

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

## Dossier N° 4

**Enoncé**

Un homme de 79 ans, 1 m 70 et 70 kg, présente une douleur lombaire gauche à type de sciatique après une chute de sa hauteur. Cette douleur intense entraîne une impotence fonctionnelle et nécessite une hospitalisation. Dans les antécédents du patient, il est noté un alcoolisme estimé à 4 - 5 verres de vin par jour. Ce malade ressentait des lombalgies depuis 5 semaines, non calmées par le paracétamol. A l'hôpital, on réalise un examen radiologique du rachis dorso-lombaire, mettant en évidence un tassement à gauche du corps vertébral en L5, ainsi que la présence d'images lacunaires en L1, L3 et D5.

Un bilan biologique réalisé à jeun donne les résultats suivants :

|  |             |
|--|-------------|
| PI Glucose.....  | 4,8 mmol/L  |
| PI Créatinine.....   | 151 µmol/L  |
| PI Sodium.....   | 141 mmol/L  |
| PI Potassium.....  | 4,1 mmol/L  |
| PI Calcium.....  | 2,90 mmol/L |
| PI Urate (acide urique).....                               | 441 µmol/L  |
| Se Protéines.....  | 94 g/L      |
| Se Albumine.....   | 42 g/L      |
| Se Gamma glutamyltransférase.....                          | 62 UI/L     |
| Se Protéine C Réactive.....                                | 15 mg/L     |
| Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)...           | 82 mm       |
| Sg Erythrocytes.....                                       | 3,4 T/L     |
| Sg Hémoglobine.....  | 110 g/L     |
| Sg Hématocrite.....  | 0,33        |
| Sg Leucocytes.....   | 8,2 G/L     |
| Formule leucocytaire normale                               |             |
| Présence sur le frottis sanguin d'érythrocytes en rouleaux |             |
| Sg Plaquettes.....   | 290 G/L     |

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Commenter ce bilan biologique dans le contexte clinique. D'après l'ensemble des données de cette observation, quelle hypothèse diagnostique formulez-vous ? Justifier votre réponse.

**Proposition de réponse**

Les valeurs usuelles sont mentionnées entre parenthèses.

Le patient présente :

- une hyperprotidémie (65-80 g/L) avec albuminémie normale (38-48 g/L). Le rapport albumine/globulines est égal à 0,80 donc < 1 ce qui témoigne d'une augmentation de la fraction globulinique, probablement de la fraction gamma globulinique
- une hypercalcémie vraie (2,20-2,60 mmol/L) (car l'albuminémie est normale)
- une anémie (Hb : 130-170 g/L) sans atteinte des autres lignées, normochrome (CCMH = 33,3 % - TCMH = 32 pg), normocytaire (VGM = 97 fL) avec la présence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin. La

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 4**

vitesse de sédimentation (2-5 mm) est très augmentée et la CRP très peu augmentée (< 5 mg/L). L'augmentation de la créatininémie (60-115 mol/L) évoque une insuffisance rénale. Le calcul selon Crockcroft :

$$= \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie}} \times 1,24 = 35 \text{ mL/min}$$

- L'augmentation légère de l'uricémie (180-420 µmol/L) peut être secondaire à l'insuffisance rénale ou à une affection maligne.

Les autres paramètres biologiques sont normaux (glucose, Na, K). Les gamma GT sont légèrement augmentées (< 55 UI/L) et certainement témoin de l'alcoolisme avoué.

Du fait des signes cliniques (douleurs osseuses non calmées par le paracétamol), des images radiologiques et des signes biologiques (protides totaux augmentés, hypercalcémie, anémie, insuffisance rénale), un myélome multiple est suspecté.

**QUESTION N° 2 :**

Quels sont les examens biologiques complémentaires à réaliser pour confirmer et préciser le diagnostic ?  
Quels sont les résultats attendus pour chacun de ces examens ?

