



HAL
open science

Prescription d'une électrophorèse des protéines sériques : à propos de 295 examens réalisés en laboratoire de biologie médicale de ville

Marie Minville

► **To cite this version:**

Marie Minville. Prescription d'une électrophorèse des protéines sériques : à propos de 295 examens réalisés en laboratoire de biologie médicale de ville. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01969620

HAL Id: dumas-01969620

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01969620>

Submitted on 4 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse n° 167

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le 8 novembre 2018

Par Marie MINVILLE
Née le 28 décembre 1983 à Pau

Prescription d'une électrophorèse des protéines sériques :
A propos de 295 examens réalisés en laboratoire de biologie médicale
de ville.

Directeur de thèse : Dr Sophie Dimicoli-Salazar

Membres du Jury :

Pr Patrick Mercié Président
Pr Philippe Castéra Rapporteur
Pr Gérald Marit Juge
Dr Olivier Lacrampe Juge
Dr Sophie Dimicoli-Salazar Directeur

Remerciements

A monsieur le Professeur Patrick Mercié,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, quelques années après avoir contribué à ma formation en tant qu'interne dans votre service. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde estime.

A monsieur le Professeur Philippe Castéra,

Nous vous remercions d'avoir accepté de réaliser le rapport de cette thèse et de siéger au sein du jury. Je vous en remercie et vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A monsieur le Professeur émérite Gérard Marit,

Nous vous remercions pour votre regard et vos conseils dès le début de notre réflexion et recherche d'un sujet. Merci d'avoir accepté d'être juge de ce travail, veuillez trouver ici l'expression de notre admiration.

A monsieur le Docteur Olivier Lacrampe,

Tous mes remerciements pour avoir accepté de juger ce travail avec ton regard de biologiste.

A madame le Dr Sophie Dimicoli,

Je te remercie d'avoir dirigé ce travail avec tant de disponibilité et d'enthousiasme. Travailler avec toi fût un plaisir, merci de ta confiance.

Aux personnes indispensables à la réalisation de cette thèse :

Sophie, merci à nouveau pour ton implication dans ce travail. Ces 3 années auront été ponctuées d'évènements de vie qui nous auront permis de nous rapprocher personnellement. Un grand merci également à ton père pour sa relecture attentive et experte, à German et Diego de m'avoir accueilli dans votre foyer pour des séances de travail.

A Coline, pour ces « journées thèses » rendues agréables par nos tentatives culinaires et nos papotages !

Aux différents médecins, biologistes et prescripteurs, qui m'ont permis de collecter ces données.

A ma famille :

A mes parents pour leur soutien et leur amour toutes ces années. Votre bienveillance et votre générosité m'ont mené ici, j'espère suivre vos pas.

A Hélène ma sœur adorée, jamais très loin de moi malgré nos prises de bec.

A Anne et Gilles qui m'ont accueilli chaleureusement il y a quelques années. Merci pour votre soutien notamment lors de la rédaction de cette thèse, qui devrait être la dernière de la série... avant que la génération suivante ne s'y mette ? A Caroline, Haby, Vanessa, Raphael, Mathis et Luce pour tous ces moments de joie et de rire en famille.

A mes amis :

A Axelle et Béné pour votre soutien de longue date et votre présence ces dernières années.

A Irène et Maylis, toujours présentes, des bancs de la fac aux restos entre copines...

Aux copains rencontrés pendant mes études qui ont embelli et égayé ces années :

François, Naïma, Johann, Nico et tous les autres basco-béarnais sans qui ces premières années bordelaises auraient été nettement moins joyeuses, Gaëlle, Wally, Thomas, Thibaud pour ces années d'externat studieuses mais pas que...

Aux amis et soutiens rencontrés pendant l'internat à travers l'Aquitaine : Aurore, Clotilde, Tanguy, Jean, Matthieu, Elodie, Virginie, Charlie...

Enfin, merci à tous ceux qui entourent notre famille ces dernières années : PA et Stéphanie, Alex et JF, Caroline, Fanny, Boris et Adam, Odile, Stan et Prune, Antoine et Maylis, Laurent, Claire et Gildas, JP, Olivier et Aurore, Hubert et Magali, Monique et Eberhard, Dany, Amélie...

A toutes les personnes croisées lors de mon cursus m'ayant confortée dans mon choix pour la médecine et plus particulièrement la médecine générale : médecins, internes, paramédicaux, patients...

A mes amours :

A Arnaud, merci pour ton soutien dans ce long processus ainsi que pour tes talents de relecture et de traduction. Merci pour tout l'amour et la bonne humeur que tu nous apportes au quotidien,

A Sophia, Thomas et Jean, mes rayons de soleil,

Je vous aime fort.

Table des matières

Index des tableaux.....	10
Index des illustrations	10
Liste des acronymes et abréviations	11
PREAMBULE.....	13
INTRODUCTION.....	14
1. L'électrophorèse des protéines sériques.....	14
1.1. Historique	14
1.2. Techniques.....	14
1.2.1. Electrophorèse en gel d'agarose.....	15
1.2.2. Electrophorèse capillaire	15
1.3. L'électrophorèse en laboratoire de biologie médicale en pratique.....	16
1.3.1. Prélèvement	16
1.3.2. Résultat rendu par le laboratoire au prescripteur.....	16
2. Description des anomalies des différentes fractions protéiques.....	19
2.1. Albumine	19
2.1.1. Bisalbuminémie.....	19
2.1.2. Hyperalbuminémie	20
2.1.3. Hypoalbuminémie	20
2.1.4. Analbuminémie	20
2.2. α 1-globulines.....	20
2.3. α 2-globulines.....	21
2.4. β 1-globulines.....	22
2.5. β 2-globulines.....	22
2.6. Gammaglobulines.....	23
2.6.1. Hypogammaglobulinémie	23
2.6.2. Hypergammaglobulinémie polyclonale.....	24
2.6.3. Immunoglobuline monoclonale.....	24
3. Pathologies diagnostiquées par l'électrophorèse des protéines sériques.....	25
3.1. Hypogammaglobulinémies.....	26
3.1.1. Hypogammaglobulinémies constitutionnelles.....	26
3.1.2. Autres hypogammaglobulinémies.....	27
3.2. Gammopathies monoclonales.....	28
3.2.1. Epidémiologie	28
3.2.2. Circonstances de découverte	29

3.2.3.	Immunoglobuline monoclonale associée à une hémopathie maligne.....	30
3.2.3.1.	Myélome multiple (MM).....	30
3.2.3.2.	Maladie de Waldenström.....	33
3.2.3.3.	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	34
3.2.3.4.	Lymphomes non hodgkiniens	35
3.2.4.	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)	37
3.2.5.	Gammopathie monoclonales secondaires.....	38
3.3.	Récapitulatif des arguments cliniques ou biologiques pouvant motiver une prescription d'EPS	39
QUESTION DE RECHERCHE ET OBJECTIFS.....		41
METHODE		42
1.	Type d'étude	42
2.	Recrutement	42
3.	Recueil des données	43
3.1.	Elaboration du questionnaire	43
3.2.	Mode de recueil	44
3.3.	Analyse et traitement des données	44
3.4.	Mesures éthiques et réglementaires.....	45
RESULTATS		46
1.	Recueil de données : Diagramme de flux	46
2.	Description des populations	47
2.1.	Population des prescripteurs.....	47
2.1.1.	Nombre d'EPS par spécialité.....	47
2.1.2.	Population des 160 prescripteurs.....	48
2.1.2.1.	Spécialités.....	48
2.1.2.2.	Sexe et Lieu d'exercice	49
2.2.	Population des patients	50
2.2.1.	Pyramide des âges	50
2.2.2.	Principaux antécédents	50
3.	Résultat principal : description des motifs de prescription	52
3.1.	Arguments clinico-biologiques	53
3.1.1.	Asthénie.....	55
3.1.2.	Amaigrissement.....	56
3.1.3.	Douleurs articulaires	56
3.1.4.	Syndrome inflammatoire biologique	57
3.2.	Bilan systématique.....	58

3.3.	Examen prescrit dans le cadre de la découverte ou du suivi d'une pathologie	59
3.4.	Raison inconnue	59
4.	Résultats secondaires : analyses des résultats des 295 EPS	61
4.1.	Résultats rendus par le laboratoire.....	61
4.2.	Electrophorèses retrouvant un (ou deux) pic(s) (n = 31).....	62
4.2.1.	Suivi d'une hémopathie	62
4.2.2.	Découverte d'un pic	63
4.3.	Hypogammaglobulinémie (n = 34)	64
4.3.1.	Suivi d'une hypogammaglobulinémie (n = 10).....	64
4.3.2.	Découverte d'une hypogammaglobulinémie (n = 24).....	64
4.4.	Diagnostic de pathologies autres lors de la réalisation de ce bilan.....	66
1.	Principaux résultats de l'étude	67
1.1.	Objectif principal : le motif de prescription	67
	Recommandations HAS	67
	Cas particulier de l'asthénie	71
	Autres résultats à souligner	72
	Comparaison aux travaux antérieurs	72
1.2.	Objectifs secondaires.....	73
1.3.	Autres résultats	74
	Population des prescripteurs.....	74
	Population des patients.....	74
	Diagnostic de pathologies autres lors de la réalisation de ce bilan.....	75
2.	Forces de l'étude	75
	Méthodologie et choix de population.....	75
	Taille de la population.....	75
	Questionnaire spécifique à un patient.....	76
3.	Limites de l'étude	76
	Population des prescripteurs.....	76
	Taille de la population	76
	Choix de la population	76
	Questionnaire.....	77
	Résultats secondaires.....	77
	CONCLUSION	78
	BIBLIOGRAPHIE	79
	ANNEXES	82
A-	Questionnaire adressé au prescripteur	82

