

Découvertes de hasard et examens systématiques

Altération des tests hépatiques chez un patient asymptomatique

Cas 1

- Patient de 65 ans, diabétique, ancien fumeur, passant un examen de dépistage
- La biologie sanguine montre :
 - sGOT : 54 U/ml (N<47)
 - sGPT : 65 U/ml (N<49)
- Que faire ?

1. Confirmer

- Un bilan sera envisagé si la persistance de l'altération des tests hépatiques (élévation des transaminases) est confirmée à 3 mois.

2. Si confirmé : bilan

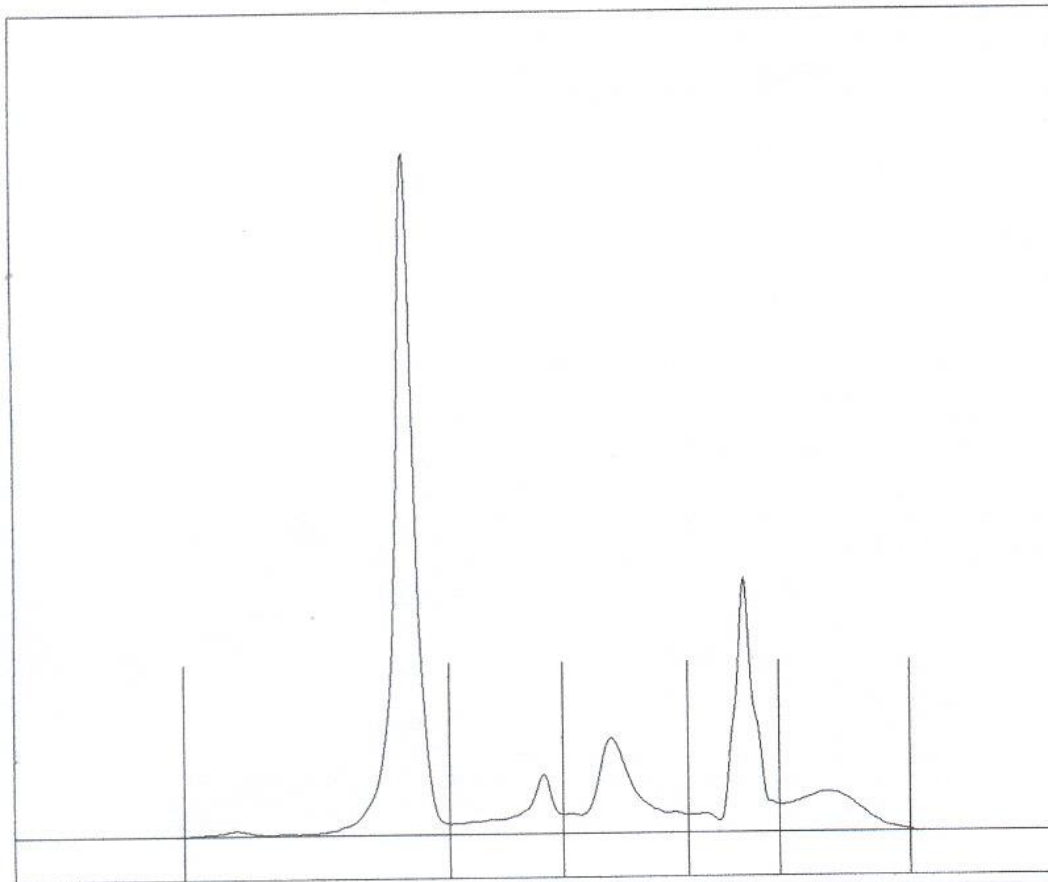
1. **anamnèse et examen physique** (insister sur les médicaments pris par le patient)
2. **recherche d'une maladie hépatique :**
 - échographie hépatique et, en cas de doute, CT scan ou RMN
 - exclure trouble de la synthèse et de l'excrétion hépatique : PTT, albumine, bilirubine
 - tests spécifiques :
 - * hépatite chronique B et C : sérologie virale
 - * hémochromatose: fer sérique, ferritine, saturation
 - * maladies auto-immunes : facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-mitochondries, anticorps anti-muscles lisses, dosage des immunoglobulines
 - ...
 - * déficit en alpha 1 anti-trypsine
 - * maladie de Wilson : céruloplasmine, dosage du cuivre sérique
3. **exclure des causes non-hépatiques** à l'élévation des transaminases :
 - maladie thyroïdienne : dosage de la TSH
 - maladie cœliaque : recherche des anticorps contre l'endomysium
 - pathologie musculaire : dosage des CPK

