocytes

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

Questions 2

- n 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 X
 - » 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

- n 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 X
 - » 5) un déficit commun variable

Questions 4

- n 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 X
 - » 4) un dosage des chaînes légères libres sériques X
 - » 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

n Question 5:

n 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 X
- » 5) d'un myélome non sécrétant

Vous faites une radiographie du crane



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

et une IRM



n Questions 7

n Concernant cette Image d'IRM:

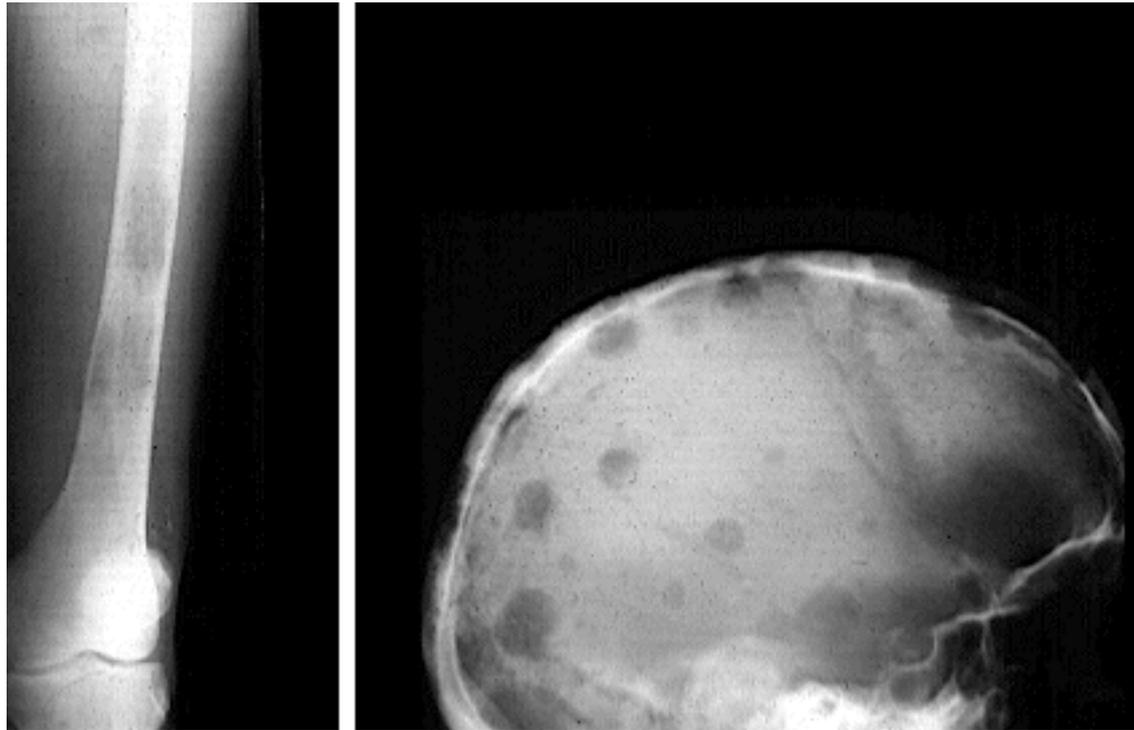
- » 1) Il s'agit d'une séquence T2
- » 2) il existe une épidurite
- » 3) il existe des tassements vertébraux X
- » 4) les lésions vertébrales hypo-intenses sont évocatrices de myélome X
- » 5) les images expliquent une partie des douleurs X

Myelome : atteinte osseuse prédominante

- n Peut toucher l'ensemble du squelette
- n surtout vertèbres, crane, bassin, côtes, fémurs et humérus
- n responsable de douleurs +++