B-	Détail des résultats de la catégorie « anomalies cliniques ou biologiques »	84
C-	Fiche mémo HAS	86
	SERMENT D'HIPPOCRATE	89
	RESUME.....	90

Index des tableaux

Tableau I : Valeurs physiologiques d'une EPS capillaire pour une valeur moyenne de protides totaux à 70g/L.	17
Tableau II : Description de la population des prescripteurs (n=160).	49
Tableau III : Antécédents des patients (n = 295).	51
Tableau IV : Recensement des signes cliniques ou anomalies biologiques ayant fait l'objet d'une prescription (n = 179).	54
Tableau V : Lien entre Asthénie et autres signes clinico-biologiques (n = 104).	55
Tableau VI : Lien entre amaigrissement et autres signes clinico-biologiques (n = 46).	56
Tableau VII : : Lien entre douleurs articulaires et autres signes clinico-biologiques (n = 43).	57
Tableau VIII : Lien entre syndrome inflammatoire et autres anomalies clinico-biologiques (n = 40).	57
Tableau IX : Bilan systématique : Catégorie de patient et rythme de suivi décidés pour chaque prescripteur.	58
Tableau X : Prescription au sein du suivi/diagnostic d'une pathologie autre (n = 71).	59
Tableau XI : Description de la population de patients présentant un pic connu (n = 22).	62
Tableau XII : Conditions de prescription chez les patients ayant une découverte de pic (n = 9).	63
Tableau XIII : Population des patients suivis pour une hypogammaglobulinémie (n = 10).	64
Tableau XIV : Découverte d'une hypogammaglobulinémie : Recensements des anomalies cliniques et/ou biologiques évoquées (n = 24).	65
Tableau XV : Comparaison des motifs cliniques ou biologiques de notre étude à ceux de l'HAS.	69

Index des illustrations

Figure 1: Profil électrophorétique normal	16
Figure 2: Exemple d'électrophorèse des protéines sériques normal adressé au prescripteur.....	18
Figure 3 : Diagramme de flux	46
Figure 4 : Répartition des spécialités sur l'ensemble des 295 EPS.....	47
Figure 5 : Répartition des spécialités sur l'ensemble des 160 prescripteurs.	48
Figure 6: Courbe de dispersion du nombre de prescriptions par médecin (n= 295 prescriptions).	49
Figure 7 : Pyramide des âges de la population de patients (n = 295).	50
Figure 8: Répartition des catégories de motifs (n = 295).	53
Figure 9 : Courbe de dispersion, Nombre d'EPS prescrites par médecin (n = 14).	58
Figure 10 : Classification des Résultats des électrophorèses (n = 295).	61

Liste des acronymes et abréviations

ALD : Affection de Longue Durée

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATCD : Antécédents

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLL : Chaînes Légères Libres

CMV : Cytomégalovirus

CRAB : Hypercalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses)

CRP : C-reactive protein (= protéine C réactive)

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable

EBV : Epstein Barr Virus

EPS : Electrophorèse des Protéines Sériques

GMSI : Gammopathie monoclonale de Signification Indéterminée (= MGUS)

HAS : Haute Autorité de Santé

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aigüe Myéloblastique

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (= GMSI)

MM : Myélome Multiple

NFS : Numération Formule Sanguine

TDM : Tomodensitométrie

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC ; Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Vitesse de Sédimentation

PREAMBULE

Dès le début de notre collaboration, nous avons choisi de travailler sur un sujet qui pourrait concerner nos deux spécialités : l'hématologie et la médecine générale et très vite nous nous sommes arrêtées sur le thème des gammopathies monoclonales.

Mon expérience personnelle de stages hospitaliers et de médecine générale (stage ou remplacements) m'a amenée à observer des pratiques très différentes selon les médecins. Cette diversité concerne à la fois la quantité (et par conséquent les motifs) de prescriptions d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS), la conduite à tenir devant la découverte d'une anomalie (hypogammaglobulinémie, pic ou autre) que ce soit en termes d'examens complémentaires ou de consultations spécialisées demandées ou de suivi par le médecin généraliste lui-même. La lecture de différents articles concernant les gammopathies monoclonales nous a permis de constater qu'il existe un nombre croissant de découvertes fortuites de pics monoclonaux en raison notamment de l'amélioration des techniques de dépistage et du vieillissement de la population. Or une fois le diagnostic d'hémopathie maligne éliminé, un patient ayant une MGUS nécessite une surveillance, le risque d'évolution maligne étant de 1% par an. La prise en charge de ces patients a des conséquences sociales et médico-économiques importantes.

Récemment, plusieurs médecins français se sont intéressés à ce diagnostic en augmentation constante et plus particulièrement aux moyens nécessaires pour sa prise en charge (1,2) :

- Etablir une stratégie diagnostique au moment de la découverte d'un pic afin d'une part de ne pas faire de bilan exhaustif à tous les patients et d'autre part de ne pas au contraire méconnaître une hémopathie maligne.
- Etablir une stratégie de surveillance adaptée au risque de survenue de néoplasie.
- Limiter le nombre de prescriptions d'EPS principalement chez les patients asymptomatiques en redéfinissant ses motifs de prescription.

C'est à ce dernier aspect que nous nous sommes intéressées en essayant de comprendre pour quelles raisons une électrophorèse des protéines est prescrite en pratique quotidienne. Alors que nous avons réalisé notre étude en 2016, une recommandation de l'HAS portant le titre de « Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale » est sortie en janvier 2017.

Cela nous a permis de comparer nos résultats aux recommandations de prescription.

INTRODUCTION

Après une brève description de l'examen qu'est l'électrophorèse des protéines, nous décrirons les différents résultats qu'elle peut fournir (normalité ou différents résultats anormaux) au prescripteur.

Nous décrirons alors les pathologies pouvant être révélées grâce à la réalisation d'une électrophorèse. Pour chacune de ces pathologies nous essaierons de mettre en relief les symptômes, signes cliniques, biologiques ou anamnestiques pouvant motiver la réalisation de cet examen.

1. L'électrophorèse des protéines sériques

1.1. Historique

Les premières descriptions d'électrophorèses remontent aux années 1930 avec les travaux de A. Tiselius concernant l'électrophorèse en veine liquide (3). Le principe est d'étudier le déplacement des protéines ionisées lorsqu'elles sont soumises à un champ électrique. Au sein du sérum sanguin, il a pu séparer des protéines avec des charges négatives, comme l'albumine, de protéines avec des charges plus positives comme les globulines.

Dans les années 50, il existe une amélioration des techniques avec les descriptions successives de l'électrophorèse sur papier puis sur gel d'amidon, sur acétate de cellulose et sur gel d'agarose (4), permettant ainsi une augmentation de leur application en biologie clinique.

Dans les années 90, se développe l'électrophorèse capillaire automatisée, plus performante et plus adaptée aux laboratoires de biologie clinique car rapide, quantitative et reproductible.

1.2. Techniques

Les deux techniques utilisées en pratique médicale actuellement sont l'électrophorèse sur gel d'agarose et l'électrophorèse capillaire. Un rapport de 2013 de l'ASNLM effectuant un contrôle de qualité des électrophorèses des protéines en laboratoire décrit l'électrophorèse capillaire comme la méthode de choix utilisée de façon prédominante détrônant l'électrophorèse traditionnelle sur gel (5).

Cette étude concernant 951 laboratoires, décrit l'utilisation de l'électrophorèse capillaire dans 66,6% des cas (contre 2,3% en 2003) suivie par l'électrophorèse en gel d'agarose pour 32,5 % des cas (avec amidoschwarz ou avec bleu acide). Ces résultats se sont totalement inversés au cours des dernières années car la même étude décrit pour l'année 2003, l'utilisation d'électrophorèse en gel d'agarose dans 81% des cas.

1.2.1. Electrophorèse en gel d'agarose

L'électrophorèse en gel d'agarose est une méthode de séparation de particules chargées électriquement par migration différentielle sous l'action d'un champ électrique.

Dans un milieu donné, il y a séparation des particules selon leur charge Q . Pour des charges Q identiques, elle s'effectue en fonction de la taille des protéines.

D'un point de vue technique, elle consiste en une succession d'étapes : il faut tout d'abord déposer l'échantillon dans un tampon qui est un gel à $\text{pH} = 8,6$, du côté de la cathode.