Principale pathologie hépatique en cause

- de loin le plus fréquent est la stéatose hépatique non alcoolique (associée à l'obésité et autres facteurs du syndrome dit métabolique) avec risque d'évolution vers la fibrose, la cirrhose et hépatocarcinome

Gammopathie monoclonale de
signification incertaine (MGUS)

Que faire si on observe une telle électrophorèse chez une patiente asymptomatique de 57 ans ?



Fraction	Rel %	g/
ALBUMINE	49.4 -	
ALPHA1	7.5	
ALPHA2	14.6 +	
BETA	19.0 +++	
GAMMA	9.6 -	

Reference Ranges		Rel %	g
ALBUMINE	52.8 - 63.2		
ALPHA1	4.2 - 9.0		
ALPHA2	8.0 - 13.7		
BETA	7.7 - 13.4		
GAMMA	9.7 - 18.2		

Risque

risque = 1%/an de transformation en myélome

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

Robert A. Kyle, M.D., Dirk R. Larson, M.S., Terry M. Therneau, Ph.D.,
Angela Dispenzieri, M.D., Shaji Kumar, M.D., James R. Cerhan, M.D., Ph.D.,
and S. Vincent Rajkumar, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) occurs in approximately 3% of persons 50 years of age or older.

METHODS

We studied 1384 patients who were residing in southeastern Minnesota and in whom MGUS was diagnosed at the Mayo Clinic in the period from 1960 through 1994; the median follow-up was 34.1 years (range, 0.0 to 43.6). The primary end point was progression to multiple myeloma or another plasma-cell or lymphoid disorder.

From the Divisions of Hematology (R.A.K., A.D., S.K., S.V.R.), Biostatistics (D.R.L., T.M.T.), and Epidemiology (J.R.C.), Mayo Clinic, Rochester, MN. Address reprint requests to Dr. Kyle at the Division of Hematology, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, or at kyle.robert@mayo.edu.

N Engl J Med 2018;378:241-9.
DOI: 10.1056/NEJMoa1709974

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

1384 patients

- Le risque de progression est de 10% à 10 ans, 18% à 20 ans, 28% à 30 ans, 36% à 35 ans et 36% à 40 ans.
- Les patients atteints de MGUS ont une survie plus courte que celle attendue dans la population témoin de résidents du Minnesota d'âge et de sexe appariés (médiane: 8,1 vs 12,4 ans; $p < 0,001$).

