

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2016

N°2016-91

**OBSERVATION DU DEPISTAGE ET DU SUIVI DES
GAMMAPATHIES MONOCLONALES CHEZ LES MEDECINS
GENERALISTES AXONAIIS.**

ENQUETE DE PRATIQUES
AUPRES DE 46 MEDECINS GENERALISTES AXONAIIS

THESE

Pour le diplôme d'état de docteur en médecine

Spécialité : Médecine Générale

Présenté et soutenu publiquement le 8 septembre 2016

Par Adrien PENET né le 2 septembre 1985

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Loïc GARÇON
MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Patrick FARDELLONE
Monsieur le Professeur Bernard DESABLENS
Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT
DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Dominique LINE

REMERCIEMENTS :

Monsieur le Professeur Loïc GARÇON

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service du Laboratoire d'Hématologie.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Soyez assuré de ma respectueuse reconnaissance et de mon immense gratitude.

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Rhumatologie

Chef du service de Rhumatologie

Vous me faites le grand honneur de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bernard DESABLENS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Hématologie - Transfusion

Service d'Hématologie clinique et Thérapie cellulaire

Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Recevez ici tous mes remerciements et l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT

Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier

Médecine Interne

Votre participation au jury de thèse est pour moi un très grand honneur. Veuillez croire en ma profonde et sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Dominique LINE

Praticien Hospitalier

Chef de service de Médecine Interne

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger mon travail, je vous en suis reconnaissant. Je vous remercie de votre disponibilité, de votre sympathie et de vos précieux conseils.

Aux médecins généralistes de l'Aisne qui ont accepté de participer à ma thèse et sans qui cette étude n'aurait pas pu aboutir.

À mon épouse, Emilie qui m'a toujours soutenu que ce soit dans la vie, les études et maintenant sur le plan professionnel. Tout a été beaucoup plus facile à tes côtés.

À mon cher père, pour son soutien indispensable tout au long de mes études.

À toute ma famille, ma belle-famille, tous mes amis, vous m'avez soutenu d'une manière ou d'une autre.

Aux docteurs Massot et Zaraa, pour m'avoir accueilli dans vos cabinets pour mes stages.

À tous les médecins et à tous les membres des équipes soignantes que j'ai rencontrés.

INTRODUCTION.....	7
I. DEFINITION	8
1. Historique	8
2. Gammopathie monoclonale	9
3. MGUS ou GMSI.....	9
4. Myélome indolent ou asymptomatique, ou en littérature anglo-saxonne (smoldering Multiple Myeloma).	11
5. MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) (19)	12
6. Myélome multiple ou « maladie de Kahler »	12
9. Maladie de Waldenström (23)	14
II. METHODES DE DIAGNOSTIC.....	15
1. Electrophorèse des protéines (24).....	15
2. Immunofixation	17
3. Dosage des chaînes légères circulantes	18
4. Bilan urinaire	18
5. Myelogramme.....	18
MATERIEL ET METHODE	19
I. CONSTITUTION D’UN ECHANTILLON	19
II. EVALUATION DES PRATIQUES PAR ENQUETE DECLARATIVE	19
III. TRAITEMENT DES DONNEES	20
RESULTATS	21
I. DESCRIPTION DES MEDECINS AYANT REPONDU	21
II. OBSERVATION DES PRATIQUES DE DEPISTAGE	22
III. OBSERVATION DE LA QUALITE D’INTERPRETATION.....	26
IV. OBSERVATION DU SUIVI DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES PAR LES MEDECINS GENERALISTES	27
IV. SOUHAIT DE FORMATION.....	28
V. ETUDE DE VARIABILITE DES RESULTATS EN FONCTION DE LA POPULATION	28
1. Etude de variabilité selon le sexe du répondant.	28
2. Etude de variabilité selon l’expérience du répondant.....	29
3. Etude de variabilité en fonction du rôle d’encadrement du répondant.....	30
4. Etude de variabilité en fonction du suivi ou non d’une formation médicale continue ou groupe de pairs.	30

DISCUSSION	32
I. LE DEPISTAGE DES GAMMAPATHIES EN MEDECINE GENERALE	32
II. L'INTERPRETATION DES MEDECINS GENERALISTES POSANT UN RISQUE DE NEGLIGENCE.	37
1. L'hypergammaglobulinémie	37
2. L'hypogammaglobulinémie.....	38
III. LE SUIVI DES MGUS PAR LES MEDECINS GENERALISTES	39
IV. DES MEDECINS GENERALISTES FAVORABLES A LA FORMATION.....	41
V. LIMITES DE MON ETUDE.....	42
CONCLUSION	43
BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXE I	46
RESUME:.....	50

INTRODUCTION :

Les gammopathies monoclonales, et particulièrement les gammopathies monoclonales dites de signification indéterminée GMSI ou MGUS en anglais, sont fréquentes dans la population générale (1).

Avec le vieillissement de la population et l'augmentation de la prescription d'électrophorèse des protéines, on assiste à une augmentation des découvertes fortuites de pics d'immunoglobuline monoclonale.

Le médecin généraliste, prescripteur d'électrophorèse des protéines peut dépister des gammopathies monoclonales ainsi que certaines hémopathies (2). Il peut également réaliser une surveillance clinico-biologique des MGUS, où le spécialiste n'interviendrait que pour les patients présentant des complications ou d'examen complémentaires indiquant un risque d'évolution vers une hémopathie maligne.

De nombreuses études ont permis l'élaboration d'un certain nombre de recommandations, et d'un consensus par l'International Myeloma Working Group (IMWG) pour permettre une surveillance optimale des patients présentant une MGUS (3).

Aucune recommandation n'existe à ce jour dans la conduite de dépistage systématique des gammopathies.

Nous avons observé les pratiques de dépistage des gammopathies en médecine générale ainsi que secondairement l'observation de l'interprétation des gammopathies et du suivi des MGUS, à l'aide d'un questionnaire.

I. DEFINITION :

1. Historique

En 1944, le Pr Jan Gösta Waldenström (4), médecin interniste suédois, décrit des patients souffrant d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine, pour lequel les symptômes sont causés par des lymphocytes anormaux empêchant le fonctionnement normal de la moelle osseuse, causant une anémie, et une hépatosplénomégalie. Dès 1952, il précise, le terme de « gammopathie monoclonale » en faisant référence à la migration des immunoglobulines au niveau de l'aire des gammaglobulines sur l'électrophorèse des protéines sériques. Il évoque le terme d'hypergammaglobulinémie essentielle (5).

En 1978, une équipe de chercheurs de la Mayo Clinic à Rochester dans le Minnesota dirigée par le Pr Robert Arthur Kyle a employé le terme de MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undertermined Significance). (6)

Ce terme ne renvoie pas à une gammopathie bénigne ou maligne, mais à la notion d'une évolution néoplasique possible. La MGUS nécessite alors une surveillance régulière et prolongée.

1. Les immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines qui sont produites par les plasmocytes en réponse à un immunogène (7).

Elles sont composées de quatre chaînes polypeptidiques, deux chaînes lourdes (Heavy=H), et deux chaînes légères (Light=L).

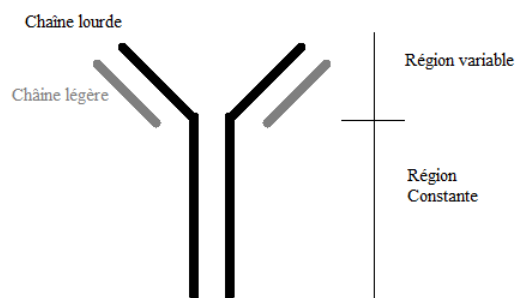


Figure 1

Il existe deux types de chaînes légères : kappa et lambda. Et il existe cinq types de chaînes lourdes :

- IgG : chaîne lourde de type gamma γ
- IgA : chaîne lourde de type alpha α
- IgM : chaîne lourde de type mu μ
- IgD : chaîne lourde de type delta δ
- IgE : chaîne lourde de type epsilon ϵ

2. Gammopathie monoclonale

Une gammopathie monoclonale (GM) est définie par la présence dans le sérum et/ou dans les urines d'une immunoglobuline monoclonale (Ig) caractérisée par un seul type de chaîne lourde IgA, IgG, IgM, IgD, et IgE et un seul type de chaîne légère (kappa ou lambda).

Elle est complète dans 95 % des cas, deux chaînes lourdes de même classe et sous classe et deux chaînes légères de même type.

Elle est incomplète dans 5% des cas, avec des chaînes légères libres monoclonales de type kappa ou lambda sans chaînes lourdes, et avec une bande retrouvée en immunofixation.

Dans de rares cas on peut retrouver uniquement des chaînes lourdes monoclonales. (8)

Cette présence témoigne toujours d'une prolifération d'un clone de plasmocyte producteur d'un même type de composant monoclonal.

3. MGUS ou GMSI

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) ou MGUS sont des affections asymptomatiques (9).

La prévalence est de 3,2 % pour les patients de plus de 50 ans, avec une prévalence plus élevée pour les hommes que pour les femmes (10). Cette prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge. On retrouve une prévalence de 5,3 % pour les patients de plus de 70 ans, et une prévalence de 7,5% pour les patients de plus de 85 ans.

Le risque de progression est approximativement de 1% par an, avec un risque de 12% à 10 ans, 25% à 20 ans, et 30 % à 25 ans (11).

Le terme de MGUS repose sur : (12)

- Concentration sérique d'immunoglobuline inférieure ou égale à 30 g/l.
- Absence de lésion lytique osseuse, d'Anémie, d'hypercalcémie, et d'insuffisance rénale. Retrouvées identifiées par l'absence de « CRAB »
 - Calcémie $>0,25\text{mmol/l}$ par rapport à la limite supérieure de la normale, ou $> 2,75\text{mmol/L}$
 - Insuffisance Rénale Clairance inférieure à 40ml/min ou créatinémie $>177\mu\text{mol/L}$
 - Anémie $<10\text{g/dl}$ d'hémoglobine ou une valeur inférieure de 2g/dl par rapport à la valeur normale.
 - B** pour Bone lesions soit lésion osseuse en français
- Moins de 10 % de plasmocytes dans la moelle osseuse.

On doit distinguer trois types de MGUS : (13)

MGUS à IgM : Il faudra en plus s'assurer de l'absence d'anémie, de symptômes constitutionnels, d'hyperviscosité, de lymphadénopathie, d'hépatosplénomégalie, ou d'autre dommage d'organe pouvant être attribué à un désordre lymphoprolifératif sous-jacent.

MGUS non IgM

MGUS à chaînes légères : On retrouvera un ratio des chaînes légères anormales κ/λ ($<0,26$ ou $>1,65$), et un taux augmenté de la chaîne légère libre impliqué.

Les MGUS présentent certaines conséquences :

- Un risque d'ostéoporose et de fracture :

L'étude des patients d'Olmsted County (14), montre 488 patients présentant une MGUS ont été suivis à raison de 3901 patients années, et ont témoigné d'un risque relatif de fracture vertébrale de 2,7.

- Un risque thrombo embolique

Les patients avec une MGUS ont un risque de thrombose veineuse profonde de 2,1 fois supérieur à la normale (15).