L'application d'un courant à 200V pendant 40 minutes dans une chambre thermostatée provoque la migration des protéines.

Ces dernières étant chargées négativement, elles migrent vers la borne (+) ou anode.

Il y a ensuite une étape de fixation et coloration du gel, puis une étape d'intégration ou de détermination du profil électrophorétique par lecture de la coloration des différentes bandes par un spectrophotomètre.

1.2.2. Electrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire est une technique de séparation électrocinétique dans un capillaire de Silice fondue, protégée par une gaine d'Aluminium.

Sa réalisation technique débute par le dépôt de l'échantillon dans un tampon à $\text{pH} = 10$.

L'utilisation d'un courant à 700V provoque une migration contrôlée par un effet thermoélectrique à $35,5^\circ\text{C}$ (évitant la précipitation de certaines cryoglobulines). La séparation des protéines est rapide et avec une très bonne résolution.

La détection est effectuée par un système optique : une lampe au deutérium.

Il existe une forte différence de potentiels électriques (charges positives dans la solution tampon / charges négatives des parois du capillaire) générant un courant d'électro-endosmose important qui entraîne les protéines du côté cathodique.

L'ordre de migration est inversé par rapport à l'électrophorèse sur gel, mais l'intégration informatique permet de conserver l'ordre traditionnel afin d'homogénéiser les résultats (6).

Les avantages de cette technique sont une analyse plus rapide des résultats (1^{er} tracé 10 minutes après, possibilité d'effectuer des séries de 8 tubes en continu) et une excellente résolution et reproductibilité.

1.3.L'électrophorèse en laboratoire de biologie médicale en pratique

1.3.1. Prélèvement

Le prélèvement s'effectue sur un tube sec à partir de sang veineux.

L'électrophorèse s'effectue sur du sérum et non du plasma comprenant du fibrinogène.

1.3.2. Résultat rendu par le laboratoire au prescripteur

Quelle que soit la technique utilisée par le laboratoire, l'aspect visuel rendu est celui présenté en Figure 1 avec 6 fractions : l'albumine, la fraction Alpha 1 (α 1 glycoprotéine acide ou orosomucoïde et α 1 anti-trypsine), la fraction Alpha 2 (Céruleoplasmine, Haptoglobine et α 2-macroglobuline), la fraction Bêta 1 (Hémopexine et Transferrine), la fraction Bêta2 (Complément et IgA) et la fraction Gamma (IgM, IgG, IgD, IgE).

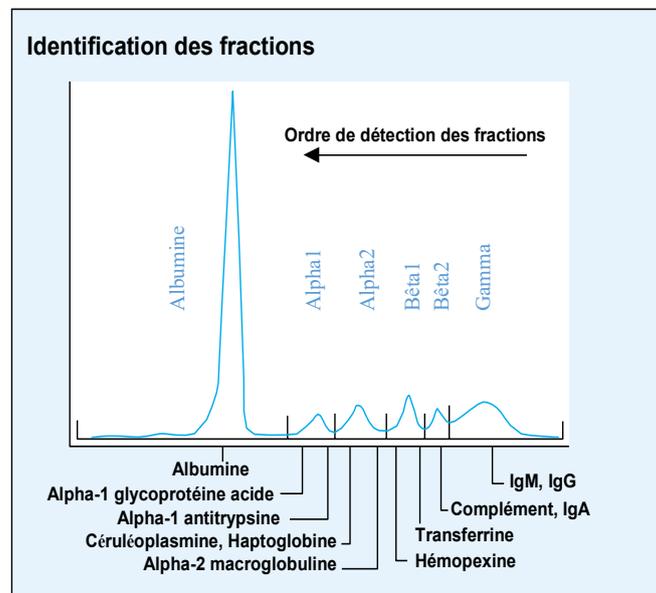


Figure 1: Profil électrophorétique normal

Les normes sont différentes et spécifiques à chaque laboratoire, le Tableau I représente un exemple de valeurs pouvant être considérées comme normales pour un individu ayant 70g/L de protides totaux.

Tableau I : Valeurs physiologiques d'une EPS capillaire pour une valeur moyenne de protides totaux à 70g/L.

PROTEINES		Taux g/L
Protéines totales		60 - 85
Albumine		35 - 50
α 1-globulines	α 1-antitrypsine, orosomucoïde	2 - 4
α 2-globulines	α 2-macroglobulines, haptoglobine, céruléoplasmine	4,9 - 9
β 1-globulines	transferrine, hémopexine	3,2 - 6
β 2-globulines	C3-C4, IgA	1,6 - 6
γ -globulines	IgM, IgG, IgD, IgE	7 - 17

Le laboratoire rend au médecin les résultats de l'électrophorèse prescrite sous la forme suivante :

- Technique utilisée
- Profil électrophorétique représenté par le tracé
- Nombre de protides totaux
- Pourcentage des différentes fractions et valeur absolue.
- Commentaire interprétatif du biologiste
- Normes utilisées par le laboratoire.

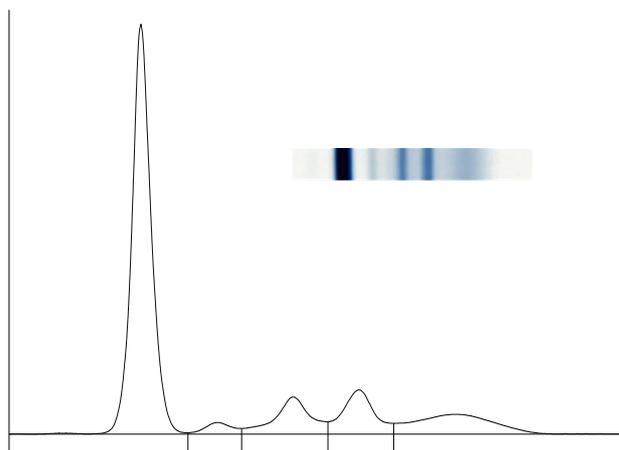
Un exemple d'électrophorèse des protéines sériques tel qu'adressé à son prescripteur est donné en Figure 2.

N° dossier :
Nom, Prénom:
Né(e) le :
Sexe :

Examen du 01/06/2016
N° :
Service :

Electrophorèse des protéines sériques

(technique réalisée sur gel d'agarose - système Hydrasys 2 Scan/Phoresis - SEBIA)



Protéines totales = **66,4** g/l

Rapp. A/G = **1,72**

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	63,3	53,8 - 65,2	42,0	39,0 - 47,2
Alpha 1	2,6	1,1 - 3,7	1,7	0,8 - 2,7
Alpha 2	10,5	8,5 - 14,5	7,0	6,2 - 10,5
Beta	11,0	8,6 - 14,8	7,3	6,2 - 10,7
Gamma	12,6	9,2 - 18,2	8,4	6,7 - 13,2

Commentaire :

Profil quantitatif et qualitatif de l'électrophorèse sans anomalie notable.

Figure 2: Exemple d'électrophorèse des protéines sériques normal adressé au prescripteur.

L'électrophorèse des protéines est un examen de pratique courante qui consiste à séparer les protéines sériques en fonction de leur charge électrique et de leur taille.

Il existe 2 techniques utilisées dans les laboratoires médicaux : l'électrophorèse sur gel d'agarose et l'électrophorèse capillaire.

Quelle que soit la technique utilisée, le résultat rendu au prescripteur comprend :

- Un résultat quantitatif : taux de protides totaux et de chacune des 6 fractions (Albumine, α_1 et 2, β_1 et 2 et γ)
- Un tracé permettant une visualisation qualitative
- Un commentaire interprétatif.

2. Description des anomalies des différentes fractions protéiques

2.1. Albumine

Il s'agit de la principale protéine plasmatique, elle est produite par le foie. Elle a pour fonctions principales un maintien de pression osmotique, un rôle de transporteur (de calcium, d'hormones thyroïdiennes, d'acides gras libres...), un rôle de tampon d'acidité et sert parfois de réserve en acides aminés.

Quatre anomalies la concernant peuvent être décrites lors d'une EPS (6).

2.1.1. Bisalbuminémie

Un dédoublement du pic d'albumine peut être visible directement sur le tracé.

Dans de rares cas, il s'agit d'une mutation héréditaire sans expression pathologique connue à ce jour. Plus fréquemment, il s'agit de bisalbuminémies acquises transitoires induites par un traitement par Bêta-lactamines à fortes doses ou une fistule pancréatique dans le cadre d'une pancréatite chronique.

Il existe des cas de « fausse bisalbuminémie » lors d'hyperlipidémie (pic supplémentaire en technique capillaire), d'hyperbilirubinémie.

2.1.2. Hyperalbuminémie

Cette anomalie peut être retrouvée en cas d'hémoconcentration ou de perfusion récente de plasma ou d'albumine.