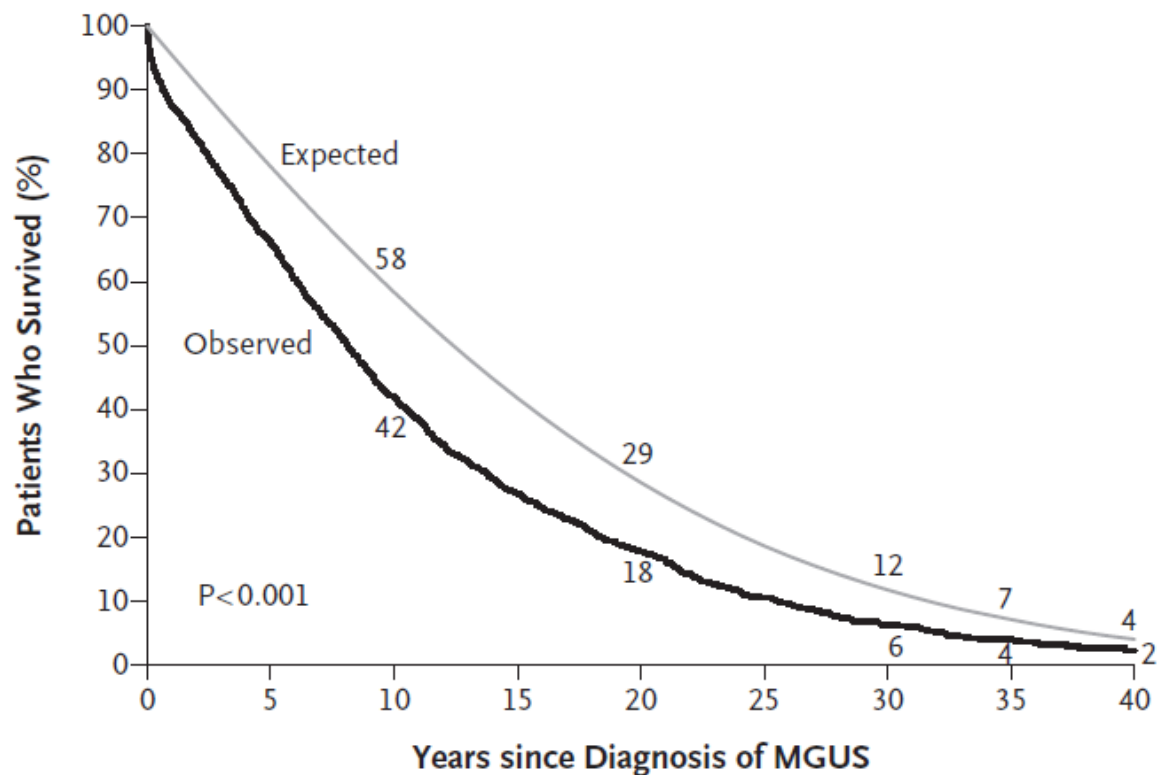


Figure 3. Observed Survival Rate in the Cohort versus the Expected Survival Rate in the Control Population.

The numerical values are the observed rates of survival at 10, 20, 30, 35, and 40 years among the patients in the study and the expected rates in the age- and sex-matched control population.

MGUS: diagnostic différentiel

- amyloïdose AL
- plasmocytome solitaire
- myélome multiple
- lymphomes non HK à cellules B (dont LLC et maladie de Waldenström)
- paraprotéines M secondaires

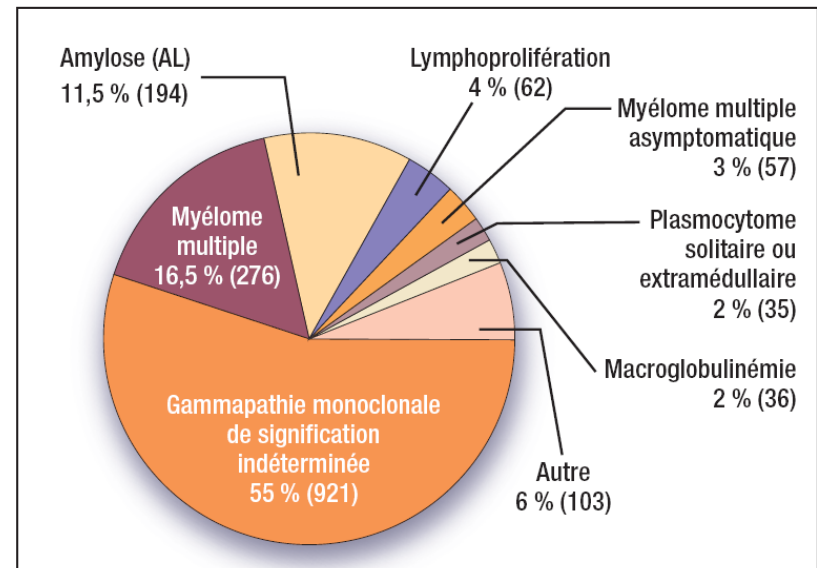


FIGURE 3 Gammopathies monoclonales. Répartition des causes.
D'après la *Mayo Clinic Br J Haematol* 2006;134:573-89



■ Gammapathies monoclonales secondaires ou associées (pic IgM, IgG, ou IgA)

- ✓ Infections chroniques (biliaires, urinaires), aiguës (mononucléose infectieuse, infections par le cytomégalo virus, par le virus de l'immunodéficience humaine, hépatites, rougeole...)
- ✓ Maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, périartérite noueuse, syndrome de Gougerot-Sjögren, thyroïdites, IgM anti-myéline...)
- ✓ Hépatopathies cirrhogènes
- ✓ Cancers épithéliaux
- ✓ Néphropathies glomérulaires
- ✓ Certaines affections hématologiques (leucémie myélomonocytaire chronique, quelques myélodysplasies, anémie hémolytique auto-immune)
- ✓ Certains déficits immunitaires constitutionnels
- ✓ Greffe de cellules souches hématopoïétiques
- ✓ Cryoglobulinémie mixte (type II)
- ✓ Maladie de Gaucher