- Un risque de neuropathie périphérique

Chez les patients présentant une neuropathie périphérique, une MGUS est découverte dans 10% des cas (16). Bidal et son équipe ont montré que les patients atteints de MGUS avaient un risque plus élevé de développer une neuropathie périphérique.

4. Myélome indolent ou asymptomatique, ou en littérature anglo-saxonne (smoldering Multiple Myeloma).

C'est un stade intermédiaire entre la MGUS, et le myélome multiple avec un risque de progression de 10% par an (17).

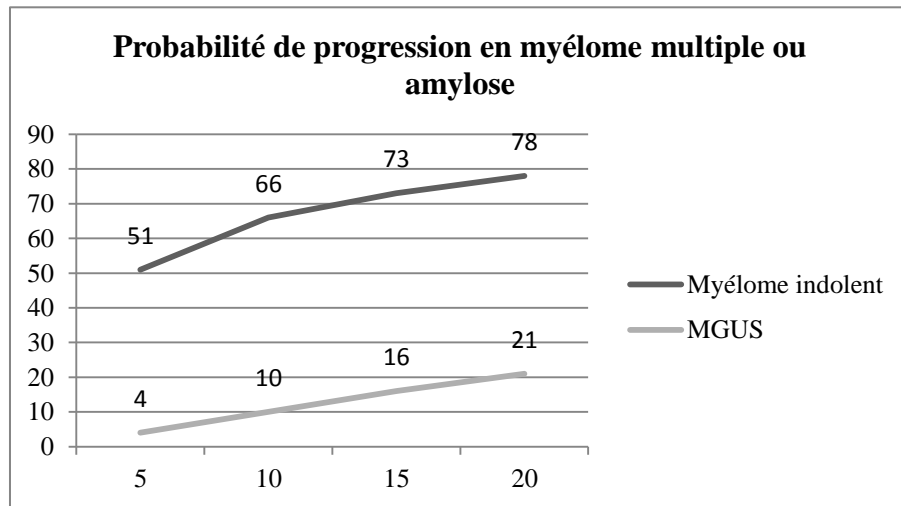


Figure 2

On retrouve dans cette définition un des critères suivants:

- un pic d'immunoglobuline supérieur à 30g/l
- une protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg/24h
- plus de 10 % de plasmocytes retrouvés dans la moelle osseuse ;
- l'absence de CRAB.

L'IMWG a publié fin 2014, une actualisation des critères diagnostiques du myélome multiple (18).

Le risque individuel de progression est hétérogène, et trois facteurs permettent d'identifier un groupe de myélome indolent à très haut risque de progression :

- Une plasmocytose monoclonale médullaire > 60%
- Un rapport κ/λ ou $\lambda/\kappa \geq 100$
- Au moins 2 lésions focales en IRM ≥ 5 mm.

Devant ces facteurs de haut risque de progression, l'IMWG a décidé qu'en cas de présence d'un des critères ci-dessus, on définira le patient en myélome multiple.

5. MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) (19)

On a observé une augmentation des maladies rénales associée à des gammopathies monoclonales. Au niveau histopathologique, on retrouve des dépôts d'immunoglobulines témoignant d'une relation directe de pathogénicité. Les dépôts sont principalement glomérulaires.

En pratique le diagnostic repose sur la recherche d'une protéinurie significative de plus de 0,2g/L, qui doit être caractérisée par une immunofixation. Les troubles peuvent être suffisamment importants pour se poser la question d'un traitement afin de diminuer au maximum la production d'Ig monoclonale à l'origine de la pathologie et de prévenir la détérioration rénale.

6. Myélome multiple ou « maladie de Kahler »

Il représente 10-15 % des hémopathies malignes, et 1% de l'ensemble des cancers.

Le myélome est une hémopathie maligne, liée à une prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse. On peut retrouver soit une production d'immunoglobuline monoclonale ou soit un fragment de l'immunoglobuline (chaîne légère libre) pouvant être décelé dans le sang et/ou les urines. (20)

On retrouve plus de 10% de cellules plasmocytaires médullaires clonales, et au moins un des éléments suivants : un événement du CRAB, une lésion focale à l'IRM de plus de 5mm, un ratio CLLi/CLLni >100, ou une plasmocytose monoclonale > 60 %.

A ce jour incurable, le choix consensuel est de ne traiter que les stades avancés du myélome. Les patients bénéficient de chimiothérapies d'induction reposant sur le melphalan afin d'obtenir une réduction tumorale forte, suivies d'une autogreffe de cellules souches

périphériques avant 65 ans. Au-delà de 65 ans ou en cas de comorbidités sévères une chimiothérapie associée à des corticoïdes est proposée, elle vise à obtenir une régression tumorale la plus forte possible puis une stabilisation prolongée. Les biphosphonates sont indiqués pour traiter les épisodes d'hypercalcémie, mais également pour réduire l'atteinte osseuse.

7. Leucémie à plasmocytes (21)

La leucémie à plasmocytes, est une forme rare avec un tableau plutôt hématologique (anémie et thrombopénie).

Elle correspond à un excès de plasmocytes monoclonaux au niveau du sang périphérique, c'est-à-dire une plasmocytose sanguine supérieure à 20% de la formule sanguine.

Cliniquement, on retrouve une asthénie, des douleurs osseuses, un syndrome anémique et hémorragique. Les atteintes extramédullaires sont plus fréquentes que dans le myélome multiple (foie, rate, ganglions, poumons, plèvres). Les lésions osseuses lytiques sont moins présentes que dans le myélome multiple.

8. Plasmocytome osseux et extra osseux. (22)

Le plasmocytome osseux est une tumeur osseuse constituée de plasmocytes malins localisés. Retrouvés dans le rachis dans $\frac{3}{4}$ des cas. Il faut vérifier son caractère localisé par l'imagerie.

Les localisations extra-médullaires sont les voies aériennes respiratoires supérieures (80%), le tractus gastro-intestinal, le tractus uro-génital, la peau et les poumons.

Le traitement repose sur la radiothérapie pour les plasmocytomes, et la chirurgie orthopédique ou cyphoplastie pour les localisations osseuses.

Il y a un risque d'évolution vers un myélome multiple.

9. Maladie de Waldenström (23)

Elle se classe dans les lymphomes lymphoplasmocytaires.

Cliniquement un syndrome tumoral peut être présent associant adénopathies et splénomégalie, et la présence d'une hyperviscosité.

Biologiquement on retrouve : un pic monoclonal à IgM, une VS élevée, et parfois des troubles auto-immuns (thrombopénie, anémie hémolytique)

L'évolution de la maladie est généralement indolente, les complications sont neuropathiques périphériques par activité anti-MAG (myelin associated glycoprotein), compressions tumorales, troubles auto-immuns par cryoglobulinémie, amylose, hyperviscosité, thrombopathie.

II. METHODES DE DIAGNOSTIC

1. Electrophorèse des protéines (24)

Le sang humain, se compose de deux phases, une phase cellulaire contenant les globules rouges, globules blancs et plaquettes, et une phase plasmatique composée d'ions, oligoéléments, nutriments, déchets métaboliques, hormones et protéines.

L'électrophorèse des protéines (EPS) est un examen biologique, d'interprétation des protéines que ce soit au niveau qualitatif, mais également quantitatif.

Les protéines sont soumises à un champ électrique et se déposent en fonction de leur poids moléculaire et de leur charge électrique sur un support donné (acétate de cellulose, gel d'agarose).

Les protéines dominantes retrouvées sont l'albumine puis par ordre de migration décroissante les α 1-globulines puis α 2-globulines, ensuite les β 1-globulines et β 2-globulines, puis les γ -globulines.

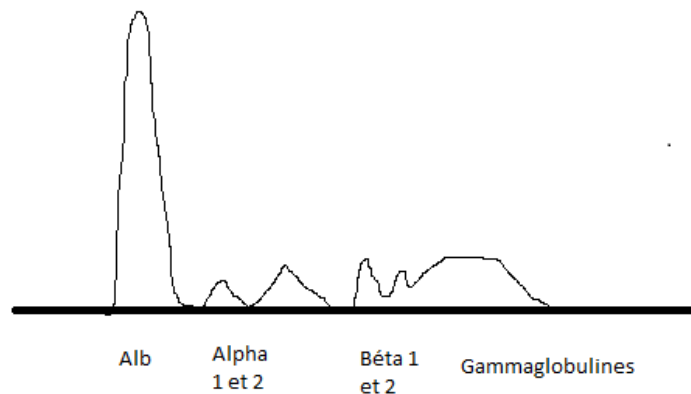


Figure 3

a. L'Albumine

La première fraction représentée par son chef de file, l'albumine, peuvent révéler :

- une hypoalbuminémie soit liée à une synthèse diminuée dans le cadre d'un processus inflammatoire ou une dénutrition, soit liée une perte accrue par fuite urinaire, digestive, ou cutanée, ou soit liée à un hyper catabolisme dans la thyrotoxicose, syndrome de cushing, ou syndrome tumoraux.
- Une hyperalbuminémie en faveur d'une hémococoncentration ou apport d'albumine.

b. α -globulines

Une modification des α_1 globulines peut être liée à un déficit congénital en α_1 antitrypsine car elle est la composante majeure des α_1 .

En cas de dédoublement des α_2 , cela peut être synonyme d'hémolyse où le complexe hémoglobine-haptoglobine migre en α_2 , ou bien de la présence de chaînes légères libres d'immunoglobuline.

Une diminution peut s'observer dans le cadre d'une insuffisance hépato cellulaire, ou par fuite protéique rénale ou digestive.

L'augmentation des α_2 globulines s'observe dans les syndromes inflammatoires notamment en raison d'une augmentation de l'haptoglobine, associée à une hyper α_1 -globulinémie. Elle peut également être liée à une augmentation de l' α_2 -macroglobuline qui ne passe pas la barrière rénale en raison de son syndrome moléculaire.

c. Fraction des β_1 globulines.

Une diminution s'observe dans les insuffisances hépatocellulaires sévères, la surcharge martiale, et les transfusions répétées.

L'augmentation des béta 1 globulines s'observe dans les hypertransferrinémies des anémies ferriprives, en présence d'hémoglobine libérée par hémolyse in vitro, ou à taux élevé dans les causes monoclonales (IgA ou IgG du myélome, IgM de la maladie de Waldenström, chaînes légères libres de type k ou lambda des myélomes à chaînes légères ou des amyloses).

d. Fraction des β_2 globulines.

Une augmentation modérée des β_2 globulines est retrouvée dans les syndromes inflammatoires massifs ou dans les cholestases intra ou extra hépatiques.

Une augmentation à taux élevé des β_2 globulines est retrouvée associée aux γ globulines (bloc β - γ) dans la cirrhose éthylique.

Un dédoublement de la fraction des béta 2 peut traduire la présence d'une protéine monoclonale (IgA, IgG, chaînes légères libres, voir IgM).

Un pic peut être retrouvé indiquant une coagulation du fibrinogène.

e. Modification de la fraction des gammaglobulines.

Une diminution peut traduire, un déficit immunitaire, une hypogammaglobulinémie physiologique chez le nourrisson, un déficit secondaire suite aux traitements immunosuppresseurs, un myélome à chaînes légères caractérisé par une protéinurie de Bences Jones très importante, et une répression de la synthèse des IgG, IgA, et IgM.