2.1.3. Hypoalbuminémie

Plus fréquente, une hypoalbuminémie peut être retrouvée dans les situations suivantes :

- Hémodilution, grossesse
- Insuffisance d'apport (malnutrition) ou défaut de synthèse (insuffisance hépatocellulaire, hépatite)
- Inflammation
- Pertes d'origine urinaire (syndrome néphrotique), digestives (entéropathies exsudatives) ou cutanées (brûlures étendues)
- Hypercatabolisme : hypercorticisme, hyperthyroïdie

2.1.4. Analbuminémie

Il s'agit d'une affection congénitale très rare.

2.2. α 1-globulines

Il s'agit de l' α 1-antitrypsine et de l'orosomucoïde (cette dernière n'étant détectée que par l'électrophorèse capillaire).

L' α 1-antitrypsine fait partie de la famille des serpins (Serin Protéase Inhibitor). Elle est sécrétée par le foie et a une action dans les poumons où elle s'oppose à l'action de l'élastase (elle-même produite en cas d'inflammation). Un déficit en α 1-antitrypsine peut causer des tableaux d'emphysème pulmonaire pan-lobulaires et/ou de cirrhose.

L'orosomucoïde ou α 1-glycoprotéine acide (AGP) est synthétisée principalement dans les hépatocytes. Elle a pour fonction le transport de composés lipophiles basiques ou neutres (médicaments basiques : stéroïdes, inhibiteurs de protéase). Il s'agit également d'une des protéines de l'inflammation (avec la CRP et l'haptoglobine).

La fraction α 1-globulines voit son taux augmenter dans les cas de syndrome inflammatoire biologique, associée à l'élévation de la fraction α 2 et parfois β 2. En cas de chronicité, une hypoalbuminémie s'y associe.

Le taux d' α 1-globulines diminue dans certains cas de dénutrition sévère ou d'insuffisance hépato-cellulaire importante. Plus rarement, il existe un déficit congénital en α 1-antitrypsine qui peut être associé à une atteinte hépatique chez l'enfant ou pulmonaire chez l'adulte.

2.3. α 2-globulines

Cette fraction comprend l' α 2-macroglobuline, l'haptoglobine et la céruléoplasmine.

L' α 2-macroglobuline est une glycoprotéine de l'inflammation synthétisée dans le foie qui joue un rôle de transporteur et d'inhibiteur de protéase (rôle dans la fibrinolyse). Son taux augmente en cas de fibrose hépatique (son dosage est intégré au calcul du Fibrotest).

L'haptoglobine est une glycoprotéine synthétisée par le foie qui se lie à l'hémoglobine lors d'une hémolyse. Il s'agit également d'une protéine de l'inflammation.

La céruléoplasmine ou ferroxidase a une fonction oxydo-réductrice, une fonction de transport (Dont 90% du cuivre sanguin) et est impliquée dans le métabolisme du fer.

Le taux de la fraction α 2- globuline est augmenté dans les situations de fibrose hépatique, de syndrome inflammatoire ou de syndrome néphrotique.

Au contraire, son taux est abaissé en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de fuite protéique ou de dénutrition.

Un dédoublement du pic α peut être observé dans les situations suivantes :

- Prélèvement hémolysé : l'hémoglobine en α 2 avec une fixation haptoglobine-hémoglobine
- Injection de produits de contraste iodés récente
- Variant phénotypique de l'haptoglobine

Des cas de migrations de chaînes légères libres ainsi que d'IgA ont été décrites.

2.4.β1-globulines

Il s'agit principalement de la transferrine.

La transferrine ou sidérophiline est une protéine synthétisée par le foie qui a pour rôle le transport du fer de l'intestin vers le foie et les réticulocytes.

Son taux peut augmenter dans le cadre d'un traitement oestro-progestatif mais surtout lors de carence martiale.

Au contraire, on peut noter une baisse de cette fraction lors d'une surcharge martiale, dans les situations d'insuffisance hépatocellulaire, de fuite protéique digestive ou rénale ou de dénutrition.

2.5.β2-globulines

Cette fraction comprend C3 et C4 du complément ainsi que les Immunoglobulines A.

Elle augmente modérément dans les hypercomplémentémies d'origine inflammatoire ou secondaire à une obstruction biliaire intra ou extra-hépatique.

Elle diminue dans les cas de déficit en C3.

Elle peut également être déformée par la présence d'une immunoglobuline monoclonale (IgA le plus souvent).

- Toute fraction β2 supérieure à β1 devra faire rechercher une gammapathie monoclonale IgG, IgM ou IgA, chaînes légères libres monoclonales ou plus rarement IgD ou IgE.

Il peut également y avoir un aspect de bloc β-γ dû à une augmentation de synthèse des IgA polyclonales le plus souvent dans le cadre d'une cirrhose alcoolique.

Un aspect de dédoublement de la fraction β2 peut être le témoin d'une migration du fibrinogène en tout début de zone γ. En pratique il s'agit des situations où la coagulation n'a pas été possible ou complète : patient sous héparine, dialysé, échantillon prélevé sur tube avec anticoagulant puis transvasé, temps de coagulation avant la centrifugation insuffisant...

Une élévation franche de la CRP peut simuler le même aspect de pic en début de zone γ .

Devant cet aspect, il est donc conseillé de reconstrôler le bilan sur un tube sec avec contrôle concomitant de la CRP. Si ces hypothèses ne sont pas confirmées, il conviendra alors d'effectuer un typage immunologique de ce pic.

2.6. Gammaglobulines

Les gammaglobulines ou immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines avec activité anticorps, synthétisées par les lymphocytes B et les plasmocytes, qui se distribuent dans le plasma, les liquides extravasculaires et les sécrétions.

Chaque immunoglobuline est formée de 2 chaînes lourdes H et de 2 chaînes légères L (kappa ou lambda).

Il existe 5 classes ou isotypes d'immunoglobulines en fonction des 5 types de chaînes lourdes : G, A, M, D, E.

2.6.1. Hypogammaglobulinémie

La découverte d'une hypogammaglobulinémie doit faire évoquer les situations suivantes (7) :

- Hypogammaglobulinémie physiologique chez le nourrisson (son taux augmente jusqu'à atteindre un « taux adulte » vers l'adolescence)
- Déficit immunitaire B primitif :
 - o hypogammaglobulinémie constitutionnelle
 - o agammaglobulinémie (maladie de Bruton) donnant des tableaux d'infections récidivantes dès la naissance.
- Hypogammaglobulinémies acquises :
 - o Déficit immunitaire B secondaire : syndrome lymphoprolifératif (LLC, lymphome) ou myélome (en particulier le myélome à chaînes légères).
 - o Prises de traitements : corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapies ou radiothérapie.
- Infections virales (rougeole, rubéole, HSV, EBV, CMV...)
- Pertes excessives rénales, digestives ou cutanées.
- Carences nutritionnelles : malabsorption ou carence d'apport protéino-énergétique.

2.6.2. Hypergammaglobulinémie polyclonale

Les principales étiologies d'hypergammaglobulinémie polyclonale sont :

- Une affection hépatique chronique : cirrhose alcoolique, hépatites auto-immunes (hyper-IgG et IgA), cirrhose biliaire primitive, cirrhose post-hépatite ;
- Une infection bactérienne chronique (abcès profond, endocardite, ostéomyélite, tuberculose, infections des voies respiratoires récidivantes rencontrées en cas de dilatations des bronches...) ;
- Une infection parasitaire : trypanosomose, leishmaniose...
- Une infection virale (principalement le VIH)
- Une maladie auto-immune : lupus érythémateux disséminé, maladie de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, sarcoïdose...
- Une maladie tumorale : lymphome, leucémie myélomonocytaire ;
- Autres : certains médicaments et le diabète insulino-dépendant.

2.6.3. Immunoglobuline monoclonale

Devant cette anomalie, le laboratoire doit effectuer un typage du composant monoclonal par immunofixation. La découverte d'un pic monoclonal peut mener à plusieurs situations cliniques (8):

- Gammapathie maligne :
 - o Myélome (IgG, IgA),
 - o Maladie de Waldenström (IgM),
 - o Autres syndromes lymphoprolifératifs : Lymphomes, LLC
- Gammapathies monoclonales réactionnelles ou secondaires :
 - o Maladies auto-immunes : Lupus érythémateux systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren...
 - o Infections virales (VIH, VHB, VHC, EBV, CMV), bactériennes (salmonelles, leptospires) ou parasitaires (paludisme, toxoplasmose)
 - o Immunodépression post transplantation
 - o Cirrhose, hépatopathie (IgA)
- Gammapathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI).