■ Gammapathies monoclonales à IgM des proliférations lymphoïdes B

- ✓ Maladie de Waldenström
- ✓ Lymphome lymphoplasmocytaire
- ✓ Maladie des agglutinines froides
- ✓ Myélome à IgM (extrêmement rare)
- ✓ Syndrome de Schnitzler

■ Myélome multiple (IgG, IgA, parfois IgD)

■ Gammapathies monoclonales associées à une autre hémopathie lymphoïde (IgG ou IgA)

- ✓ Leucémie lymphoïde chronique
- ✓ Lymphomes non hodgkiniens

■ Gammapathies à chaînes légères ou à chaînes lourdes

- ✓ Amylose primitive AL
- ✓ Maladie à dépôts de chaînes légères d'Ig (anomalies rénales, avec ou sans myélome)
- ✓ Maladie des chaînes lourdes (maladie des chaînes α , μ ou γ , toutes très rares)

■ Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (IgG, IgA, IgM)

- ✓ Diagnostic retenu quand toutes les autres étiologies ont été éliminées

Diagnostic de MGUS

- protéine M : < 30 g/l
- moelle : $< 10\%$ plasmocytes clonaux
- pas de désordre prolifératif B
- pas d'atteinte organique ou tissulaire

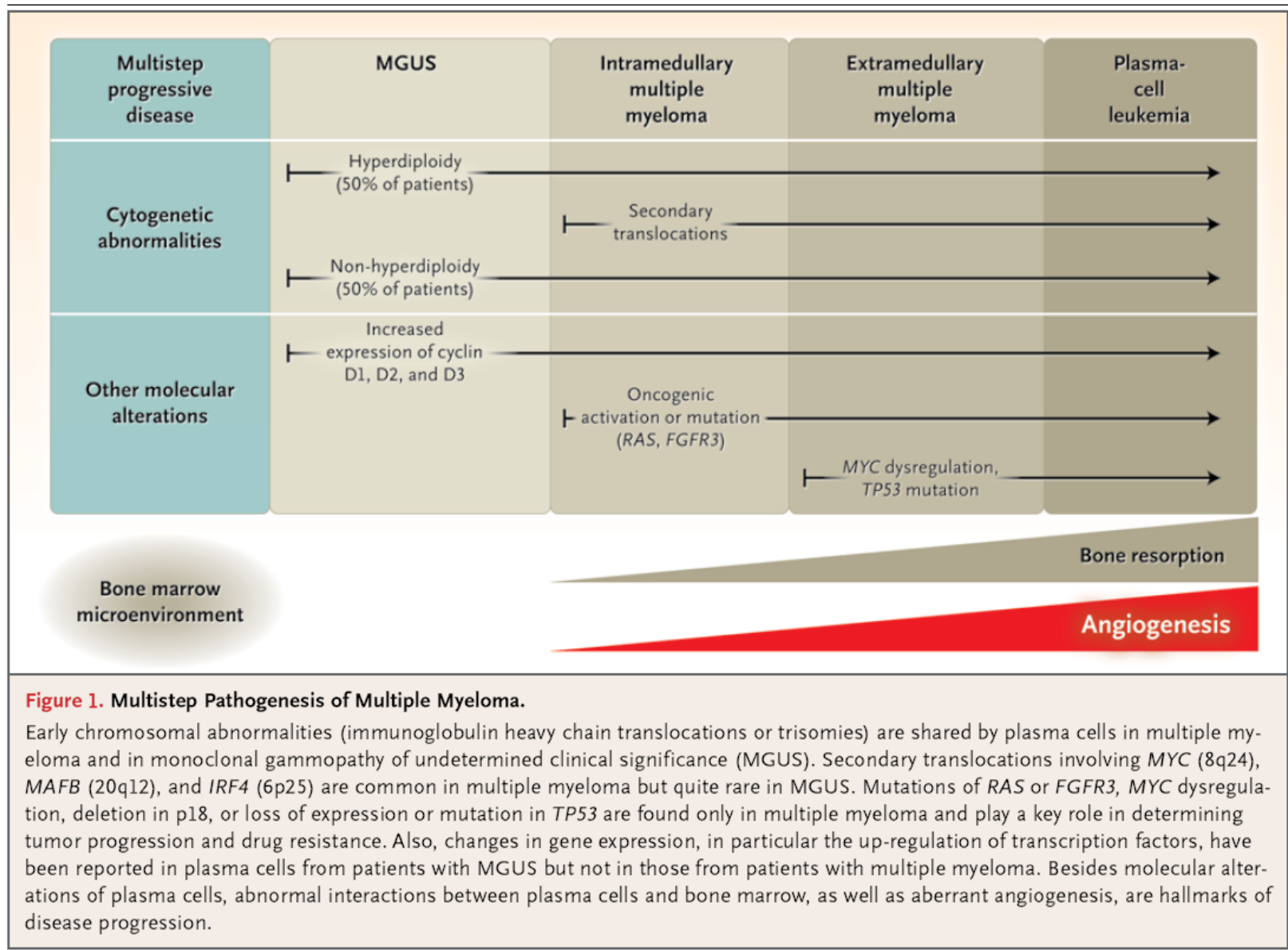


Table 2. Recommended Testing in Patients with Suspected MGUS.

History and physical examination

Hemoglobin concentration

Serum calcium and creatinine concentrations

Protein studies

Total serum protein concentration and serum electrophoresis (serum monoclonal protein concentration)

24-hour urine protein excretion and urine electrophoresis (urine monoclonal protein concentration)

Serum and urine immunofixation (type of monoclonal protein)

Determination of serum free light-chain ratio (kappa and lambda free light chains)*

Examination of bone marrow aspirate†

Skeletal survey†

* This determination is not yet standard procedure but is useful in assessing prognosis.

† This is not recommended if the serum monoclonal protein concentration is below 1.5 g per deciliter.

Critères diagnostiques de myélome multiple*

