

INTERNAT BLANC PHARMACIE

DOSSIER 5

60 points

Florent TOMASI

Samedi 9 mars 2013

Mr K, âgé de 66 ans, 75 kg, suivi depuis 8 ans pour un myélome multiple, en 3^{ème} rémission partielle stable, sous traitement au long cours par REVLIMID et dexaméthasone. Dans ses antécédents, on note une hypertension artérielle traitée.

Le patient revient en consultation pour un nouveau cycle thérapeutique : depuis la dernière consultation, il signale un épisode de bronchite et des crises douloureuses avec tuméfaction du gros orteil gauche survenant entre le 10^{ème} et le 15^{ème} jour de traitement par REVLIMID.

L'examen clinique ne met pas en évidence d'atteinte articulaire ni d'œdème des membres inférieurs. La TA est 14/8, l'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale.

Voici son bilan biologique :

Na = 142 mmol/L	K = 3.8 mmol/L	Cl = 103 mmol/L
Protéine = 76 g/L	Créatinine = 175 µmol/L	Glycémie = 4.98 mmol/L
ALAT = 55 UI/L	ASAT = 33 UI/L	Bilirubine T= 7 mg/L
PAL = 86 UI/L	Cholestérol = 6.20 mmol/L	Triglycérides = 1.1 mmol/L
Ca = 2.05 mmol/L	Phosphore = 1.25 mmol/L	Acide urique = 545 µmol/L
Fer sérique = diminuée	CRP = 2.7 mg/L	Albumine = 38 g/L
NFS = Normal	Protéinurie = 2.96 g/24h	
Electrophorèse : pic monoclonal (11g/L)		

QUESTION 1 :

Après avoir énoncé les valeurs physiologiques, commenter le bilan biologique.

QUESTION 2 :

Dans le cadre de la réforme de la biologie médicale, quelles analyses complémentaires allez-vous conseiller au médecin traitant et pourquoi ?

Expliquez les différentes hypothèses possibles concernant les troubles de la fonction rénale.

QUESTION 3 :

Quelles sont les conséquences sur la poursuite du traitement ?

QUESTION 4 :

Concernant le traitement mise en place, pouvez vous définir les DCI, les classes pharmacologiques, les principales précautions d'emplois et effets indésirables pour chacune des molécules ?

QUESTION 5 :

Quelle est l'étiologie la plus probable concernant les douleurs au niveau du gros orteil ?

Quel est le mécanisme physiologique ?

QUESTION 6 :

Décrivez le traitement possible de ces symptômes, en précisant le nom commercial, la DCI, la classe pharmacologique, les principales précautions d'emplois et effets indésirables.

CORRECTION

INTERNAT BLANC PHARMACIE

DOSSIER 5 Biochimie

Florent TOMASI

Samedi 9 mars 2013

Mr K, âgé de 66 ans, 75 kg, suivi depuis 8 ans pour un myélome multiple, en 3^{ème} rémission partielle stable, sous traitement au long cours par REVLIMID et dexaméthasone. Dans ses antécédents, on note une hypertension artérielle traitée.

Le patient revient en consultation pour un nouveau cycle thérapeutique : depuis la dernière consultation, il signale un épisode de bronchite et des crises douloureuses avec tuméfaction du gros orteil gauche survenant entre le 10^{ème} et le 15^{ème} jour de traitement par REVLIMID.

L'examen clinique ne met pas en évidence d'atteinte articulaire ni d'œdème des membres inférieurs. La TA est 14/8, l'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale.

Voici son bilan biologique :

Na = 142 mmol/L	K = 3.8 mmol/L	Cl = 103 mmol/L
Protéine = 76 g/L	Créatinine = 175 µmol/L	Glycémie = 4.98 mmol/L
ALAT = 55 UI/L	ASAT = 33 UI/L	Bilirubine T= 7 mg/L
PAL = 86 UI/L	Cholestérol = 6.20 mmol/L	Triglycérides = 1.1 mmol/L
Ca = 2.05 mmol/L	Phosphore = 1.25 mmol/L	Acide urique = 545 µmol/L
Fer sérique = diminuée	CRP = 2.7 mg/L	Albumine = 38 g/L
NFS = Normal	Protéinurie = 2.96 g/24h	
Electrophorèse : pic monoclonal (11g/L)		

QUESTION 1 :

Après avoir énoncé les valeurs physiologiques, commenter le bilan biologique.