Au total, l'examen visuel des résultats d'une électrophorèse peut permettre de déceler rapidement certains profils électrophorétiques anormaux classiques (9) :

- Syndrome cirrhotique à un stade avancé (bloc β - γ)
- Syndrome néphrotique ($\uparrow \alpha_2$ et hypoprotidémie importante)
- Déficit en α_1 antitrypsine
- Syndrome inflammatoire aigu ($\uparrow \alpha_1$ et $\uparrow \alpha_2$)
- Syndrome inflammatoire chronique ($\uparrow \alpha_1$ et $\uparrow \alpha_2$ et hypergammaglobulinémie polyclonale)
- Hypogammaglobulinémie
- Hypergammaglobulinémie polyclonale
- Pic d'immunoglobuline monoclonale

3. Pathologies diagnostiquées par l'électrophorèse des protéines sériques

Nous allons à présent nous intéresser aux différentes pathologies pour lesquelles la réalisation d'une électrophorèse sérique est utile dans la démarche diagnostique :

- Les pathologies responsables d'hypogammaglobulinémie :
 - o Constitutionnelles
 - o Acquisées : dans le cadre d'un déficit immunitaire B secondaire à une hémopathie (Myélome, LLC, Lymphome) ou dans les suites d'un traitement (chimiothérapie, immunosuppresseurs, radiothérapie)
- Les gammopathies monoclonales.

Nous allons extraire de chacune de ces situations les arguments cliniques ou biologiques qui pourraient amener à réaliser une électrophorèse.

La découverte fortuite d'arguments en faveur d'une hépatopathie, un syndrome inflammatoire ou un syndrome néphrotique au décours de la réalisation d'une électrophorèse des protéines n'est pas rare. Néanmoins, ces diagnostics sont en pratique effectués à l'aide d'autres examens biologiques de routine (bilan hépatique, fonction rénale et examens urinaires, VS/CRP).

3.1. Hypogammaglobulinémies

3.1.1. Hypogammaglobulinémies constitutionnelles

Nous ne traiterons pas des agammaglobulinémies car diagnostiquées dès la naissance à la suite d'infections sévères récidivantes.

L'hypogammaglobulinémie constitutionnelle la plus fréquente est le Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV) (10,11)

Il s'agit du déficit immunitaire symptomatique le plus fréquent avec une prévalence de 1 cas pour 30 000 habitants.

Les patients ont un taux d'IgG < 5g/L qui peut associer à un déficit complet d'IgA et à une baisse du taux d'IgM. Ces déficits semblent s'aggraver avec l'âge, le diagnostic étant fait en général entre 20 et 40 ans. Le Sex Ratio est équilibré.

Il s'agit d'un syndrome hétérogène, associant des manifestations cliniques variables :

- Infections récidivantes (95% des patients)

Elles sont le plus souvent bactériennes avec une prédominance pour les voies aériennes supérieures (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*). Des infections digestives atypiques (*Giardia intestinalis*, *Campylobacter sp...*) doivent également faire évoquer ce diagnostic. De manière générale, le caractère récidivant ou sévère des infections chez un adulte jeune doit faire évoquer le DICV.

- Syndrome lymphoprolifératif (30% des cas) le plus souvent bénin

Il peut s'agir de l'hyperplasie folliculaire lymphoïde (hypertrophie ganglionnaire ou splénique modérée persistante poussant le médecin à faire réaliser une analyse histologique) ou de granulomatose localisée « sarcoid-like » (la localisation des granulomes peut être multiple : ganglions, rate, peau, tube digestif...).

- Maladies auto-immunes associées (30%)

Il peut s'agir de maladies auto-immunes d'organe (vitiligo, Hashimoto...) ou de cytopénies auto-immunes (purpura thrombopénique, anémie hémolytique...)

- Atteinte digestive et hépatique aux mécanismes variés

Chez ces patients, il peut exister des diarrhées infectieuses, des entéropathies avec atrophie villositaire, une hypertension portale dans le cadre d'une hyperplasie nodulaire régénérative...

Dans la majorité des cas, il s'agit de formes sporadiques, néanmoins on retrouve une forme familiale dans 20 à 25% des cas.

La prise en charge de cette pathologie est pluridisciplinaire et comprend une substitution en immunoglobulines, une antibiothérapie adaptée lors des épisodes infectieux et parfois le recours aux corticoïdes ou immunosuppresseurs.

➔ Les arguments pouvant motiver la prescription d'une EPS à la recherche d'un DICV sont :

- Un ATCD familial de DICV
- Le suivi d'un DICV connu
- Des signes évocateurs de DICV :
 - Infections à répétition de l'adulte
 - Certaines pathologies auto-immunes d'organe ou hématologiques
 - Tableau digestif complexe : diarrhées atypiques, hypertension portale sans cirrhose...
 - Diagnostic concomitant d'hyperplasie folliculaire lymphoïde ou de granulomatose localisée

3.1.2. Autres hypogammaglobulinémies

Une hypogammaglobulinémie non constitutionnelle doit être évoquée devant un tableau d'infections sévères et/ou récidivantes dans des circonstances particulières :

- Déficit immunitaire B secondaire de type lymphoprolifératif (LLC, Lymphome) ou myélome. Nous y reviendrons au chapitre suivant.
- Prises de traitements spécifiques : corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapies ou radiothérapie.
- Pertes rénales, digestives ou cutanées excessives, malnutrition sévère.

3.2. Gammopathies monoclonales

Elles sont la conséquence de la prolifération excessive et incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B (7,12). La clonalité sera précisée par l'immunofixation.

Elle est constituée soit d'une immunoglobuline complète (avec une chaîne lourde d'une seule classe et une chaîne légère d'un seul type) soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe.

3.2.1. Epidémiologie

La prévalence de la survenue d'une immunoglobuline monoclonale a été étudiée dans une étude de Kyle et al. datant de 2006 (13). Des EPS ont été réalisées chez 21 463 résidents de plus de 50 ans du comté d'Olmsted dans le Minnesota entre 1995 et 2001. La prévalence était de 3,2% (soit 694 patients), augmentant avec l'âge (1,7% chez les 50-59 ans à 6,6% chez les plus de 80 ans) et supérieure chez les hommes (3,7% contre 2,9 % chez les femmes).

En 2007, une équipe française a décrit une double population de patients présentant un pic monoclonal (14) : 1051 patients vus en consultation en médecine interne au CHU de Rennes suite au diagnostic d'une gammopathie monoclonale au laboratoire de ville entre 1990 et 2001 et 1282 patients vus à l'hôpital de Blois suite à un diagnostic de gammopathie monoclonale entre 1980 et 2001. Les résultats sont exprimés pour chacun des deux centres.

Le nombre de cas annuel diagnostiqués a considérablement augmenté au fil des années dans les 2 centres (39 cas en 1990 contre 263 en 2001).

L'âge moyen au diagnostic était de 71 et 79 ans. Le sexRatio H/F était de 0,96 et 1,20.

La répartition des diagnostics initiaux effectués était la suivante :

- GMSI dans 64,1% des patients à Rennes et 77,6% des patients à Blois
- Myélome multiple (14% et 12,1%)
- Maladie de Waldenström (8,7 et 4,4%)
- Lymphome (4,2 et 3,2%)
- LLC (2,1 et 1,8 %)
- Amylose AL (0,9 et 0,3%)
- Plasmocytome (0,3 et 0,2%)
- Autre

3.2.2. Circonstances de découverte

Une immunoglobuline monoclonale peut être découverte dans diverses situations :

- Une immunoglobuline monoclonale associée à une hémopathie maligne, le plus souvent lymphoïde B (cf 3.2.3)
- Une immunoglobuline monoclonale « réactionnelle » associée à des affections diverses infectieuses, auto-immunes... (cf 3.2.5)
- Une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée (cf 3.2.4)

Elle peut également être découverte à cause de ses propriétés propres (que son taux soit important ou non, qu'elle soit associée à une hémopathie, secondaire ou non) : propriétés physico-chimiques ou propriétés auto-anticorps.

Il peut s'agir de ses propriétés physico-chimiques (7) :

- Cryoglobulinémie : il s'agit d'une précipitation à froid d'immunoglobulines. Elle est plus fréquente lorsque l'immunoglobuline est associée à une hémopathie et peut conduire à un purpura pétéchial infiltré avec lésions nécrotiques, à un syndrome de Raynaud, à une atteinte neurologique périphérique, articulaire, glomérulaire rénale.
- Hyperviscosité sanguine (15) : plus fréquente en cas d'IgM, elle se manifeste généralement pour un taux d'IgM > 30g/L, d'IgG > 40g/L ou d'IgA > 60g/L. Les possibles symptômes sont généraux (asthénie), des troubles hémorragiques (épistaxis, gingivorragies), des désordres oculaires (diplopie, anomalie au fond d'œil, hémorragie rétinienne...) ou des troubles neurologiques (céphalées, vertiges, ataxie, crise d'épilepsie, coma...).
- Dépôts tissulaires d'immunoglobuline monoclonale pouvant conduire à 4 tableaux (12,16) :
 - Néphropathie tubulaire du myélome : fréquente, évoluant vers une insuffisance rénale chronique
 - Syndrome de Fanconi : rare, il associe myélome et troubles de la réabsorption tubulaire
 - L'amylose (12): il s'agit de l'amylose AL (dépôt de chaînes légères) ou exceptionnellement de l'amylose AH (chaînes lourdes). Il peut s'agir d'une complication de myélome ou de maladie de Waldenström mais aussi d'une situation primitive.