	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée	Myélome multiple	
		asymptomatique (SMM)	symptomatique
Composant monoclonal	< 30 g/L serum ET	≥ 30 g/L sérum ET/OU	Présent (sérum/urine) ET
Plasmocytose médullaire (%)	< 10 % ET	≥ 10 % ET	> 10 % ^b ET
Atteinte d'organe ^a	Absente	Absente	Présente

a : atteinte d'organe ou de tissu (atteinte d'organe terminale) due à la prolifération plasmocytaire : anémie avec : hémoglobine < de 2 g/dL à la limite inférieure de la normale ou < 10 g/dL, ou calcémie > 10 mg/L (0,25 mmol/L) au-dessus de la limite supérieure de la normale ou > 110 mg/L (2,75 mmol/L), ou lésions lytiques ou ostéoporose avec tassements vertébraux, ou insuffisance rénale (créatininémie > 2 mg/dL ou 173 μmol/L). CRAB : calcémie élevée, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses, ou hyperviscosité symptomatique, amylose, infections bactériennes récurrentes (> 2 épisodes en 12 mois).

b : pour les myélome symptomatiques il n'y a pas de minimum requis pour le composant monoclonal ou la plasmocytose médullaire (habituellement au moins 10 %) si ces deux critères coexistent avec une atteinte d'organe (ou critère CRAB).

* D'après l'International Working Group (*Br J Haematol* 2003;121:749-57).

Myélome multiple

présence de $> 10\%$ plasmacytes dans la moelle
et d'un pic monoclonal dans le sérum ou l'urine
(sauf si chaîne légère)

Myélome multiple asymptomatique (indolent – smoldering myeloma)

- Risque de progression de 10% par an
- Attitude : suivi clinique et biologique (EH, créatinémie, calcémie, électrophorèse) : tous les 3 mois

Tableau clinique du myélome multiple

- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale
- Anémie
- Tassements vertébraux, atteinte osseuse, compression épidurale
- Infections à répétition
- Hyperviscosité
- Amyloïdose