**Proposition de réponse**

- Electrophorèse des protéines sériques qui doit montrer un pic d'allure monoclonale (à base étroite) dans les gamma ou les bêta globulines
- Typage de l'immunoglobuline monoclonale (pic) par immunofixation pour déterminer si le myélome est à IgG, IgA et/ou à chaînes légères (Kappa ou Lambda)
- Dosage spécifique des différentes classes d'Ig (G, A, M) pour rechercher une hypogammaglobulinémie
- Dosage des protéines urinaires pour rechercher l'atteinte rénale
- Recherche de chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines par immunofixation (recherche d'une protéinurie de Bence-Jones)
- Myélogramme pour rechercher une infiltration de plasmocytes (> 10 %) ou la présence de plasmocytes dystrophiques si le taux de plasmocytes est entre 5 et 10%. Ces anomalies du myélogramme permettent d'affirmer le diagnostic.
- Biopsie de la moelle osseuse en cas de myélogramme pauvre ou si infiltration plasmocytaire (entre 5 % et 10 %)

**QUESTION N° 3 :**

Comment expliquer les complications osseuses observées chez ce patient ? Comment les traiter ?

**Proposition de réponse**

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est une maladie néoplasique caractérisée par une prolifération de plasmocytes au niveau médullaire avec production d'une Ig monoclonale. Les complications osseuses de ce patient (tassement d'un corps vertébral et images lacunaires) sont dues à une lyse osseuse provoquée par la prolifération maligne d'un clone de plasmocytes qui stimule l'activité des ostéoclastes, par

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 4**

l'intermédiaire de la sécrétion d'OAF (Osteoclaste Activating Factor) libérant ainsi du calcium (hypercalcémie), et expliquant les douleurs osseuses. Les biphosphonates sont utilisés pour réduire ce processus.

**QUESTION N° 4 :**

Un traitement initial par le melphalan et la prednisone est instauré. Quels sont les modes d'action de ces médicaments ? Comment en surveiller, sur le plan biologique (sanguin et urinaire), l'efficacité et les éventuels effets secondaires ?

**Proposition de réponse**

L'une des premières indications du melphalan (Alkéran<sup>®</sup>) est le myélome multiple. C'est un agent alkylant, moutarde à l'azote, cytostatique bifonctionnel qui empêche la séparation et la réplication de l'ADN. Par ses 2 groupements alkylés, il établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des 2 brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire.

La prednisone (Cortancyl<sup>®</sup>) anti-inflammatoire stéroïdien, renforce l'efficacité du melphalan et intervient ici comme immunomodulateur.

Surveillance de l'efficacité :

- électrophorèse des protéines sanguines pour apprécier la réduction du pic de protéine monoclonale
- dosage puis électrophorèse des protéines urinaires pour apprécier la diminution de l'élimination urinaire de chaînes légères
- suivi de l'évolution de la fonction rénale (surveillance de la filtration glomérulaire)

Surveillance de la toxicité du traitement :

- hémogramme pour évaluer la toxicité médullaire du melphalan
- surveillance des effets métaboliques du traitement par corticoïde (glycémie, ionogramme sanguin).

**QUESTION N° 5 :**

Devant l'échec du traitement initial, un protocole associant thalidomide et bortezomib est instauré.

Quels sont les modes d'action de ces médicaments ?

Quels sont les principaux effets secondaires connus de ces médicaments ?

**Proposition de réponse**

Le thalidomide agit par un effet immuno modulateur et anti-angiogénique. Les effets indésirables très fréquents sont essentiellement des neuropathies périphériques, de la somnolence, des signes d'insuffisance médullaire. Le risque tératogène est majeur, justifiant chez les patients traités une contraception efficace chez la femme en âge de procréer et l'usage de préservatifs chez l'homme.

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome qui bloque la dégradation des protéines pro-apoptotiques. Ses effets indésirables sont hématologiques (cytopénies, principalement neutropénies) et neurologiques (neuropathies périphériques).