Une augmentation des gammaglobulines, peut-être :

- Le témoignage d'une pathologie infectieuse, auto-immune, ou hépatique, lorsque son origine est polyclonale.
- Lorsque son origine est monoclonale, le témoignage d'une gammopathie maligne (myélome multiple, maladie de Waldenström) ou d'une leucémie lymphoïde chronique, ou d'une gammopathie sans signification clinique.

La clonalité nécessite d'être vérifiée par une immunofixation.

2. Immunofixation

L'immunofixation est un test immunologique, qui pose le diagnostic de composant monoclonal. Elle permet suite à la visualisation d'un pic sur l'électrophorèse de déterminer l'isotype de la chaîne lourde, et/ou de la chaîne légère. Son principe repose sur la mobilité électrophorétique dans un champ électrique, et sur le caractère antigénique des protéines.

3. Dosage des chaînes légères circulantes

La production quotidienne chez le sujet sain est de l'ordre de 500mg à partir de plasmocytes de la moelle osseuse et des ganglions, et il y a un déséquilibre entre la synthèse des chaînes légères et celle des chaînes lourdes entraînant un excès de chaînes légères dans le sang. Cet excès est éliminé dans les urines.

Quand le nombre de plasmocytes augmente il y a un excès de chaînes légères dans le plasma. Les principales indications pour lesquelles le dosage sérique des chaînes légères libres présente un intérêt sont : (25)

- L'amylose AL, comme élément de diagnostic, et paramètre de suivi ou de réponse au traitement.
- Le myélome paucisécrétant ou non sécrétant, le myélome à chaînes légères, le plasmocytome et la maladie de dépôt des chaînes légères, comme paramètre de suivi et pronostic pouvant guider la conduite thérapeutique

4. Bilan urinaire

Le bilan urinaire comporte une évaluation de la fonction rénale, par le dosage de la créatinémie. Il existe un risque d'insuffisance rénale favorisée par l'hypercalcémie, l'hyperuricémie, mais surtout par l'élimination de chaînes légères qui peuvent précipiter dans les tubules.

Ce bilan associera une protéinurie des 24h. En cas de positivité une immunoélectrophorèse des protéines devra être réalisée.

5. Myelogramme

Le myélogramme est un examen hématologique, qui permet l'étude de la moelle osseuse. Elle a lieu sous anesthésie locale, en ponctionnant la moelle osseuse à l'aide d'un trocart au niveau du sternum ou de la crête iliaque. Ce prélèvement est déposé ensuite sur une lame par étalement, puis examiné au microscope optique après coloration.

Elle permet d'observer la richesse globale de l'étalement. L'examineur apporte une quantification des différentes lignées, par une méthode de comptage, et également une analyse morphologique.

Les plasmocytes représentent normalement moins de 10 %. Une plasmocytose monoclonale supérieure à 10 % est un facteur de risque du myélome.

MATERIEL ET METHODE

Afin de définir si le dépistage des gammopathies était réalisé en médecine générale, nous avons réalisé un questionnaire à l'attention des médecins généralistes.

I. CONSTITUTION D'UN ECHANTILLON

Au hasard, 146 médecins généralistes ont été sélectionnés à travers la base de données du Conseil de l'Ordre. Lors de la sélection, les médecins généralistes, réalisant une médecine de soin dans un domaine unique comme l'allergologie, la phlébologie, la médecine d'urgence, n'ont pas été inclus dans l'étude.

Nous nous sommes limités à 146 médecins, devant le format de remise du questionnaire qui est un courrier postal avec lettre de retour pré affranchie.

II. EVALUATION DES PRATIQUES PAR ENQUETE DECLARATIVE

Le questionnaire envoyé était composé de quatre items et d'une question portant sur la demande de formation :

- i. Item population : Recueillir le profil du répondant, dans le but de déterminer une différence dans les pratiques de certains groupes.
- ii. Item dépistage : Observer les motifs des médecins généralistes entraînant la réalisation d'une électrophorèse des protéines à leurs patients. Observer leurs évaluations cliniques et biologiques suite à la découverte d'une gammopathie. Observer leur prise en charge en cas de découverte d'une gammopathie monoclonale.
- iii. Item interprétation : Interroger leurs connaissances d'interprétation devant la présence d'une gammopathie monoclonale, ou d'une hypogammaglobulinémie.
- iv. Item suivi des gammopathies monoclonales : Recueillir les paramètres clinico biologiques suivis par les médecins généralistes.

III. TRAITEMENT DES DONNEES

Dans l'observation du dépistage des médecins généralistes, les questions 2, 3, 4 étaient soumises au test du khi-2, en étudiant les variables suivantes : sexe, expérience, âge, formation médicale, encadrement. L'objectif était de déterminer si une population de médecins généralistes participait davantage au dépistage des gammopathies.

La question 5 portant sur les situations pour lesquelles les médecins généralistes demandaient une électrophorèse des protéines, a bénéficié d'un calcul du nombre de bonnes réponses. Les variables sexe, expérience, âge, formation médicale, encadrement étaient soumises au test de Wilcoxon pour déterminer si un groupe de médecins généralistes avait fait bénéficier dans de plus nombreuses situations d'une électrophorèse des protéines à leurs patients.

Dans l'interprétation des résultats d'une hypergammaglobulinémie ou de l'hypogammaglobulinémie, la connaissance des médecins généralistes était notée selon le nombre de bonnes réponses, le myélome à chaînes légères non excréteur étant une mauvaise réponse. Les variables sexe, expérience, âge formation médicale, encadrement étudiées étaient soumises au test de Wilcoxon pour déterminer si une population de médecins généralistes possédait des connaissances plus vastes dans l'interprétation des hypo ou hyper gammaglobulinémie.

Dans le suivi le critère de jugement était la réalisation d'une électrophorèse des protéines à leurs patients présentant une MGUS. Un test de khi-2 sera réalisé en étudiant les variables suivantes : sexe, expérience, âge, formation médicale, encadrement.

RESULTATS

I. DESCRIPTION DES MEDECINS AYANT REPONDU

Sur les 146 médecins interrogés, 51 avait répondu, 4 ont été exclus :

- 2 dont les réponses étaient postérieures à l'interprétation des résultats
- 1 médecin du travail,
- 1 n'exerçant pas une médecine de soins.

Sexe	Homme	35	80%
	Femme	9	20%
Age	Entre 25 et 34 ans	4	9%
	Entre 35 et 44 ans	7	16%
	Entre 45 et 54 ans	4	9%
	Plus de 55 ans	28	64%
Milieu	Rural	17	39%
	Semi Rural	5	11%
	Urbain	19	43%
	Non répondant	4	9%
Mode d'exercice	Seul	19	43%
	en cabinet de groupe	25	57%
Expérience	moins de 5 ans	5	11%
	Entre 5 et 15 ans	8	18%
	Plus de 15 ans	31	70%
Encadrant	Externe, Interne	13	30%
	Personne	31	70%
Formation	FMC/groupe de pairs	26	59%
	Non	18	41%

Figure 4

II. OBSERVATION DES PRATIQUES DE DEPISTAGE

D'un point de vue général les médecins généralistes estimaient que l'électrophorèse des protéines sériques était un examen ayant sa place en médecine générale. Vingt médecins se disaient d'accord avec ce point de vue et 27 tout à fait d'accord, aucun médecin généraliste n'était pas d'accord ou pas du tout d'accord.

Deux questions étaient proposées pour savoir si en pratique l'électrophorèse des protéines était demandée.

D'une part nous avons demandé quel pourcentage des patients de plus de 65 ans avait reçu cet examen au cours des cinq dernières années, et d'autre part nous avons souhaité connaître dans quelles situations les médecins généralistes demandaient une EPS.

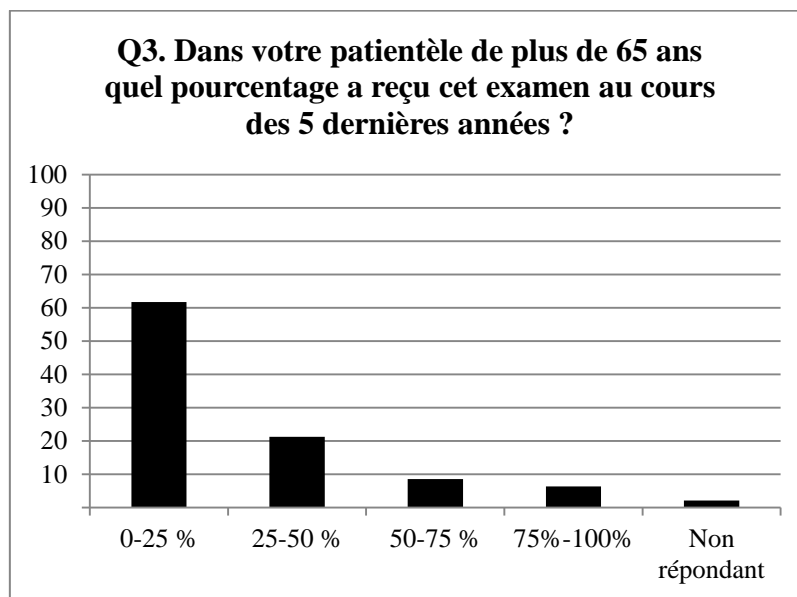


Figure 5

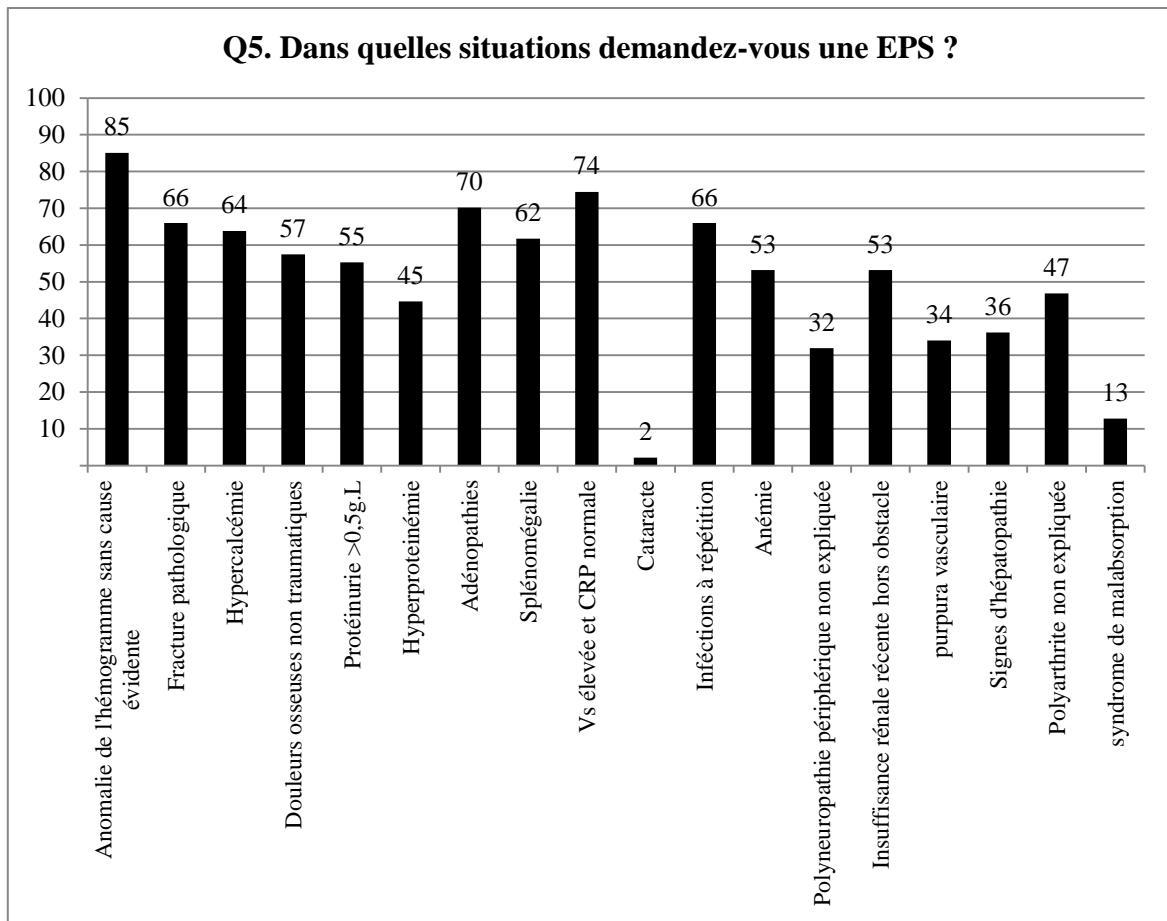


Figure 6

Il y avait possibilité d'ajouter d'autres situations, nous avons eu comme situations supplémentaires l'asthénie, l'altération de l'état général, et les lombalgies chroniques.