Classification et pronostic

A. Classification de Durie et Salmon

	Stade I	Stade II	Stade III
Nombre de plasmocytes	$< 0,6 \times 10^{12}/m^2$	■ $> 0,6 \times 10^{12}/m^2$ ■ $< 1,2 \times 10^{12}/m^2$	$> 1,2 \times 10^{12}/m^2$
Critères de définition	Tous	■ Ni stade I ■ Ni stade III	Un des suivants
Hémoglobine (g/dL)	> 12		< 10
Calcémie	Normale		> 3 mmol/L
Pic monoclonal (g/L)	IgA < 30 , IgG < 50		IgA > 50 , IgG > 70
Protéinurie BJ (g/24h)	< 4 g/24 h		> 12 g/24 h
Lésions osseuses	Absente ou isolée		> 3 lésions lytiques

Facteurs de risque

- pic en Ig A ou Ig M
- pic > 1,5 g/dl
- présence de chaînes légères dans le sang (rapport κ/λ)

B. Index pronostique international

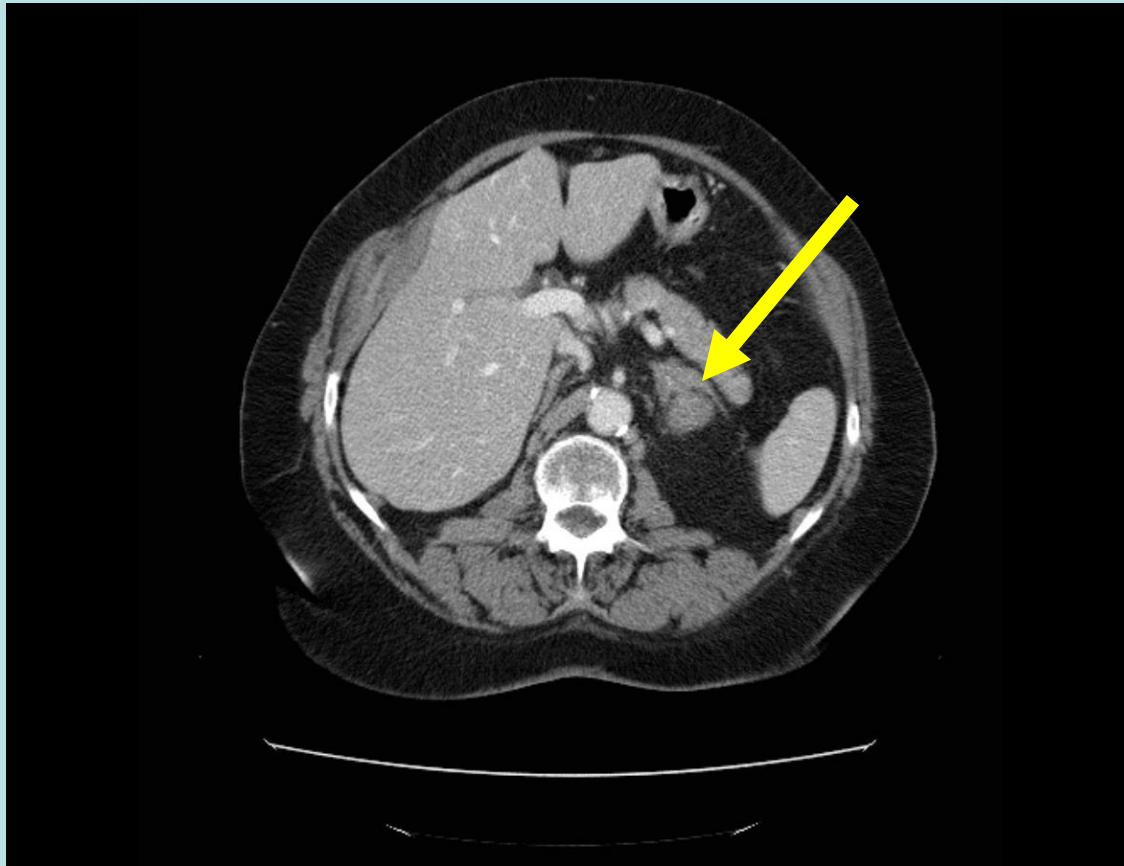
Stade	Critère	Survie médiane (mois)
I	■ Sérum β_2 -microglobuline < 3,5 mg/L ET ■ Sérum albumine $\geq$ 35 g/L	62
II	■ Sérum albumine < 35 g/L OU ■ Sérum β_2 -microglobuline > 3,5 et < 5,5 mg/L	44
III	■ Sérum β_2 -microglobuline $\geq$ 5,5 mg/L*	29