Le bilan biologique met en évidence une insuffisance rénale modérée (estimation de la filtration glomérulaire par la formule MDRD à 48 mL/min/m² et en Cockcroft :

$ClCr \text{ (mL/min)} = 140 - [(\text{âge (années)} / \text{Créatininémie (µmol/L)}) \times \text{Poids (kg)} \times 1,25] = 35.36 \text{ mL/min}$, créatinine (VN : 60-115 µmol/L) et acide urique (VN : 180-420 µmol/L) faiblement augmentées) sans retentissement sur le bilan hydro électrolytique : ionogramme normal (VN Na : 135-145 mmol/L, K : 3.5-4.5 mmol/L, Cl : 95-105 mmol/L)

La protéinurie est importante, mais il n'a pas de signes cliniques (pas d'œdèmes, symptomatologie urinaire), ni biologique (protidémie normale VN : 65-80 g/L, albumine normale VN : 38-48 g/L) de syndrome néphrotique.

Il existe une légère hypertriglycéridémie (VN : 0.4-1.7 mmol/L) isolée (cholestérol normal VN : 4.1-5.2 mmol/L)

Dans le bilan hépatique seules les ALAT sont légèrement augmentées :

(VN : < 45 UI/L, ASAT VN : < 35 UI/L, GGT VN : < 55UI/L)

La calcémie est légèrement abaissée (VN : 2.2-2.6 mmol/L) en calculant le calcium corrigé :

Calcium corrigé = calcium total + 0.8 x (40 - albumine) = 2.09 g/L de même que le fer sérique mais sans anémie ni syndrome inflammatoire (CRP VN : < 5 mg/L, NFS normale)

L'électrophorèse des protéines avec un pic monoclonal d'importance moyenne explique que la rémission ne soit que partielle.

Le traitement par lénalidomide peut être à l'origine de la dégradation de la fonction rénale et de l'atteinte hépatique. De plus la calcémie diminuée (augmentée dans le myélome multiple) peut être la conséquence du traitement.

L'hyperuricémie se traduit cliniquement par les crises douloureuses au niveau du gros orteil, survenant entre le 10^{ème} et 15^{ème} jour de chimiothérapie (syndrome de lyse tumorale ?) et évoquant fortement des crises de goutte.

QUESTION 2 :

Dans le cadre de la réforme de la biologie médicale, quelles analyses complémentaires allez-vous conseiller au médecin traitant et pourquoi ?

Expliquez les différentes hypothèses possibles concernant les troubles de la fonction rénale.

Référence HAS : ALD 30 – tumeur maligne : Myélome multiple

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1021489/ald-n-30-myelome-multiple

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_lap_myelome_vf.pdf

Mesure de la clairance de créatinine pour évaluer précisément la fonction rénale, permettant d'adapter le cas échéant les doses de lénalidomide.

Immunofixation des protéines sériques : pour mettre en évidence une éventuelle évolution de la gammopathie monoclonale : apparition de chaînes légères libres par exemple, dont le dosage pondéral peut être aussi effectué. Comparaison avec les résultats précédents.

Dosage pondéral des Immunoglobulines résiduelles pour évaluer la sensibilité aux infections.

Dosage de la b2microglobuline : marqueur de masse tumorale résiduelle

Dosage pondéral de l'albumine

Sédiment urinaire : recherche hématurie, leucocyturie, cylindres

Radiographie

Exploration de la protéinurie :

ELP urinaire + recherche de protéinurie de Bence-Jones

Cette importante protéinurie peut être de type glomérulaire plus ou moins associée à une PBJ ou correspondre à une PBJ importante plus ou moins associée à une atteinte tubulaire due à la toxicité des PBJ.