Les questions 6 et 7 portaient sur la réalisation d'examen biologique complémentaire à l'EPS, et sur l'examen clinique du malade.

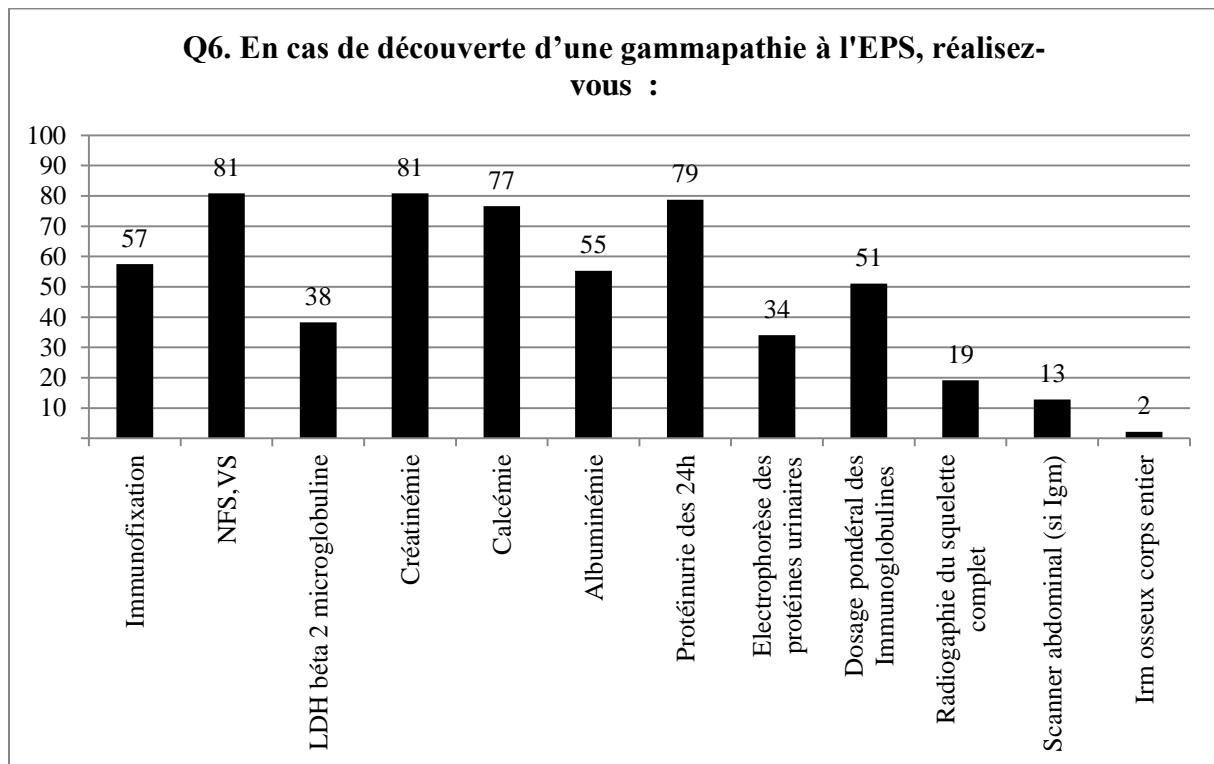


Figure 7

Il y avait possibilité d'ajouter d'autres examens, nous avons eu comme examens : l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires, et par deux fois la scintigraphie osseuse.

En cas de découverte d'une anomalie à l'électrophorèse des protéines 91% des médecins avaient recherché cliniquement des adénopathies, 87 % une hépatosplénomégalie, et 62 % des lésions osseuses.

La question 8 interrogeait le médecin généraliste sur la fréquence où il avait recours à un médecin spécialiste en fonction de certains critères.

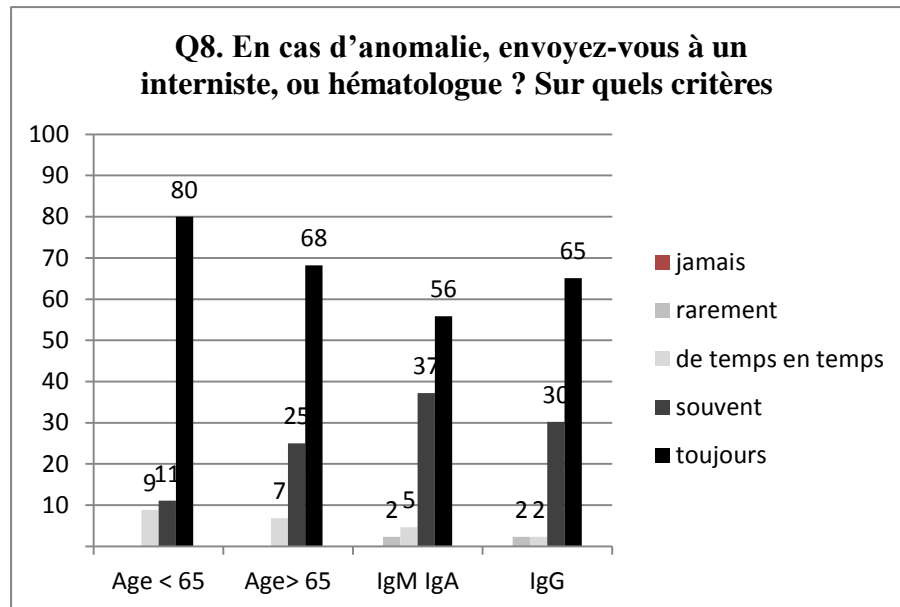


Figure 8

Soixante-cinq pour cent des médecins demandaient une consultation spécialisée à leurs patients pour qu'ils bénéficient d'examen non réalisables en médecine générale, et pour 67% des conseils sur la conduite à tenir avec protocole de suivi.

Vingt-huit pour cent des médecins souhaitaient une prise en charge totale des gammopathies et 59 % une prise en charge partagée.

III. OBSERVATION DE LA QUALITE D'INTERPRETATION

La question sur l'hypergammaglobulinémie présentait un taux de réponse de 73%, tandis que la question sur l'hypogammaglobulinémie présentait un taux de réponse de 60%.