Elle est principalement révélée par un syndrome néphrotique, une insuffisance cardiaque inexplicée, une macroglossie, un syndrome du canal carpien, une neuropathie périphérique...

- Maladie de dépôts non amyloïdes de chaînes légères ou d'Ig responsable principalement d'insuffisance rénale aiguë (dépôts glomérulaires) : syndrome néphrotique, glomérulosclérose nodulaire...

Il peut également s'agir de ses activités auto anticorps : anti-érythrocytaires, anti-myéline... Cela peut conduire à des tableaux de neuropathie périphérique (exemple : Ac anti-MAG (myélin associated glycoprotein) dans les gammopathies à IgM).

➔ Signes propres à l'immunoglobuline monoclonale pouvant conduire à la prescription d'une électrophorèse :

- Anomalies évoquant une cryoglobulinémie : purpura, syndrome de Raynaud...
- Anomalies évoquant une hyperviscosité sanguine : Troubles neurologiques (Vertiges, ataxie, céphalées...), saignements (épistaxis, gingivorragies...), troubles oculaires, asthénie
- Insuffisance rénale aiguë
- Anomalies évoquant une amylose : insuffisance rénale, cardiaque, macroglossie, syndrome du canal carpien, neuropathie périphérique...
- Neuropathie périphérique.

3.2.3. Immunoglobuline monoclonale associée à une hémopathie maligne

3.2.3.1. Myélome multiple (MM)

Epidémiologie (17,18) :

D'après le dernier guide ALD de l'HAS datant de 2012, 5000 nouveaux cas de myélome multiple sont diagnostiqués en France dont 54% chez l'homme.

L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et 74 chez les femmes.

Parmi les facteurs de risque, une exposition aux radiations ionisantes et aux pesticides a été retrouvée.

Le pronostic d'un myélome est variable selon le stade évolutif de la pathologie mesuré par l'index pronostique international (ayant pour paramètres les taux d'albumine et de β 2-microglobuline) : selon le stade, la survie médiane est comprise entre 29 et 62 mois (19,20).

Définition :

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne due à la prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse.

Il est le plus souvent précédé d'un état « prémyélomateux » la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS ou GMSI) ou d'un plasmocytome osseux solitaire.

Diagnostic :

Le diagnostic de myélome multiple est posé sur 2 critères :

- Immunoglobuline monoclonale présente dans le sérum ou dans les urines
- Plasmocytose médullaire > 10%.

Le caractère symptomatique du myélome (statut important dans la décision thérapeutique) repose sur la présence de symptômes cliniques ou d'atteinte d'organe définis par au moins une des critères CRAB suivants :

- Hypercalcémie
- Insuffisance Rénale
- Anémie
- Bone : lésion osseuse radiologique.

A ces critères ont été ajouté en 2014 par l'IMWG (International Myeloma Working Group) trois nouveaux marqueurs (21) :

- Plasmocytose > 60%
- Nombre de lésions focales à l'IRM > 1
- Ratio CLLi/CCLni > 100 (chaînes légères libres impliquées / chaînes légères libres non impliquées).

Ces critères permettent de différencier le MM symptomatique nécessitant un traitement du MM asymptomatique ou indolent ou Smoldering Myeloma.

Les critères diagnostiques du myélome indolent sont :

- Ig (G ou A) \geq 30 g/L ou protéine monoclonale urinaire \geq 500 mg/24h
Et/ou plasmocytose médullaire entre 10 et 60% ET
- Absence de signes de myélome.

Circonstances de diagnostic :

- Douleurs osseuses ou rachidiennes persistantes ou mal calmées par les antalgiques
- Urgence thérapeutique : fracture pathologique (souvent vertébrale), compression médullaire, insuffisance rénale aiguë, hypercalcémie
- Plus rarement, infections à répétition, signes d'amylose, d'hyperviscosité sanguine...
- Anomalie biologique détectée sur un examen standard : anémie normochrome normocytaire arégénérative, élévation de la VS sans élévation de la CRP, augmentation de la protidémie puis pic à l'EPS, hypogammaglobulinémie, hypercalcémie, insuffisance rénale
- Découverte de lésions lytiques lors d'un examen radiologique
- Bilan initial d'une ostéoporose fracturaire
- Suivi de MGUS.

➔ Les éléments en faveur de la prescription d'une EPS à la recherche d'un myélome multiple sont :

- Des douleurs osseuses mal expliquées, une fracture pathologique, une ostéoporose fracturaire, lésions lytiques découvertes lors d'un examen radiologique
- Une hypercalcémie
- Une insuffisance rénale aiguë
- Des infections à répétition
- Elévation de la VS sans CRP
- Anémie
- Suivi de MGUS, Myélome indolent ou Myélome symptomatique.

3.2.3.2. *Maladie de Waldenström*

Epidémiologie (20) :

Son incidence est faible, de l'ordre de 3,4 cas par million d'habitants pour l'homme et 1,7 cas par million d'habitants pour la femme.

L'âge médian au diagnostic est de 63 ans. Le Sex Ratio H/F est de 2.

Définition :

La maladie ou macroglobulinémie de Waldenström est un variant du lymphome lymphoplasmocytaire. Il s'agit d'un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire par des cellules lymphoplasmocytaires et la sécrétion d'une IgM monoclonale.

Son diagnostic associe la présence d'une immunoglobuline M dans le sang à une infiltration lymphoïde au myélogramme.

La présence de mutation de Myd88 permet également de conforter le diagnostic et il est parfois nécessaire de réaliser une biopsie ganglionnaire.

Circonstances de découverte (22) :

Trois types de signes peuvent être présents au diagnostic de MW :

- Des signes généraux : asthénie, amaigrissement, fébricule, syndrome inflammatoire biologique
- Des signes d'infiltration lymphoïde : fièvre, sueurs nocturnes, adénopathies, organomégalies, cytopénies
- Signes propres à l'immunoglobuline précédemment décrits fréquents dans ce cas de sécrétion d'une Ig M : propriétés physico-chimiques (vertiges, céphalée, troubles visuels ... et activité auto-anticorps (neuropathie périphérique...)).

3.2.3.3. *Leucémie lymphoïde chronique (LLC)(20,23)*

Epidémiologie (20,23)

La leucémie lymphoïde chronique est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Avec un peu plus de 3200 nouveaux cas incidents en 2005, son incidence annuelle est estimée à 3,6/100000 habitants chez l'homme et 2/100000 chez la femme.

L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans pour les hommes et 72 ans pour les femmes.

Définition :

Il s'agit d'une hémopathie lymphoïde composée d'une population clonale circulante de lymphocytes matures de morphologie normale et de phénotype B, associée ou non à un syndrome tumoral.

Diagnostic (24)

Suspectée par la découverte d'une lymphocytose (parfois découverte lors d'un bilan de routine) $> 5. 10^9/ L$ qui persiste plus de 3 mois, elle est affirmée par l'immunophénotypage des lymphocytes.

Réalisé par cytométrie de flux, il affirme la nature B (présence des antigènes CD19 et CD20), la monotypie des lymphocytes (expression d'une seule chaîne légère d'Ig de faible intensité) et la présence de l'antigène CD5 (habituellement marqueur de lymphocytes T).

L'immunophénotypage permet de calculer le score de Matutes (de 0 à 5 selon l'expression ou non de divers antigènes). Un score supérieur ou égal à 4 affirme le diagnostic de LLC et élimine les autres causes d'hyperlymphocytose.

Un pic monoclonal (souvent d'IgM et de faible intensité) est retrouvé dans 10% des cas (25).

Circonstances de découverte

Il s'agit généralement d'une découverte fortuite d'hyperlymphocytose à l'occasion de la réalisation d'une NFS dans un bilan de routine.

Les signes cliniques ou biologiques qui peuvent mener au diagnostic sont :

- Un syndrome tumoral
- Des complications infectieuses révélatrices : zona, pneumopathie...
- Une cytopénie ou ses complications.

3.2.3.4. *Lymphomes non hodgkiniens (26)*

Définition

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale maligne de cellules lymphoïdes. Plus fréquents chez la personne de plus de 60 ans, ils peuvent cependant toucher tous les âges.

Les LNH se présentent le plus souvent par une atteinte ganglionnaire mais dans 40 % des cas, il existe une atteinte extra-ganglionnaire, associée ou isolée. Il peut s'agir notamment d'une atteinte digestive, cutanée, ORL, testiculaire ou cérébrale.

Epidémiologie

En 2010, en France, environ 10 800 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) ont été diagnostiqués, représentant 3 % de l'ensemble des cancers.

L'incidence augmente notablement après l'âge de 65 ans, mais les LNH s'observent à tout âge, y compris chez l'enfant et l'adolescent. Chez l'adulte, il existe une légère prédominance masculine (54 % des cas). L'âge médian lors du diagnostic est globalement de 64 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme mais il varie selon les types histologiques, certains pouvant présenter des pics d'incidence chez l'adulte jeune ou l'enfant (lymphome de Burkitt par exemple).

