

## HEMATOLOGIE

Mme I, 81 ans, 70 kg, présente depuis environ 4 mois des dorsalgies qui ne sont pas calmées par les antalgiques « classiques ». De plus, depuis quelques semaines, elle présente une perte de sensibilité dans la partie supérieure des cuisses, responsable d'un déficit moteur de la jambe droite, qu'elle n'arrive plus à contrôler, causant des chutes à répétition. Sur l'IRM prescrite par le rhumatologue, il est mis en évidence des lésions vertébrales ostéolytiques responsables de tassements vertébraux.

Le bilan biologique prescrit montre les résultats suivants :

Urée : 5,6 mmol/L	
Créatinine : 113 $\mu$ mol/L	
Calcium : 2,92 mmol/L	
Protides : 103 g/L	
- Hématies : 3,69 T/L	
- Hémoglobine : 110 g/L	
- Hématocrite : 0,34	
- Plaquettes : 182 G/L	
- Leucocytes : 7,7 G/L	
Polynucléaires neutrophiles	67 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Lymphocytes	23 %
Monocytes	6 %
Réticulocytes : 0,7 %	

1) Indiquer les résultats anormaux, calculer et commenter les constantes érythrocytaires et les valeurs usuelles attendues pour tous les paramètres que vous aurez indiqués comme anormaux.

2) Quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable ? Justifiez votre réponse

3) Quels sont les examens complémentaires nécessaires au diagnostic ? Quels résultats attendez-vous pour qu'ils confirment votre hypothèse diagnostique ?

4) Un traitement par lénalidomide (REVLIMID®) associé à la dexaméthasone et au daratumumab (DARZALEX®) est initié. Pour chaque molécule, rappeler brièvement son mécanisme d'action sur la maladie, et citer 2 effets indésirables majeurs de ces molécules

5) Si la patiente avait été plus jeune, quel schéma thérapeutique aurait été proposé ?

1) **13 points :**

Résultats anormaux

<b>Créatinine : 113</b> $\mu\text{mol/L}$	(VU : 45 – 105)	<b>1 point</b>
<b>Calcium : 2.92</b> $\text{mmol/L}$	(VU : 2,2 – 2,6)	<b>1 point</b>
<b>Protides : 103</b> $\text{g/L}$	(VU : 65 – 80)	<b>1 point</b>
- <b>Hématies : 3,69</b> $\text{T/L}$	(VU : 4,2 – 5,2)	<b>1 point</b>
- <b>Hémoglobine : 110</b> $\text{g/L}$	(VU : 120 – 160)	<b>1 point</b>
- <b>Hématocrite : 0,34</b>	(VU : 0,37 – 0,47)	<b>1 point</b>

**Réticulocytes : 0,7 %** soit 25,8 G/L, **1 point**

-il faut  $> 150$  G/L pour que l'anémie soit régénérative **1 point**

calculer et commenter les constantes érythrocytaires

VGM = 92 femtoL normal **1 point**

CCMH = 32,3 % normal **1 point**

TCMH = 29,8 picog/GR normal **1 point**

**Donc anémie normochrome normocytaire arégénérative. 2 points**

2) Quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable ? **(5 points)** Justifiez votre réponse **(6 points)**

Les dorsalgies **(1 point)**, les lésions vertébrales ostéolytiques vue à l'IRM **(1 point)** l'hypercalcémie **(1 point)**, l'hyperprotidémie, **(1 point)**, l'insuffisance rénale **(1 point)** l'anémie normochrome normocytaire arégénérative **(1 point)** évoquent un myélome multiple des os **(5 points)**.

3) Quels sont les examens complémentaires nécessaires au diagnostic ? **(11 points)** Quels résultats attendez-vous pour qu'ils confirment votre hypothèse diagnostique ? **(10 points)**

- Myélogramme **(3 points)**

taux de plasmocytes  $> \text{à } 10\%$  **(2 points)**

- Recherche d'une protéinurie de Bence-Jones **(2 points)** (présente dans environ 50 % des cas **(1 point)**)

- Electrophorèse des protéines **(2 points)**

Pic à base étroite **(1 point)** dans la zone des béta ou gamma globulines **(1 point)**

- Immunofixation sur le sérum **(2 points)**: bande renforcée sur une des chaînes lourdes (gamma, alpha ou mu) **(1 point)** et d'une des chaînes légères kappa ou lambda **(1 point)**, migrant au même endroit que le pic sur l'électrophorèse des protéines **(1 point)**

- Dosage des chaînes légères libres sériques **(1 point)** : supérieure à 100 mg/L pour un sous-type kappa ou lambda **(1 point)** et/ou anomalie du ratio kappa/lambda **(1 point)**

- Caryotype (**1 point**)

délétion chromosome 17 ou translocations du chromosome 14 (**1 point**)

5) Un traitement par lénalidomide (REVLIMID®) associé à la dexaméthasone et au daratumumab (DARZALEX®) est initié. Pour chaque molécule, rappeler brièvement son mécanisme d'action sur la maladie, et citer 2 effets indésirables majeurs de ces molécules (**10 points**)

- Lénalidomide : (**1 point** si un des 3 mécanismes est cité) anti-néoplasique (toxicité sur les cellules cancéreuses), anti-angiogénique, immunomodulatrices (bloque la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires)

Effets indésirables lénalidomide (**1 point par EI**, max 2 points) : myélotoxique (neutropénies), thrombogène, induit des neuropathies, tératogène (mais chez une femme de 82 ans...)

- Dexaméthasone : pro-apoptotique des plasmocytes,

EI Prednisone : troubles psychiatriques, diabète, rétention hydrosodée

- Daratumumab : anticorps monoclonal dirigé contre le CD38 (**1 point**), induit la lyse des plasmocytes (**1 point**)

EI : majore la myélotoxicité du lénalidomide, asthénie, réaction au point d'administration

5) Si la patiente avait été plus jeune, quel schéma thérapeutique aurait été proposé (**5 points**)

Chez un patient de moins de 65 ans (**1 point**) on propose en première intention un protocole MPT (Melphalan - Prednisone et thalidomide) (**1 point**) ou MPV (Melphalan - Prednisone et bortézomib) (**1 point**), suivi d'une autogreffe (**1 point**) de cellules souches hématopoïétiques (**1 point**)