- Dans le premier cas, il peut s'agir du retentissement de l'HTA ancienne ou la conséquence de dépôt des chaînes légères de l'immunoglobuline monoclonale sur la membrane glomérulaire (amylose secondaire). Mais il n'y a pas de syndrome néphrotique constitué et la surveillance de la fonction rénale et de la protéinurie suffisent avant de réaliser la PBR.
- Dans la seconde hypothèse, il faut éviter l'apparition d'IRA par précipitation des PBJ dans les tubules rénaux au décours d'une déshydratation, d'une hypercalcémie en particulier.

QUESTION 3 :

Quelles sont les conséquences sur la poursuite du traitement ?

Le patient semble bien supporter la chimiothérapie, avec une stabilisation progressive de la maladie. Seule l'altération de la fonction rénale est préoccupante, mais son origine semble multifactorielle : toxicité du traitement, retentissement de la PBJ et de l'HTA ancienne.

Dans l'immédiat la poursuite du traitement n'est pas contre indiquée sous réserve de l'adaptation de la posologie du lénalidomide.

QUESTION 4 :

Concernant le traitement mise en place, pouvez vous définir les DCI, les classes pharmacologiques, les principales précautions d'emplois et effets indésirables pour chacune des molécules ?

Dexaméthasone : (glucocorticoïde)

Anti-inflammatoire + diminution de la réponse immunitaire

ES : diabète, œdèmes par rétention hydrique, neurologique (excitation), trouble endocriniens

PE : AVK, med hypokaliémiants, régime

Surveillance : ionogramme, glycémie, EAL,

REVLIMID : Lénalidomide *per os* : immunomodulateur

ES : Hématologique : leucopénie, thrombopénie, anémie => infection, Asthénie
Thromboembolique, Digestif

PE : Tératogènes interdit pendant grossesse + contraception
Eventuellement facteur de croissance Granocyte

Surveillance : NFS, fonction rénale

QUESTION 5 :

**Quelle est l'étiologie la plus probable concernant les douleurs au niveau du gros orteil ?
Quel est le mécanisme physiologique ?**

- Gouttes primitives : -facteur génétique
-facteur alimentaire

Gouttes enzymopathiques : exceptionnelles

Gouttes par néphropathies hyperuricémiantes familiales

Gouttes par hyperuricémies secondaires : -IRC
-diurétiques
- hémopathies
- iatrogènes

- Il s'agit d'une crise de goutte secondaire au traitement par cytotoxique, +/- l'IR
- Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont les acteurs cellulaires principaux de la réaction inflammatoire aiguë microcristalline.

La réaction inflammatoire articulaire est déclenchée par la présence de cristaux d'urate de sodium dans la cavité articulaire. Les cristaux infiltrent la synoviale. Ils sont libérés dans la cavité synoviale. Puis activation du complément. L'opsonisation et la production de facteurs chimiotactiques vont favoriser la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles des cristaux d'urate avec pour conséquences:

- la libération d'enzymes lysosomales;
- la production de radicaux libres;
- la production de prostaglandines et leucotriènes LTB 4 qui augmentent la réaction inflammatoire.

- Le REVLIMID a une activité : anti-angiogènes, anti-néoplasiques, proérythropoïétique et immunomodulatrices. Ce sont les 2 premiers mécanismes d'action qui vont provoquer les crises de gouttes par destruction cellulaires, libération de bases puriques et pyrimidiques et enfin d'acide urique.

QUESTION 6 :

Décrivez le traitement possible de ces symptômes, en précisant le nom commercial, la DCI, la classe pharmacologique, les principales précautions d'emplois et effets indésirables.

Traitement a base d'allopurinol ZYLORIC à 10 mg/kg/j.

Mécanisme d'action :

inhibiteur de la synthèse d'acide urique par l'inhibition de la xanthine – oxydase et par son rôle de faux substrat.