Le pronostic global est très variable selon les différentes formes histologiques. Par exemple, pour les deux formes histologiques les plus fréquentes, la survie relative à 5 ans se situe aux alentours de 50 % pour les lymphomes diffus à grandes cellules B et de 76 % pour les lymphomes folliculaires.

Lymphome et pic monoclonal

Les lymphomes les plus fréquemment associés à un pic sont les lymphomes non hodgkiniens B indolents parmi lesquels le lymphome lymphocytaire (forme ganglionnaire tumorale prédominante sans phase circulante de la LLC), le lymphome de la zone marginale splénique, la leucémie à tricholeucocytes, le lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), le lymphome folliculaire et le lymphome à cellules du manteau.

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque mis en évidence sont :

- Les infections chroniques virales (VIH, hépatite C, virus Epstein-Barr) ou bactériennes (notamment inflammation gastrique chronique due à *Helicobacter pylori*)
- L'immunodépression chronique (immunosuppresseurs)
- L'exposition à des substances particulières (par exemple : dioxine, pesticides agricoles)
- Les antécédents de chimiothérapie (agents alkylants).

Circonstances de découverte :

- Adénopathies superficielles persistantes, généralement non douloureuses et non inflammatoires, quelle que soit leur localisation ;
- Hépatomégalie ou splénomégalie en dehors d'un contexte connu ;
- Adénopathie(s) profonde(s), fortuite ou devant des signes compressifs ;
- Signes généraux : amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses ;
- Syndrome inflammatoire biologique inexpliqué, parfois une anomalie de l'hémogramme : cytopénie, hyperlymphocytose, etc. ;
- Manifestations cliniques extra-ganglionnaires en rapport avec la localisation du LNH au niveau d'un site spécifique (gastrique, cutané, cérébral, etc.).

→ Les signes évocateurs d'un lymphome peuvent être variés selon les formes mais ils comprennent :

- Un syndrome tumoral : adénopathies superficielles ou profondes, hépatomégalie ou splénomégalie avec ou sans signes de compression (syndrome cave supérieur, oedèmes des membres inférieurs...)
- Des signes généraux et plus particulièrement fièvre, amaigrissement et sueurs nocturnes
- Des signes extra-ganglionnaires spécifiques du type de LNH : gastrique, cutané...
- Des signes biologiques : syndrome inflammatoire biologique, cytopénies, hyperlymphocytose...

3.2.4. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

Epidémiologie

Elle est décrite chez 1% des individus et 3% des plus de 50 ans (2,13).

Différentes études mondiales concernant la prévalence des MGUS ont été comparées (27) :

- Le Sex Ratio H/F est aux alentours de 1,5
- Des taux d'incidence plus élevés ont été notés chez les noirs africains et les noirs américains en comparaison à des populations blanches (13), la prévalence est au contraire plus faible chez les japonais.
- Parmi les facteurs de risque évoqués, on retrouve une exposition aux pesticides, une immunodépression (notamment l'infection par le VIH) ...
- Un facteur génétique a également été retrouvé (28) chez les parents aux premier degré de patients ayant une GMSI ou un myélome.

Définition (29)

En 2014, l'International Myeloma Working Group (IMWG) a réactualisé les critères diagnostiques des différents types de gammopathies monoclonales (21) :

- GMSI non-IgM :
 - o Ig < 30g/L (Ig non IgM)
 - o Plasmocytose médullaire < 10%
 - o Absence d'atteinte d'organe (critères CRAB : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse) ou d'amylose

Le myélogramme peut être reporté s'il s'agit d'une IgG, que son taux est inférieur à 15g/L et que le ratio des chaînes légères libres (CLL) est normal.

- GMSI IgM :
 - o IgM < 30g/L
 - o Plasmocytose médullaire < 10%
 - o Absence d'anémie, d'hyperviscosité, d'adénopathie, d'hépatosplénomégalie ou d'autre atteinte d'organe pouvant être attribuée au syndrome lymphoprolifératif sous-jacent.

- GMSI à chaînes légères :
 - Ratio CLL anormal (<0,26 ou > 1,65)
 - CLL impliquée élevée : chaîne légère κ si ratio > 1,65, chaîne légère λ si ratio < 0,26
 - Pas de chaîne lourde en immunofixation
 - Absence d'atteinte d'organe CRAB ou d'amylose
 - Plasmocytose médullaire < 10%
 - Protéine monoclonale urinaire < 500mg/24h.

Evolution naturelle

Le risque de transformation maligne (1) d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée est de 1% par an et persiste dans le temps.

Une surveillance régulière et prolongée est nécessaire.

Les facteurs prédictifs connus d'évolution maligne sont :

- L'isotype
- Le taux du composant monoclonal
- Le ratio des chaînes légères libres.

3.2.5. Gammopathie monoclonales secondaires

Certaines pathologies non lymphoïdes ont été décrites comme favorisant l'apparition d'une gammopathie monoclonale : infections, maladies auto-immunes, hépatopathies chroniques (nutritionnelles, auto-immunes, virales), et certains déficits immunitaires (primitif ou acquis).

Toutes les infections peuvent être en cause. Aiguës, elles sont habituellement responsables de gammopathies monoclonales transitoires qui sont réellement bénignes. Chroniques, elles peuvent induire des gammopathies permanentes.

Elles peuvent être bactériennes (endocardite, ostéomyélite, salmonellose), parasitaires et surtout virales. Trois virus semblent avoir un rôle privilégié : l'EBV, le CMV (gammopathies transitoires) et le VIH (permanentes). Celle induite par le virus de l'hépatite C peut avoir une activité de type cryoglobulinémie.

Certaines maladies auto-immunes sont parfois également en cause (dont fréquemment le syndrome de Goujerot-Sjögren primitif).

Des immunoglobulines monoclonales dites bénignes se rencontrent également dans des circonstances très diverses, telles que certaines maladies cutanées (pyoderma gangrenosum, mucinose papuleuse, xanthome plan), l'angiœdème acquis récidivant, des maladies de surcharge (Gaucher), des neuropathies, des hépatopathies, tous les états de déficit immunitaire primitif ou secondaire.

3.3.Récapitulatif des arguments cliniques ou biologiques pouvant motiver une prescription d'EPS

Les différents signes cliniques ou biologiques pouvant justifier la prescription d'une EPS listés dans les précédents paragraphes sont résumés ci-dessous :

Signes cliniques :

- ATCD familial de DICV
- Suivi d'une pathologie connue : DICV, hypogammaglobulinémie, myélome, maladie de Waldenström, GMSI...
- Infections à répétition de l'adulte
- Contexte thérapeutique particulier : corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapie, radiothérapie.
- Signes généraux : asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes...
- Douleurs osseuses, fractures pathologiques
- Syndrome tumoral
- Neuropathie périphérique
- Tableau évocateur d'une cryoglobulinémie : purpura, syndrome de Raynaud, neuropathie périphérique et éventuellement insuffisance rénale
- Tableau évocateur d'hyperviscosité sanguine : Troubles neurologiques, troubles hémorragiques, troubles oculaires, asthénie
- Tableau évocateur d'amylose : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, macroglossie, syndrome du canal carpien, neuropathie périphérique...

Signes biologiques :

- Insuffisance rénale aigüe, protéinurie
- Elévation de la VS sans élévation de la CRP
- Anémie, autre cytopénie, hyperlymphocytose
- Hypercalcémie.

QUESTION DE RECHERCHE ET OBJECTIFS

Dans ce contexte d'augmentation du nombre de diagnostics de gammopathie monoclonale, plusieurs auteurs de travaux français récents ont étudié une population de patients adressés en consultation spécialisée (médecine interne ou hématologie) pour ce motif (30–32).

A l'inverse nous avons choisi pour population d'étude tous les sujets chez qui était prescrite une EPS, en espérant dégager deux « profils de patient », à EPS normale ou anormale.

Question de recherche : Sur quels arguments sont prescrites les EPS en pratique quotidienne ?

Hypothèse : Un grand nombre d'EPS est prescrit à des sujets asymptomatiques et conduit à la découverte fortuite de pathologies.

Objectif principal : Description des motifs de prescription des EPS réalisées en laboratoire de ville.

Objectifs secondaires :

- Description du résultat des EPS étudiées.
- Pour les EPS retrouvant un pic monoclonal ou une hypogammaglobulinémie, description des spécialités des prescripteurs, des motifs de prescription, du devenir des patients.

METHODE

1. Type d'étude

Une étude quantitative observationnelle descriptive a été choisie pour atteindre l'objectif principal.

2. Recrutement

Nous avons contacté des médecins ou pharmaciens biologistes travaillant en laboratoire privé en Gironde. Trois d'entre eux ont collaboré à notre étude, chacun travaillant dans un laboratoire différent. Ils nous ont fourni les informations de l'ensemble des laboratoires du groupement auquel ils appartiennent, ce qui représente un total de 17 laboratoires girondins différents.

Nous n'avons pas effectué de calcul du nombre d'EPS nécessaires à notre étude car notre travail est purement descriptif sans résultat spécifique attendu.