Myelome : lésions lytiques



Myelome : lésions lytiques



Myélome : lyses



Myelome : atteinte osseuse prédominante

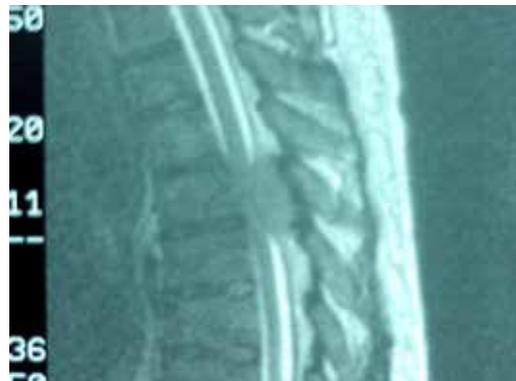
n risque de fractures



Myélome : ce que l'on veut éviter



Myelome : atteinte vertébrale fréquente et grave



n I RM performant pour rachis et atteintes médullaires

I RM : performante pour rachis +++



T1



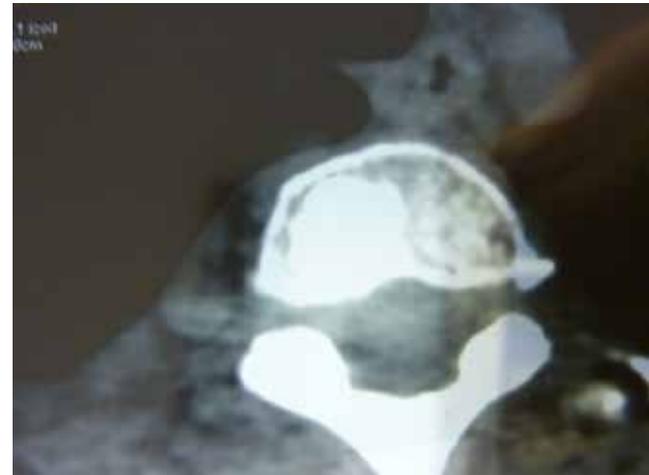
T2

Importante
pour les indications
de vertébroplastie

Myélome : lyses mais aussi tumeurs



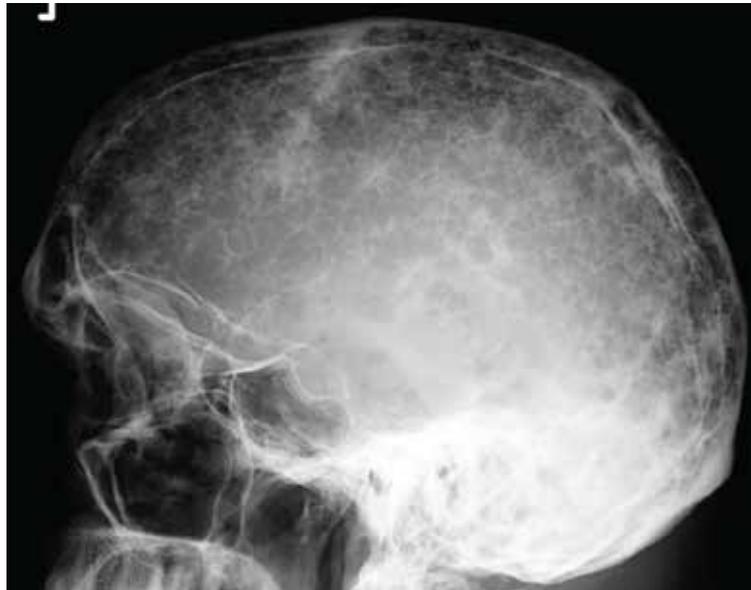
Lésions quelquefois ostéocondensantes





Myelome : rôle des examens d'imagerie osseuse

- n Staging initial
- n Détection des complications (si possible avant qu'elles ne surviennent)
- n Évaluer la réponse au traitement (RC +++)



Questions 8

- n 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 X
 - » 5) un dosage de la B2 microglobuline

Questions 9

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

Evolution

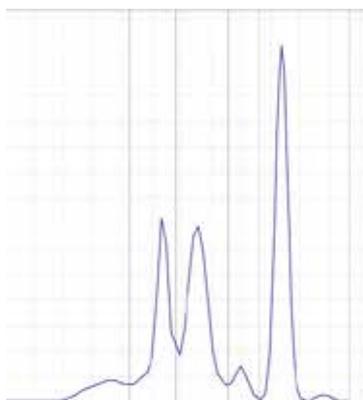
- n Question 10: Vous donné à cette patiente une combinaison d'un agent alkylant, d'un inhibiteur du protéasome et de corticoïdes
- » 1) le risque principal de décès dans les 2 premiers mois est lié à la maladie
 - » 2) le risque principal de décès dans les 2 premiers mois est infectieux X
 - » 3) le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

- n 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.
- n 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.
- n 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

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

Question 12

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

Question 13

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

Question 14

- n 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 X
 - » 5) une biopsie de glandes salivaires accessoires X

Question 15

- n 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 X
 - » 3) une onde Q en V1 et V2 X
 - » 4) un bloc de branche droit
 - » 5) une élévation du QT