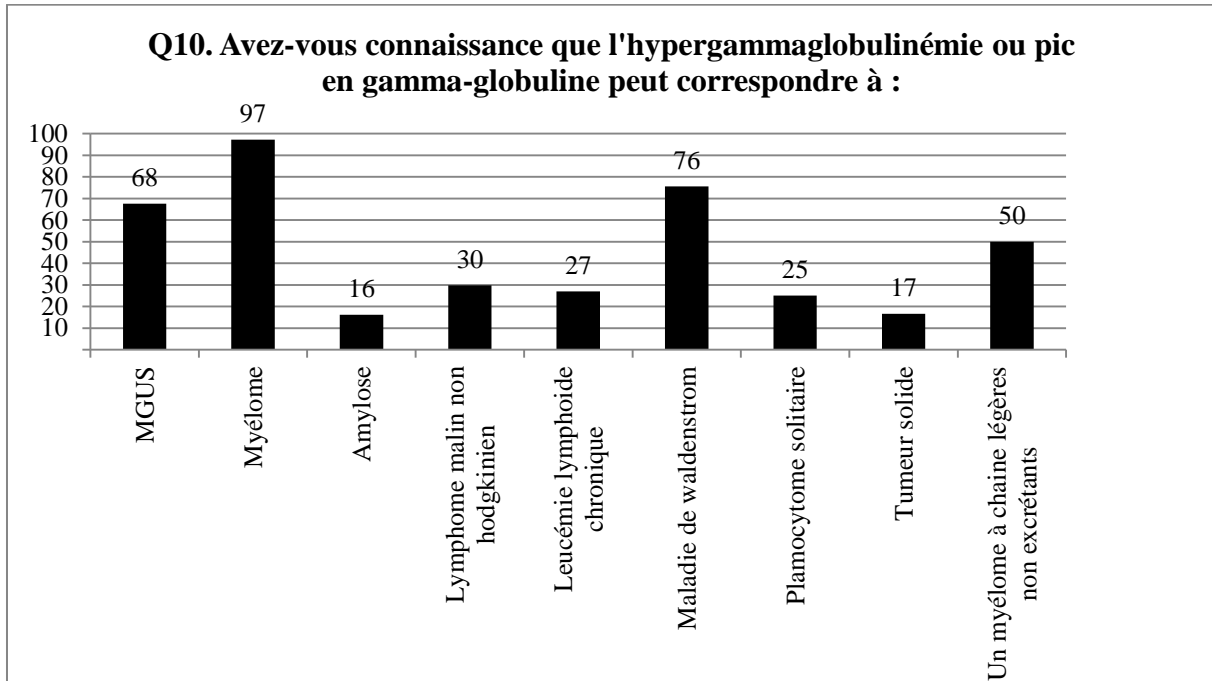


Figure 9

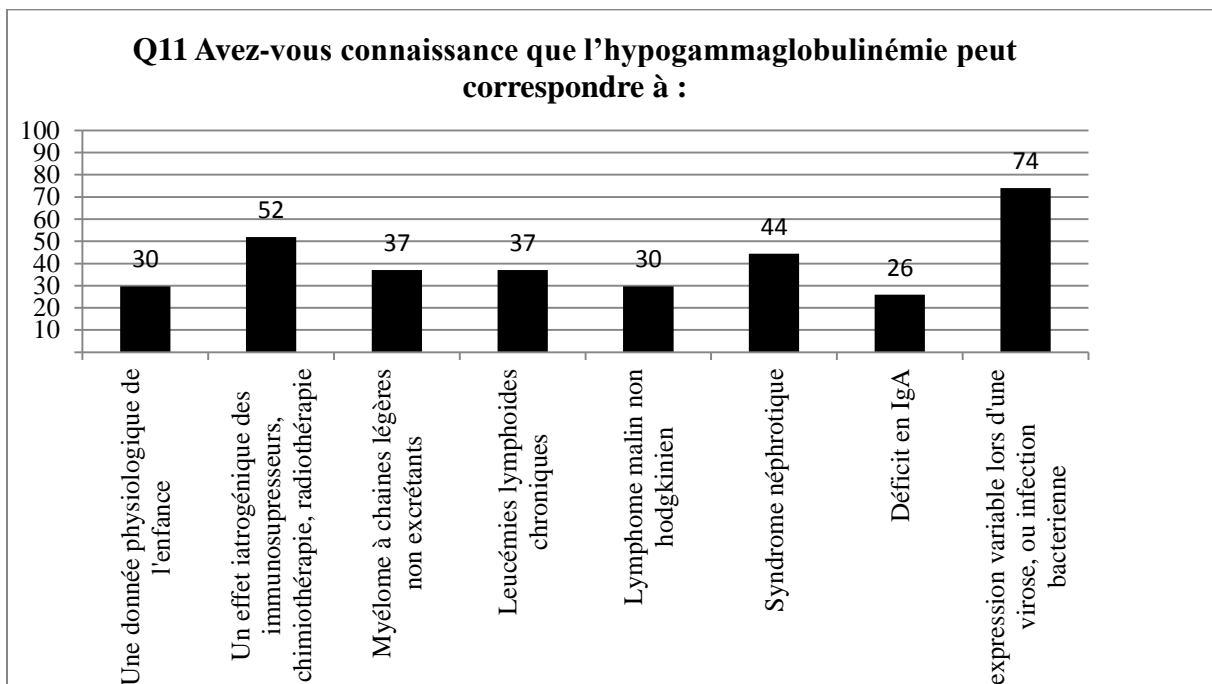


Figure 10

IV. OBSERVATION DU SUIVI DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES PAR LES MEDECINS GENERALISTES

Le taux de réponse des questions pour le suivi des gammopathies étaient de 82% pour la question 12, de 76% pour la question 13, et de 70% pour la question 14.

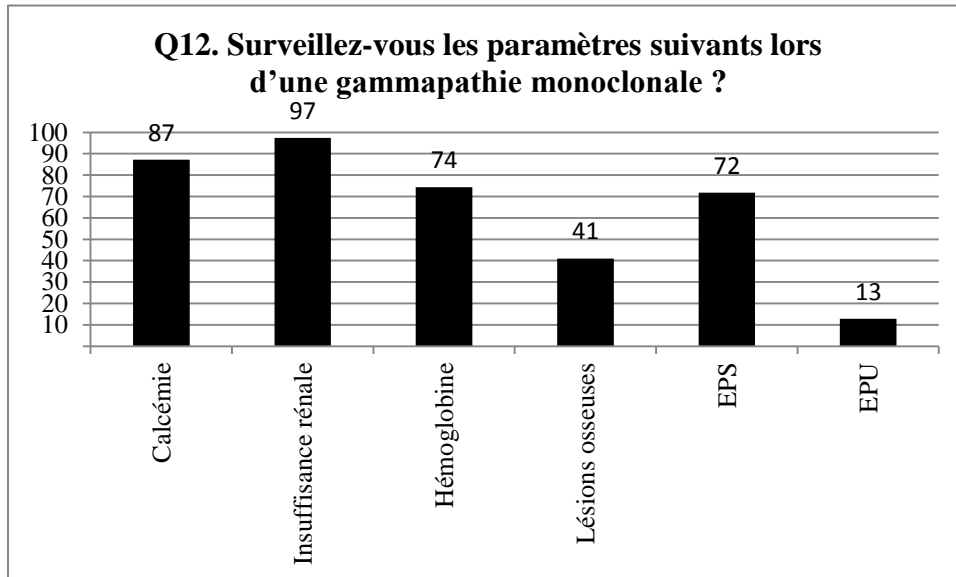


Figure 11

Les médecins étaient d'accord pour 50% et tout à fait d'accord pour 33% que lors de la lecture de l'électrophorèse des protéines, l'importance est la lecture du taux de protéine monoclonale.

Tandis qu'ils étaient 5% pas du tout d'accord et 8% pas d'accord que lors de la lecture de l'électrophorèse des protéines, l'importance est la lecture du taux de protéine monoclonale.

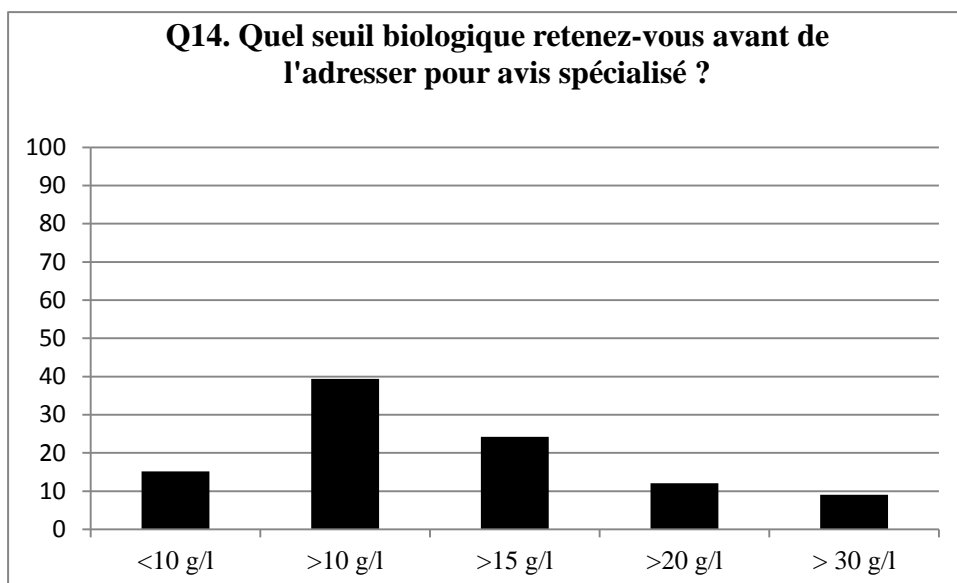


Figure 12

IV. SOUHAIT DE FORMATION

Soixante-dix pour cent des médecins généralistes souhaitaient une formation sur le dépistage et le suivi des gammopathies.

V. ETUDE DE VARIABILITE DES RESULTATS EN FONCTION DE LA POPULATION

1. Etude de variabilité selon le sexe du répondant.

SEXE	Valeur Critique du khi-2 pour probabilité 0,05.	Khi-2 calculé	Hypothèse H0
Question 2	3,84	0,04	Accepté
Question 3	9,4	5,95	Accepté
Question 4	9,48	2,92	Accepté
Question 12	3,84	0,73	Accepté

Figure 13

L'hypothèse H0 était qu'il n'existe pas de lien entre la réponse et le sexe du répondant, l'hypothèse H0 était acceptée suite au calcul du khi-2 dans chaque question.

La question 5, 10, et 11, avait bénéficié du test de Wilcoxon, comme décrit dans la méthode, le p-value calculé était respectivement de $p=0,54$; $p=0,64$; $p=0,52$: soit $p>0,1$ permettant d'accepter l'hypothèse H_0 , dans le sens que la distribution de la variable quantitative était la même dans les deux groupes.

2. Etude de variabilité selon l'expérience du répondant.

Les résultats de l'âge des répondants et de l'expérience des répondants avait permis la réalisation de deux groupes. Un groupe de moins de 55ans, et moins de 15 ans d'expérience, et un groupe de plus de 55 ans et plus de 15 ans d'expérience.

Expérience	Valeur Critique du khi-2 pour probabilité 0,05.	Khi-2 calculé	Hypothèse H_0
Question 2	3,84	0,38	Accepté
Question 3	9,48	3,36	Accepté
Question 4	9,48	0,90	Accepté
Question 12	3,84	6,01	Refusé

Figure 14

L'hypothèse H_0 était qu'il n'existe pas de lien entre la réponse et le sexe du répondant. L'hypothèse H_0 était acceptée suite au calcul du khi-2 pour les questions 2,3 et 4 sauf la question 12.

La question 12 portait sur la réalisation d'électrophorèse des protéines dans le cadre du suivi des patients. Il y avait donc une variabilité des résultats en fonction de l'âge et de l'expérience selon le test du khi-2 sur la réalisation de cet examen.

Expérience	EPS		
	Non réalisée	Réalisée	Total général
Moins de 15 ans d'expérience		11	11
Plus de 15 ans d'expérience	11	17	28
Total général	11	28	39

Figure 14

Les médecins généralistes présentant plus de quinze ans d'expérience, réalisaient donc moins d'électrophorèse des protéines sériques, que les médecins présentant une expérience en médecine générale de moins de quinze ans.

La question 5, avait bénéficié du test de Wilcoxon, comme décrit dans la méthode, p-value : p-value : 0.064 soit $p < 0,1$ permettant de refuser l'hypothèse H_0 , que la distribution de la variable quantitative était la même dans les deux groupes.

moyenne	
Médecins moins âgés.	11,14
Médecins plus âgés	6,25

Figure 15

Dans 11 situations en moyenne, les médecins moins âgés avaient recours à une EPS, tandis que les médecins plus âgés avaient recours à une EPS dans 6 situations en moyenne.

Les questions 10 et 11 avaient également bénéficié du test de Wilcoxon comme décrit dans la méthode, avec un p-value respectivement de 0,49 et 0,82. Les résultats permettent d'accepter que la distribution de la variable expérience était la même dans les deux groupes.

3. Etude de variabilité en fonction du rôle d'encadrement du répondant.

Devant le faible taux de réponse de médecins encadrant, cette étude n'a pas eu lieu.

4. Etude de variabilité en fonction du suivi ou non d'une formation médicale continue ou groupe de pairs.

Expérience	Valeur Critique du khi-2 pour probabilité 0,05.	Khi-2 calculé	Hypothèse H_0
Question 2	3,84	0,78	Accepté
Question 3	9,48	1,17	Accepté
Question 4	9,48	0,32	Accepté
Question 12	3,84	0,14	Accepté

Figure 16

L'hypothèse H_0 était qu'il n'existe pas un lien entre la réponse et le sexe du répondant. L'hypothèse H_0 était acceptée suite au calcul du khi-2 pour les questions 2,3,4 et 12.

Les questions 5, 10, et 11 avaient bénéficié du test de Wilcoxon comme décrit dans la méthode, les résultats sont $p=0,50$, et $p=0,12$ soit $p>0,1$ permettant d'accepter l'hypothèse H_0 , dans le sens que la distribution de la variable quantitative était la même dans les deux groupes

La question 11, a retrouvé un $p=0,01$ permettant de refuser l'hypothèse H_0 et donc de suspecter que le suivi d'une formation entraîne une interprétation différente des résultats.

DISCUSSION

I. LE DEPISTAGE DES GAMMAPATHIES EN MEDECINE GENERALE

Les gammopathies monoclonales sont fréquentes dans la population générale, et les médecins généralistes sont en première ligne pour réaliser un dépistage précoce.