Attitude

suivi selon gravité (contrôle de 1 à 4 x/an)

Incidentalome surrénalien

Cas 3 : découverte d'une masse chez une patiente de 70 ans
subissant une TDM dans le contexte d'une BPCO



Définition

- Masse surrénalienne découverte fortuitement lors d'un examen radiologie (échographie TDM, RMN).
- Envisager **TEP**

Prévalence

De l'ordre de 4 à 7%, avec une augmentation avec l'âge

Diagnostic différentiel

1. **Syndrome de Cushing " subclinique "** (hypertension, obésité, ostéoporose, diabète sucré) : 5% (cortisolurie, test de suppression par dexaméthasone).
2. **Phéochromocytome asymptomatique** : 5% (aspect à la TDM et à la RMN, dosage catécholamines urinaires).
3. Aldostéronisme primaire (adénomes) : 1% (rapport aldostérone plasmatique/activité rénine plasmatique).
4. Tumeurs surrénaliennes produisant des hormones sexuelles œstrogènes ou androgènes (hirsutisme, virilisation) : rares.
5. Hyperplasie bilatérale des surrénales : rare.
6. **Métastase** : 2,5% (aspect à la TDM, TEP, biopsie)
7. **Cancer surrénalien** : 5% (aspect à la TDM, TEP, biopsie)
8. **Adénome ou tumeur bénigne non sécrétant** : si aspect bénin et TEP négative, contrôler l'imagerie de 6 en 6 mois et si progression : chirurgie.

Incidentalome génétique



Grappling With Genomic Incidental Findings in the Clinical Realm

Sara Chandros Hull, PhD; and Benjamin E. Berkman, JD, MPH

We have learned a remarkable amount in recent decades about genomics and its potential contributions to human health and medical practice. However, genomic sequencing technology, which is starting to become incorporated into clinical care, also raises ethical challenges. In particular, there has been significant debate about the appropriate management of genomic incidental findings (GIFs), which we define as pathogenic or likely pathogenic test results that are not apparently relevant to the diagnostic indications for which the tests were ordered. Although there is an emerging consensus that clinicians will have at least some obligation to disclose GIFs to patients, the scope of that obligation is unclear. This commentary identifies nuanced issues that clinicians will likely face in the foreseeable future regarding their emerging obligations to disclose clinically actionable GIFs. Will clinicians be expected to look actively for GIFs? Should GIFs for adult-onset disorders be disclosed to children? What obligations will clinicians have to disclose GIFs to family members of deceased patients? What role should informed consent play? There is value to exploring the range of views on these questions at this time, before genomic sequencing has fully matured as a technology, so that clinicians can anticipate how they will respond to the discovery of GIFs once sequencing becomes a more routine part of clinical care. Genomics is ultimately going to play an important role in the practice of pulmonary medicine, and it is important for pulmonologists and other subspecialists to be well informed about what to expect.

CHEST 2014; 145(2):226–230

Abbreviations: ACMG = American College of Medical Genetics; GIF = genomic incidental finding

Incidentalomas in Genomics and Radiology

Benjamin D. Solomon, M.D.

When a lesion is found incidentally or secondarily on radiology, steps are frequently available for relatively efficiently reaching a definitive answer. In genomics, by contrast, it is often more difficult to determine in a timely or satisfying manner whether a genetic variant is pathogenic.

Éditorial

Grandes manœuvres autour des profils génétiques en libre accès

Bertrand Jordan

ÉDITORIAL



- Quelle est la valeur prédictive des informations tirées de l'analyse de notre génome, et pourquoi sa perception par le grand public est-elle aussi déformée ?
- Une entreprise (23andMe) a-t-elle le droit de commercialiser des informations de cette nature « en direct », au risque que celles-ci soient mal interprétées en l'absence de tout contrôle médical ?
- D'un autre côté, la réglementation d'un tel processus ne constitue-t-elle pas une atteinte à la liberté individuelle ?
- Existe-t-il un risque que de tels travaux, monopolisés par une firme qui a réussi à éliminer ses concurrents, débouchent sur l'appropriation d'associations génétiques médicalement importantes ?