Mon étude a montré que les médecins sont tout à fait favorables pour dépister les gammopathies en médecine générale. Ils sont partagés sur l'importance à réaliser un dépistage précoce des gammopathies monoclonales.

Un dépistage du myélome un peu tardif, n'entraîne pas forcément une perte de chance pour le malade car il n'existe pas de traitement pour les myélomes débutants.

Il n'existe pas de recommandation de dépistage systématique chez un patient asymptomatique, néanmoins la prescription d'une électrophorèse des protéines, présente une indication dans de nombreuses disciplines. (26)

- Anomalie de l'hémogramme sans cause évidente
- Fracture pathologique
- Hypercalcémie
- Protéinurie >0,5g/l
- Polyneuropathie périphérique inexplicée
- VS élevée et CRP normale,
- Douleurs osseuses non traumatiques
- Insuffisance rénale récente hors obstacle
- Infections à répétition,
- Purpura vasculaire,
- Signes d'hépatopathie,
- Adénopathies,
- Splénomégalie,
- Polyarthrite inexplicée.

Le dépistage précoce des gammopathies monoclonales, doit avoir lieu chez des patients présentant les symptômes suivants selon les recommandations de l'HAS de décembre 2010 :
(27)

- Douleurs osseuses
- Anémie inexpliquée
- Fatigue
- Infections récurrentes

L'électrophorèse des protéines est un examen biologique de réalisation courante, en médecine générale par contre cet examen n'est pas demandé de façon systématique.

Les hépatopathies, les poly neuropathies non expliquées, les insuffisances rénales récentes hors obstacle, et purpura vasculaire ne bénéficient pas forcément de demande d'une EPS. Je pense que cette non-prescription aux situations décrites ci-dessus est due à l'absence de possibilité de prise en charge de ces pathologies en médecine générale.

Il y a une grande possibilité que la stratégie des médecins généralistes n'est pas de demander un bilan biologique à leurs patients mais d'adresser leurs patients aux médecins spécialisés, ou en hospitalisation.

Les situations d'anémie, d'anomalie de l'hémogramme, de syndrome inflammatoire, d'infections à répétitions bénéficient généralement d'une demande d'EPS par le médecin généraliste.

Les médecins généralistes ne réalisent donc pas forcément d'EPS dans toutes les situations où cet examen peut s'avérer utile, mais les patients présentant des symptômes généraux des gammopathies bénéficient d'une EPS. Les autres pathologies moins fréquentes bénéficient d'une prise en charge en dehors de la médecine générale.

L'étude statistique des résultats a montré que les médecins plus âgés demandent dans de moins nombreuses situations cet examen par rapport aux médecins plus jeunes. Je présume que la population de médecins âgés n'a pas eu la même sensibilisation aux gammopathies pendant leurs formations. De plus la formation continue ne propose pas cette possibilité d'apprentissage car il y avait une absence de différence entre le groupe de médecins suivant une formation et celui qui n'en suit pas. Il aurait été nécessaire de demander lors du questionnaire s'ils avaient reçu une formation sur les gammopathies lors des dix dernières

années afin de vérifier cette hypothèse. Les médecins généralistes étaient favorables à 70 % pour recevoir une formation sur le dépistage et le suivi des gammopathies.

En 2009, une étude sur une cohorte de 1877 patients a comparé la sensibilité de différentes combinaisons d'examens biologiques pour le diagnostic positif de gammopathie monoclonale. (28) (29)

Il en ressort que l'électrophorèse des protéines sériques seule présente une sensibilité de 79%.

Examens réalisés	EPS+IFS+IF urinaire	EPS+ CLL+ IFS	EPS+CLL	EPS	CLL
Ensemble des gammopathies monoclonales	97%	97,4%	94,3%	79%	74,3%
Myélome Multiple	98,7%	100%	100%	87,6%	96,8%
Myélome multiple asymptomatique	100%	100%	99,5%	94,2%	81,2%
MGUS	100%	97,1%	88,7%	81,9%	42,4%

Figure 17

L'IMWG souhaite associer l'EPS, la réalisation d'une immunofixation, et un dosage des chaînes légères libres sériques, seulement cette association est non remboursée actuellement en France. (30)

La conduite à tenir est différente en fonction du type d'immunoglobuline.

Devant une IgM, il faut éliminer un lymphome ou une maladie de Waldenström. Cliniquement on recherche des adénopathies, une fièvre non expliquée, et une masse abdominale. On a recours à l'utilisation d'un scanner thoraco abdomino pelvien et thoracique pour rechercher un syndrome tumoral.

Biologiquement on porte attention à la morphologie des lymphocytes en s'aidant d'une cytométrie de flux. On a recours également à une biopsie médullaire.

Devant une IgG ou IgA on cherchera à éliminer un myélome ou une hémopathie lymphoïde. Les recommandations de l'HAS de décembre 2010 préconisent un bilan biologique initial associant une créatinémie, calcémie, protéinémie, albuminémie, numération de formule sanguine et protéinurie des 24heures. En cas de protéinurie >150 mg/24h, une immunoelectrophorèse des protéines urinaires sera réalisée.

Le questionnaire n'observe pas si l'EPS était associée en première intention avec d'autres tests biologiques. Il aurait été intéressant de voir si l'EPS était associée en première intention avec un dosage des chaînes légères libres, afin d'augmenter la sensibilité du dépistage.

Les examens secondaires en cas de gammopathie réalisés, étaient le plus souvent une créatinémie, une calcémie, une NFS, une VS. Par contre l'électrophorèse des protéines urinaires était demandée pour un tiers des patients, et la protéinurie des 24 h pour 79% des patients. Ce dernier résultat indique la possibilité qu'en cas de positivité, les médecins généralistes continueront le bilan avec éventuellement une recherche de protéinurie de Bence Jones.

En cas de découverte d'une gammopathie, 57% des médecins généralistes demandaient une immunofixation. Ce résultat peut être lié au fait que cette immunofixation a déjà eu lieu, ou que le médecin généraliste laisse la réalisation de cet examen au médecin biologiste.

Les examens d'imagerie étaient demandés pour moins de 20 % des patients. Ce chiffre très faible montre que les médecins, laissent la réalisation des examens d'imagerie au spécialiste. La radiographie conventionnelle associant le squelette axial et les os longs reste le gold standard (crâne, rachis, gril costal, bassin, fémurs, humérus) (31), et reste un examen facile à obtenir.

Elle présente une sensibilité diminuée 10-20 % des lésions et une spécificité qui peut être réduite à des causes bénignes de l'ostéopénie.

En cas de doute la tomodensitométrie apporte plusieurs avantages en détectant des plus petites lésions ostéolytiques, une plus grande rapidité, permettant une estimation du risque de fracture, et éventuellement la planification d'une radiothérapie ou intervention chirurgicale.

L'IRM a également sa place en permettant de détecter les problèmes de compressions nerveuses, et de mettre en évidence les dépôts amyloïdes, en plus des lésions osseuses.

Deux médecins avaient proposé la réalisation d'une scintigraphie osseuse.

La scintigraphie osseuse au technétium présente une spécificité et sensibilité inférieure à la

radiographie. Le technétium révèle des anomalies liées aux processus ostéoblastiques, or le myélome est un dysfonctionnement des ostéoblastes.

La faiblesse de réalisation d'examen de deuxième intention à titre diagnostique ou pronostic, peut être liée, au fait que les médecins généralistes adressent très souvent des gammopathies aux médecins spécialistes et se réfèrent à eux pour la réalisation de ses examens.

Ils ont répondu pour 65 % d'entre eux qu'ils souhaitaient que ces examens soient réalisés en consultation spécialisée.

On ne retrouve pas une différence de demande de consultations spécialisées en fonction du type d'immunoglobuline concerné ou de l'âge du patient. Cette question permet de mettre en évidence la fréquence très élevée du recours au médecin spécialisé dans la découverte des gammopathies.

Les isotypes IgM, et IgA sont à plus fort risque de progression que l'isotype IgG. (32)

Il est regrettable de ne pas avoir retrouvé une fréquence de recours moins importante, particulièrement en cas de découverte d' IgG. Cela traduisant de mon point de vue une insuffisance de connaissance, et une certaine crainte de prendre en charge ce type de découverte.

Les médecins généralistes souhaitaient que la consultation spécialisée soit accompagnée d'un protocole de suivi pour 67 % d'entre eux, et que la prise en charge soit partagée pour 59% d'entre eux.

II. L'INTERPRETATION DES MEDECINS GENERALISTES POSANT UN RISQUE DE NEGLIGENCE.

Les résultats de l'étude présentaient un taux de non réponse conséquent 21% pour la question sur l'hypergammaglobulinémie, et 40 % pour la question sur l'hypogammaglobulinémie. Cette absence de réponse peut s'expliquer par le fait que notre questionnaire avait ouvert cette possibilité de non réponse, mais aussi par l'incertitude et la difficulté d'interpréter les résultats de l'EPS.

1. L'hypergammaglobulinémie

Les médecins généralistes étaient en totalité d'accord qu'une hypergammaglobulinémie peut être en rapport avec un myélome. Par contre ils n'étaient que soixante-dix pour cent à savoir que cette hypergammaglobulinémie peut être une MGUS. Ce résultat est lié selon moi au terme MGUS par lui-même, qui n'est pas forcément connu chez tous les médecins. Il aurait été souhaitable de poser simplement la question de savoir si ce terme était connu par les médecins.

Une question piège, portant sur la possibilité qu'une hypergammaglobulinémie puissent correspondre à un myélome à chaînes légères non excrétaut, a donné un taux de fausses bonnes réponses de cinquante pour cent, ce qui pose l'hypothèse d'une confusion entre la différence de lecture des chaînes légères et des chaînes lourdes par le médecin généraliste.

Les autres pathologies, en dehors du myélome et de la maladie de Waldenström pour lesquelles une hypergammaglobulinémie peut être rencontrée, ne sont pas forcément connues, et posent la question d'un risque de négligence médicale suite à cet examen.

Néanmoins, l'examen clinique réalisé par les médecins était suivi par la recherche d'adénopathie et d'une hépatosplénomégalie. Cette attention portée à l'examen clinique contribue à la recherche d'un éventuel désordre lymphoprolifératif sous-jacent.

2. L'hypogammaglobulinémie.

Les médecins avaient connaissance à 74% qu'une hypogammaglobulinémie peut être une expression variable lors d'une virose ou infection bactérienne, et à 52% qu'elle peut être un effet iatrogène des immunosupresseurs, chimiothérapie ou radiothérapie.

Il y a donc une connaissance importante pour une expression qu'une hypogammaglobulinémie est un résultat sans gravité, alors qu'elle peut témoigner de troubles lymphoprolifératifs, ou d'un myélome à chaînes légères.

Le faible taux de réponse (37%) de la connaissance qu'un myélome peut s'exprimer au travers d'une hypogammaglobulinémie peut entraîner un risque de non diagnostic pour le patient.

Il aurait été nécessaire de poser la question si l'hypogammaglobulinémie était suivie d'examens ou d'un avis spécialisé pour préciser ce risque de non diagnostic.

La présence d'une hypogammaglobulinémie peut être liée à une répression de la synthèse des immunoglobulines, avec une protéinurie de Bence-Jones très importante.

Il est donc nécessaire de contrôler le bilan urinaire, avec la réalisation d'une protéinurie des 24H, et si nécessaire d'associer la réalisation d'une recherche de chaînes légères monoclonales.

III. LE SUIVI DES MGUS PAR LES MEDECINS GENERALISTES

La MGUS est fréquente dans la population générale, cette pathologie nécessite de réaliser un interrogatoire et un examen clinique complet portant sur les symptômes pouvant évoquer un myélome (douleurs osseuses, plasmocytome, infections à répétition, neuropathie, syndrome d'hyperviscosité sanguine, hypercalcémie, syndrome tumoral). Il faudra porter une attention particulière sur le bilan biologique, en réalisant une numération de formule sanguine, vérifier la fonction rénale avec urée et créatinémie, calcémie, électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation. Il faudra réaliser une protéinurie des 24 H, en cas de protéinurie une électrophorèse avec immunofixation urinaire est indiquée.

L'IMWG a défini des groupes de risques avec des prises en charge différentes selon le groupe défini. (30)

Taux faible : Taux de protéines <15g/L traduisant une MGUS probable, isotype IgG et ratio chaînes légères libres sériques normales.

Le suivi sera la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques de contrôle à 6 mois, puis examens tous les 2 ans ou si apparition de symptômes.

Il faudra surveiller également les critères du CRAB :

- élévation du Calcium >10,5mg/dl
- Insuffisance Rénale créatinémie > 2mg/dl
- Anémie Hb<10g/dl
- Lésions osseuses ou problèmes osseux.

En cas de présence de CRAB, il faudra réaliser une biopsie de la moelle osseuse.

Taux Intermédiaire (un à deux facteurs anormaux) et taux élevé (trois facteurs anormaux sur les 3 facteurs suivants (protéine monoclonale >15g/l mais <30g/l, ratio chaînes légères libres sériques $\leq 0,125$ ou ≥ 8 , ou isotype non IgG).

Lors du diagnostic une biopsie de moelle osseuse sera nécessaire. En cas d'IgM un scanner abdominal sera à réaliser à la recherche de ganglion rétropéritonéal.

Si les résultats sont satisfaisants, une électrophorèse des protéines et NFS de contrôle six mois après, puis examens tous les ans.

Groupe (risque progression) Pour les MGUS	Facteurs de risque	Risque absolu de progression sur 20 ans.
Risque faible	Protéine monoclonale <15g/L, Ratio Chaînes légères libres normal, Isotype IgG	2%
Risque intermédiaire faible	1 facteur anormal	10%
Risque intermédiaire élevé	2 facteurs anormaux	18%
Risque élevé	3 facteurs anormaux	27%

Les médecins généralistes étaient 72 % à réaliser cette EPS dans le cadre de la surveillance ce qui pose la possibilité d'une méconnaissance de la transformation d'une MGUS en cancer hématologique.

Les paramètres du CRAB étaient suivis. Il faut dire que le médecin généraliste dans sa pratique est amené à suivre de nombreux critères biologiques chez ses patients dans le cadre de leur suivi poly pathologique.

Le seuil biologique retenu par les médecins généralistes est variable, et cette grande variation indique l'absence de connaissance de référentiel pour l'interprétation.

Les médecins généralistes sont d'accord pour affirmer que le taux est le risque prédictif de progression le plus important. (11) Le risque de progression était de 49% à 20 ans pour un taux de 25g/L, en comparaison d'un risque de progression de 14% à 20 ans pour un taux <5g/L.

Une étude rétrospective portant sur les patients du CHRU de Lille avait étudié une population de 190 patients adressés pour diagnostic ou suivi d'une MGUS. Chez 9,5% des patients, cette MGUS a évolué vers une hémopathie maligne (myélome multiple ou maladie de Waldenström). En précisant certains paramètres pronostiques simples tel qu'un pic monoclonal inférieur à 15g/L, et une MGUS d'isotype IgG, l'adressage au spécialiste pourrait être secondaire à un signe péjoratif au diagnostic, à une évolution défavorable biologique (élévation du pic, de la protéinurie, ou apparition d'un élément du CRAB) ou à des symptômes évocateurs d'un myélome, d'une lymphoprolifération B, ou d'une amylose.

IV. DES MEDECINS GENERALISTES FAVORABLES A LA FORMATION.

Les médecins généralistes sont favorables à la formation, quel que soit leur âge ou leur expérience.

Aucune différence de résultats entre le groupe de médecins généralistes suivant des formations continues et celui n'en suivant pas, n'a été trouvé. Cela soulève l'hypothèse que cette pathologie est non suffisamment proposée en formation continue.

Une étude en 2013, proposait un arbre décisionnel sur la prise en charge diagnostique d'une gammopathie monoclonale. Le critère de jugement étudié était le recours à un avis spécialisé pour l'établissement du diagnostic de MGUS.

Les patients ne devant pas bénéficier d'un avis spécialisé devaient avoir moins de 65 ans, être asymptomatiques de douleur osseuse, d'altération de leur état général, et de syndrome tumoral (adénopathie, hépatomégalie, splénomégalie), avec un bilan biologique avec une gammopathie monoclonale d'isotype IgG et inférieur à 15g/l, et un rapport de chaînes légères libres, une NFS, une calcémie, et une créatinémie normale.

Cette étude a mis en évidence que malgré la distribution d'un algorithme les médecins généralistes préfèrent demander un avis spécialisé. (33).

Il est vrai que l'exercice de la médecine est caractérisé par une accumulation constante de nouvelles données, avec des prises en charge qui se modifient dans le temps. L'utilisation des recommandations et algorithmes sont des outils mais ils ne peuvent être utilisés avec confiance, que lorsque que l'on en comprend la réalisation.

Il est nécessaire d'apporter au médecin généraliste l'information sur l'interprétation des résultats d'une électrophorèse des protéines. Le médecin biologiste a une grande place dans cette interprétation, et il peut suggérer des examens complémentaires si besoin.

Le suivi des MGUS à faible risque peut être réalisé en médecine générale, mais il ne peut être réalisé qu'avec confiance, et en ayant connaissance des facteurs de risques indiquant une évolution ce qui n'a pas été mis en évidence dans cette étude.

Les médecins généralistes sont demandeurs d'une formation, et d'apprentissage, et ils ne pourront suivre les outils que sont les algorithmes qu'en ayant une meilleure connaissance des gammopathies.

V. LIMITES DE MON ETUDE

Il existe un biais de sélection, car mon étude ne porte que sur le médecin généraliste axonais, et donc l'observation des pratiques est limitée à ce territoire et à sa démographie médicale.

Il n'existe pas de référentiel sur le dépistage des gammopathies, ne permettant pas de valider si ce dépistage est actuellement justifié.

Il existe un biais de confusion dans mon étude avec le terme de MGUS, certains médecins généralistes ne sont pas familiers avec ce terme. Ils utilisent le terme français GMSI (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) ou de dysglobulinémie.

Il existe également une faiblesse dans les résultats sur la question portant sur l'hypogammaglobulinémie, avec peu de répondants. Une différence avait été observée entre le groupe suivant une formation et celui n'en suivant pas, mais le taux de réponse est trop faible pour accepter une quelconque hypothèse.

CONCLUSION

Le médecin généraliste est favorable au dépistage des gammopathies dans la population. Il souhaite que ce travail soit partagé avec un médecin spécialiste, et être guidé dans la prise en charge du suivi du patient.

Le dépistage est réalisé dans les principaux aspects cliniques du myélome, mais plus rarement dans les situations d'exploration d'autres affections, ou aspects moins évocateurs.

L'interprétation des résultats est difficile pour le médecin généraliste, malgré la possibilité de se référer à des algorithmes décisionnels, il se trouve donc confronté à demander un avis spécialisé.

Les médecins généralistes sont d'accord pour surveiller le taux de protéine monoclonale dans le cadre du suivi d'une MGUS, mais ne connaissent pas de valeur référence justifiant un avis spécialisé, ni le risque plus élevé en fonction de l'isotype d'immunoglobuline monoclonale.

Devant la découverte de MGUS, de plus en plus fréquente dans la population générale, il est nécessaire d'améliorer la formation continue des médecins généralistes, afin qu'ils bénéficient d'une meilleure qualité d'interprétation des examens, et qu'ils puissent effectuer le suivi des MGUS.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997, Vol. 11, 71-87.
2. **Casini R.** Les gammopathies monoclonales en médecine ambulatoire : étude prospective de 300 électrophoreses des protéines demandées de façon systématique par des omnipraticiens des alpes-maritimes chez des patients de plus de 60 ans. *Thèse Nice.* 1992.
3. **Kyle RA, Durie BG, Rajkumar DV, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management Leukemia.* 2010, 24 : 1121-1127.
4. **Waldenström J.** Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia - a new syndrome ? *Acta Med Scand.* 1944, 117 216-247.
5. —. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect.* 56, 1960, 211-31.
6. **Kyle RA.** Monoclonal Gammopathy of undertermined significance : natural history in 241 cases. *Am Med.* 1978, 64 : 814-26.
7. Microbiologybook.org. *Microbiologie et immunologie On line.* [Online] [Cited: 04 04, 2016.] <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter4.htm>.
8. **Sève P.** Immunoglobuline monoclonale. [Online] 2012. [Cited: 04 2016, 01.] http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320402911116.
9. **Touzeau P, Moreau P.** Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *EMC - Hématologie.* Elsevier, 2012, [Article 13-014-F-10].
10. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.** Prevalence of monoclonal gammopathy of undertermined significance. *N Engl J Med.* 2006, Vol. 354, 1362-1369.
11. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.** A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undertermined significance. *New Eng J Med.* 2002, Vol. 346, 564-569.
12. **International Myeloma Working Group.** Criteria for the clasification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J haematol.* 121, 2003, 749-57, pp. 121: 749-57.
13. **Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK.** Advances in the Diagnosis, Classification, Risk Stratification, and Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Implications for Recategorizing Disease Entities in the Presence of Evolving Scientific Evidence. *Mayo Clin Proc.* 2010 Oct, Vol. 85(10), 945-948.
14. **Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, et al.** Fracture risk in gammopathy of undertermined significance. *Journal of bone and Mineral research.* 2004, Vol. 19, 25-30.
15. **Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, et al.** Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undertermined significance and multiple myeloma: a population based study. *Blood.* 2010, Vol. 115 (24), 4991-4998.
16. **Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ.** Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology.* 1991, Vol. 31, 1480-1483.
17. **Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al.** Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N engl J Med.* 2007, Vol. 356, 2582-90.
18. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J et al.** International Myéloma Working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology.* 2014, Vol. 15, E538-48.
19. **Leug N, Bridoux F, Hutchison CA, et al.** Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) : when MGUS is no longer undertermined or insignificant. *Blood.* 2012, Vol.

120(22), 4292-5.

20. **B, Royer.** Prise en charge du myélome multiple. *La revue du praticien médecine générale.* 2012, 26, p. 779.

21. **Guièze R, Moreau AS, Dupire S, et al.** Leucémie à plasmocytes. *Hématologie.* 2005, 11(3):217-225.

22. **Mathieu O, de Bazelaire C, Uzunhan Y.,** Myélome et plasmocytome : aspects radiologiques des localisations extra-osseuses. . *SFRNET.* [Online] [Cited: Juillet 28, 2016.] <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2005/1/d5cc3b4c-64be-40b1-b1da-f95864b86e0b.pdf>.

23. **S, Choquet.** *Réussir l'ECN Hématologie.* s.l. : ellipses, 2006.

24. **C, Brousse.** Anomalies de l'électrophorèse des protéines du sang. *Elsevier Masson SAS.* 2008.

25. **Haute autorité de santé.** Dosage sérique des chaînes légères. [Online] 2006. [Cited: 06 01, 2016.] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522669..

26. **Labruyere A, Partouche H.** Elaboration et validation d'un référentiel de prescription et de décision en cas de pic monoclonal. *Exercer.* 2011, Vol. 97, 68-74.

27. **Haute autorité de santé.** Tumeur maligne, affection maligne du tissu, lymphatique ou hématopoïétique : Myélome Multiple. [Online] Décembre 2010. [Cited: 06 2016, 01.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf.

28. **Katzmann JA.** Screening panels for monoclonal gammopathies : time to change. *Clin Biochem Rev.* 2009, 30 : 105-111.

29. **Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al.** Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem.* 2009, 94 : 1714-1720.

30. **Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma : IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010, 24 : 1121-1127.

31. **IMWG.** IMWG Guidelines on Imaging Techniques in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Myeloma. [Online] Mars 2010. [Cited: 07 05, 2016.] <http://imwg.myeloma.org/imwg-guidelines-on-imaging-techniques-in-the-diagnosis-and-monitoring-of-multiple-myeloma/>.

32. **Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, et al.** Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undertermined significance. *Br J Haematol.* 1992, Vol. 81, 391-394.

33. **Lefebvre O.** Prise en charge d'une découverte d'une gammopathie monoclonale en ville par le médecin généraliste. *Thèse Paris VI.* 2013.

34. **Biomnis.** Chaînes légères libres d'immunoglobulines. [Online] [Cited: 07 07, 2016.] http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/CHAINES_LEGERES_LIBRES.pdf.

35. **Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undertermined significance (MGUS) and Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma : IMWG consensus perspective risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *leukemia.* 2010, Vol. 24(6), 1121-7.

ANNEXE I

Observation des pratiques des médecins généralistes axonais dans le dépistage des gammopathies. A.PENET D.LINE

Population :

Vous êtes : homme femme

Vous avez : entre 25 et 34 ans entre 35 et 44 ans
 entre 45 et 54 ans plus de 55 ans

Vous exercez en milieu : rural semi-rural urbain

Vous exercez : seul
 en cabinet de groupe
 activité mixte / hospitalière
 maison médicale (avec divers professionnels médicaux/paramédicaux)
 remplacements

Vous exercez depuis combien de temps ? :

moins de 5 ans entre 5 ans et 15 ans plus de 15 ans

Vous encadrez : un externe un interne en stage praticien
 un interne en stage SASPAS personne

Suivez vous actuellement une FMC / Groupe de pairs ? Oui Non

Dépistage :

2. Pensez-vous que l'EPS (électrophorèse des protéines sériques) est un examen ayant sa place en médecine générale ?

Pas du tout d'accord Pas d'accord D'accord Tout à fait d'accord

3. Dans votre patientèle de plus de 65 ans quel pourcentage a reçu cet examen au cours des 5 dernières années ?

0-25% 25-50% 50%-75% 75-100%

4. Pensez-vous qu'il soit nécessaire de réaliser un dépistage précoce d'une gammopathie monoclonale ?

Pas du tout d'accord Pas d'accord D'accord Tout à fait d'accord

5. Dans quelles situations demandez-vous une EPS ? (réponses multiples)

- Anomalie de l'hémogramme sans cause évidente.
- Fracture pathologique
- Hypercalcémie
- Douleurs osseuses non traumatiques.
- Protéinurie > 0,5g/L
- Hyperprotéinémie
- adénopathies
- splénomégalie
- Vs élevée et CRP normale
- Cataracte
- infections à répétition
- Anémie
- Polyneuropathie périphérique non expliquée.
- insuffisance rénale récente hors obstacle
- purpura vasculaire
- signes d'hépatopathie
- polyarthrite non expliqué.
- Syndrome de malabsorption
- Autres

6. En cas de découverte d'une gammopathie à l'EPS, réalisez-vous :(réponses multiples)

- Immunofixation si celle-ci n'est pas réalisé par le biologiste.
- NFS, VS
- LDH, Béta2 microglobuline
- Créatinémie
- Calcémie
- Albuminémie
- Protéinurie des 24 H pour recherche des chaînes légères
- Eléctrophorèse des protéines urinaires
- Dosage pondéral des Immunoglobulines
- Radiographies du squelette complet
- Scanner abdominal (si IGM)
- IRM osseux corps entier
-
- Autres

7. Est-ce que vous complétez votre examen clinique par :(réponses multiples)

- Rechercher d'adénopathie
- Recherche des lésions osseuses
- Recherched'hépatosplénomégalie
- Autres

8. En cas d'anomalie, envoyez-vous à un interniste, ou hématologue ? Sur quels critères

- | Age < 65 ans | Age > 65 ans | IgM IgA | IgG |
|---|---|---|---|
| <input type="radio"/> jamais | <input type="radio"/> jamais | <input type="radio"/> jamais | <input type="radio"/> jamais |
| <input type="radio"/> rarement | <input type="radio"/> rarement | <input type="radio"/> rarement | <input type="radio"/> rarement |
| <input type="radio"/> de temps en temps | <input type="radio"/> de temps en temps | <input type="radio"/> de temps en temps | <input type="radio"/> de temps en temps |
| <input type="radio"/> souvent | <input type="radio"/> souvent | <input type="radio"/> souvent | <input type="radio"/> souvent |
| <input type="radio"/> toujours | <input type="radio"/> toujours | <input type="radio"/> toujours | <input type="radio"/> toujours |

9. Qu'attendez-vous de la consultation spécialisée ?

- Poursuite des examens non réalisables en médecine générale
- Conseils sur la conduite à tenir, protocole de suivi
- Prise en charge totale des gammopathies
- prise en charge partagée

Interprétations :

10. Avez-vous connaissance que l'hypergammaglobulinémie ou pic en gamma-globuline peut correspondre à :(réponses multiples)

- Je ne souhaite pas répondre à cette question.*
- MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined signifiante) ou gammopathie monoclonale bénigne
- leucémie lymphoïde chronique
- Myélome
- Maladie de Waldenström
- Amylose primitive
- plasmocytome solitaire
- Lymphome malin non hodgkinien
- Tumeur solide
- Un myélome à chaîne légères non excrétants

11. Avez-vous connaissance que l'hypogammaglobulinémie peut correspondre à :(réponses multiples)

- Je ne souhaite pas répondre à cette question.*
- Une donnée physiologique liée à l'enfance. Myélomes à chaînes légères non excrétants.
- Un effet iatrogénique des immunosupresseurs, chimiothérapie, radiothérapie.
- Leucémies Lymphoïdes chroniques
- Lymphome
- syndrome néphrotique
- déficit en IGA
- expression variable lors d'une virose, ou infection bactérienne

Suivi des gammopathies :

12. Surveillez-vous les paramètres suivants lors d'une gammopathie monoclonale ?(réponses multiples)

- calcémie Insuffisance rénale
- Hémoglobine Lésions osseuses.
- EPS EPU

13. Lors de la lecture de l'EPS dans le cadre d'une MGUS, l'importance est la lecture du taux de protéine monoclonale.

- Pas du tout d'accord Pas d'accord D'accord Tout à fait d'accord

14. Quel seuil biologique de risque reprenez-vous avant de l'adresser pour avis spécialisé?

- < 1g/l > 10g/l >15g/l >20 g/l >30g/l

Formation : Souhaiteriez-vous avoir des formations sur le dépistage et le suivi des gammopathies ?

- Oui Non

Summary:

Introduction : Medical practitioners are in the frontline to detect monoclonal gammopathy in their patients. The condition frequently increases with increasing life expectancy and increased request of electrophoresis of proteins. In the absence of systematic mass screening, the aim of this study is to find out the activities of medical practitioners in diagnosing monoclonal gammopathy.

Equipements and method : We observed 46 medical practitioners from Axonais in their screening practices, their interpretation and monitoring of gammopathy, by means of a questionnaire.

Results : It favours medical practitioners in general to detect gammopathies and propose the implementation of a serum protein electrophoresis in the most common conditions of gammopathy. The interpretation of electrophoresis presents a risk of not diagnosing a non-secreting myeloma. Monitoring of MGUS is part of a decision shared with a specialist.

The risk factors for the progression of MGUS are not known to medical practitioners.

Conclusion : Medical practitioner participates in detecting monoclonal gammopathy in the community but it is only necessary for him to improve his knowledge if he wishes to participate in tracking MGUS, and that he can make a better interpretation of electrophoresis. Medical practitioners anticipate a continuous training on the topic and it is only through the help of this training that they can proffer a reliable specialist.

RESUME

AUTEUR : Nom : PENET

Prénom : Adrien

Date de Soutenance : 08/09/2016

Titre de la Thèse : Observation du dépistage et du suivi des gammopathies monoclonales chez les médecins généralistes. Enquête de pratiques auprès de 46 médecins généralistes Axonais.

Observation of screening and monitoring of monoclonal gammopathy among GPs. Survey of practices with 46 GPs Axonais.

Thèse - Médecine – Amiens 2016

Cadre de classement : Thèse de Médecine Générale

Mots-clés : MGUS, médecine générale, hématologue, myélome multiple

Introduction : Les médecins généralistes sont en première ligne pour dépister les gammopathies monoclonales chez leurs patients. Cette pathologie est de plus en plus fréquente avec l'augmentation de l'espérance de vie et une augmentation des prescriptions d'électrophorèse des protéines. Devant l'absence de dépistage organisé systématique, le but de cette étude est d'observer les pratiques des médecins généralistes dans le dépistage des gammopathies monoclonales.

Matériel et méthode : Nous avons observé 46 médecins généralistes Axonais dans leurs pratiques de dépistage, d'interprétation et de surveillance des gammopathies, par la remise d'un questionnaire.

Résultats : Les médecins généralistes sont favorables au dépistage des gammopathies en médecine générale, et proposent la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques dans les conditions révélatrices les plus fréquentes d'une gammopathie. L'interprétation des électrophorèses présente un risque de non diagnostic d'un myélome non sécrétant. Le suivi des MGUS s'inscrit dans une demande de décision partagée avec un médecin spécialiste.

Les facteurs de risques de progression des MGUS ne sont pas connus des médecins généralistes.

Conclusion : Le médecin généraliste participe au dépistage des gammopathies monoclonales dans la population, seulement il est nécessaire qu'il améliore ses connaissances s'il souhaite participer au suivi des MGUS, et qu'il possède une meilleure qualité d'interprétation des électrophorèses. Le médecin généraliste souhaite une formation continue sur cette thématique, et c'est seulement grâce à cette formation qu'il pourra avoir recours à bon escient à une consultation spécialisée.

Pr Loïc GARCON

Dr Dominique LINE

Adrien PENET

Président du Jury

Directeur de thèse