Nous avons récupéré les résultats de toutes les électrophorèses des protéines sériques effectuées entre le 30 mai 2016 et le 10 juin 2016 au sein de ces 17 sites.

Nous avons défini un critère de non inclusion : les patients mineurs.

Notre étude comporte plusieurs critères d'exclusion classés en :

- EPS inconnues : patients non connus par le médecin identifié comme prescripteur ou médecins non identifiés.
- EPS pour lesquelles le prescripteur a refusé de participer.
- EPS pour lesquelles le prescripteur n'a pas répondu ou retourné le questionnaire.

3. Recueil des données

3.1. Elaboration du questionnaire (cf annexe A)

Le principe du questionnaire est que chaque prescripteur d'électrophorèse réponde à la question : « Dans ce cas précis, quels sont les éléments (cliniques, biologiques, anamnestiques...) qui vous ont motivé à prescrire une EPS ? »

Nous avons choisi des questions semi-fermées de type questions à choix multiples avec une réponse textuelle nous permettant d'une part de proposer de cocher les données les plus fréquentes collectées dans la revue de la littérature sur le sujet (antécédents et motifs de prescription fréquents retrouvés en cas de gammopathie monoclonale, myélome...) et d'autre part de rester exhaustif dans notre recueil.

Le questionnaire comprend quatre parties distinctes :

- numéro de la prescription (pré-rempli dans un but d'anonymisation)
- antécédents du patient
- motif(s) de prescription qui sont divisés entre :
 - signes cliniques : asthénie, amaigrissement, syndrome tumoral, infections à répétition, fièvre, douleur(s) osseuse(s)/fracture(s) pathologique(s), douleur(s) articulaire(s), lésion(s) cutanée(s)/urticaire, neuropathie ou autre
 - anomalies biologiques : élévation de la VS, de la CRP, anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, perturbation du bilan hépatique ou autre
 - Suivi d'une anomalie existante : laquelle et date du diagnostic initial
 - autre : Bilan systématique, Ne sait pas, Autre
- résultats de l'EPS (au verso du questionnaire)
 - résultat rendu par le laboratoire
 - devenir décidé par le prescripteur si anomalie.

Les différents items retenus dans notre questionnaire s'appuient sur les éléments décrits dans le chapitre 3.3 de notre introduction. Il s'agit d'un condensé des éléments de la littérature pour lesquels la prescription d'une EPS est recommandée. Certains éléments jugés rares ne sont pas explicitement nommés par souci de clarté du questionnaire néanmoins une réponse textuelle était dans ce cas possible.

3.2.Mode de recueil

Pour chaque EPS, nous avons collecté les informations suivantes : âge et sexe du patient, résultat de l'examen, nom du médecin prescripteur.

Après avoir regroupé les différentes analyses par médecin prescripteur, nous avons dans un premier temps contacté 50 prescripteurs par téléphone afin qu'ils répondent oralement au questionnaire.

Au vu de la rentabilité très faible de cette méthode, (blocage de la part de secrétaires, non rappel des prescripteurs, demande d'envoi courrier ou mail du questionnaire...), nous avons opté pour l'envoi du questionnaire par voie postale.

Chaque médecin a donc reçu :

- Un courrier explicatif avec le nom du ou des patients concernés
- Un questionnaire avec un numéro d'identification
- Une enveloppe pré-timbrée et libellée pour le retour.

3.3.Analyse et traitement des données

Les données ont été collectées (par voie téléphonique ou postale) entre octobre 2016 et janvier 2017 dans le logiciel statistique EPI INFO 7. Elles ont été anonymisées (nom des patients et des médecins participants) pour l'exploitation statistique puis détruites.

Les données anonymisées ont été extraites de EPI INFO 7 vers un tableur EXCEL pour l'analyse statistique. Pour les variables qualitatives, les taux ont été calculés à l'aide des fonctions « NB » et « NB.SI » et convertis en pourcentage dans certains cas.

Pour les variables quantitatives, les moyennes ont été calculées à l'aide des fonctions « MOYENNE » et « MOYENNE.SI ».

3.4. Mesures éthiques et réglementaires

Suite à une erreur de notre part, la déclaration à la CNIL n'a pas été correctement effectuée mais nous avons respecté la méthodologie de référence MR-003 défini ci-dessous par la CNIL.

Nous n'avons collecté que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche que ce soit :

- pour le patient : identification par un numéro d'ordre, données de santé strictement nécessaires (ATCD médicaux et familiaux, résultat d'un examen de santé), informations signalétiques (âge, sexe)
- pour les professionnels de santé : identification par un numéro d'ordre, lieu de pratique professionnelle, spécialité exercée.

Nous avons détruit les données à la fin de la réalisation de l'analyse statistique.

En parallèle, un accord du président du conseil de l'ordre de Gironde a été demandé en amont de ce travail.

RESULTATS

1. Recueil de données : Diagramme de flux

Nous avons collecté 628 électrophorèses des protéines sériques durant la période concernée, ce qui représente un total de 296 prescripteurs.

13 EPS ont été exclues car elles correspondent à des patients mineurs.

Chaque électrophorèse correspond à un patient différent, nous n'avons pas de cas où un patient aurait réalisé plusieurs analyses dans la période donnée.

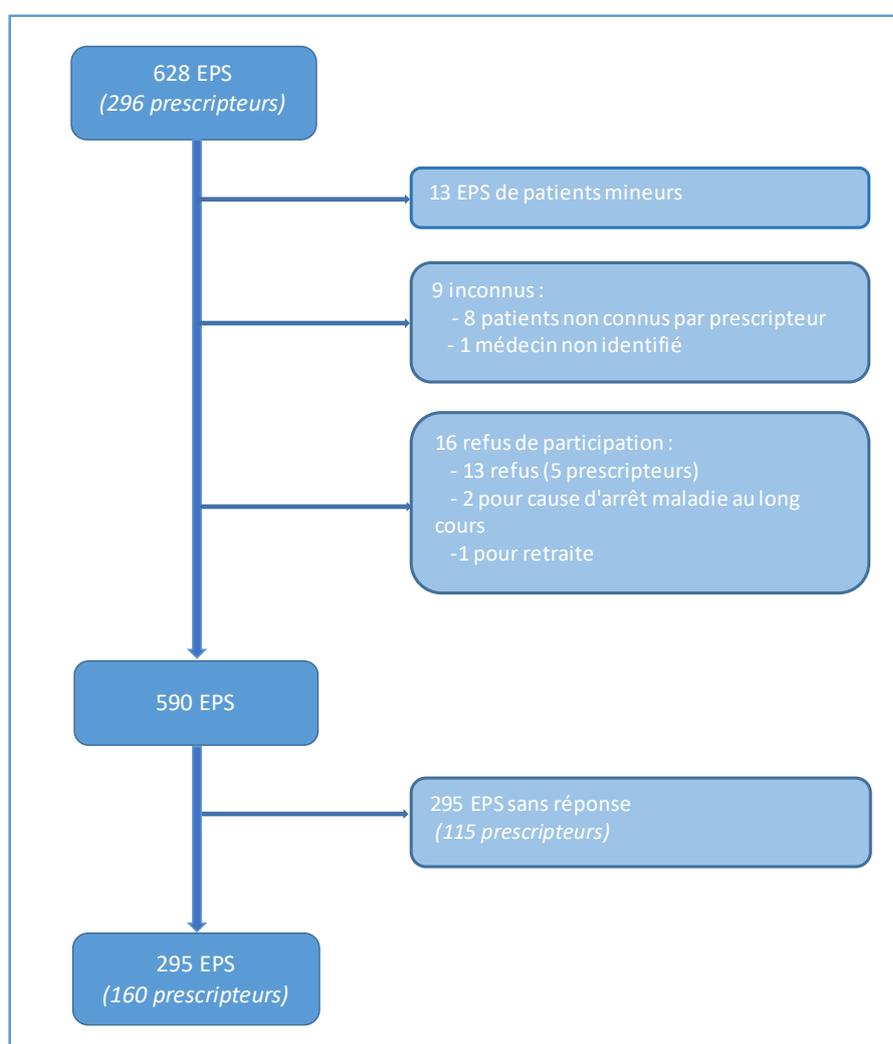


Figure 3 : Diagramme de flux

Au total nous avons collecté les données par voie téléphonique ou postale pour 295 électrophorèses des protéines soit 160 médecins prescripteurs (soit 54% de médecins répondeurs).

2. Description des populations

2.1. Population des prescripteurs

2.1.1. Nombre d'EPS par spécialité

En considérant le total des 295 électrophorèses des protéines sériques, les principaux prescripteurs sont les médecins généralistes (n= 171, soit 58%), les hématologues (n=28, soit 9,5%), les gynécologues (n=21, soit 7%), les rhumatologues (n= 18, soit 6%) et les internistes (n= 14 soit 5%), les autres spécialités représentant chacune moins de 5% des électrophorèses des protéines (Figure 4).

Au total, il y a 58% de prescriptions de médecins généralistes, 40% de spécialistes médicaux et 2% de spécialistes chirurgicaux.

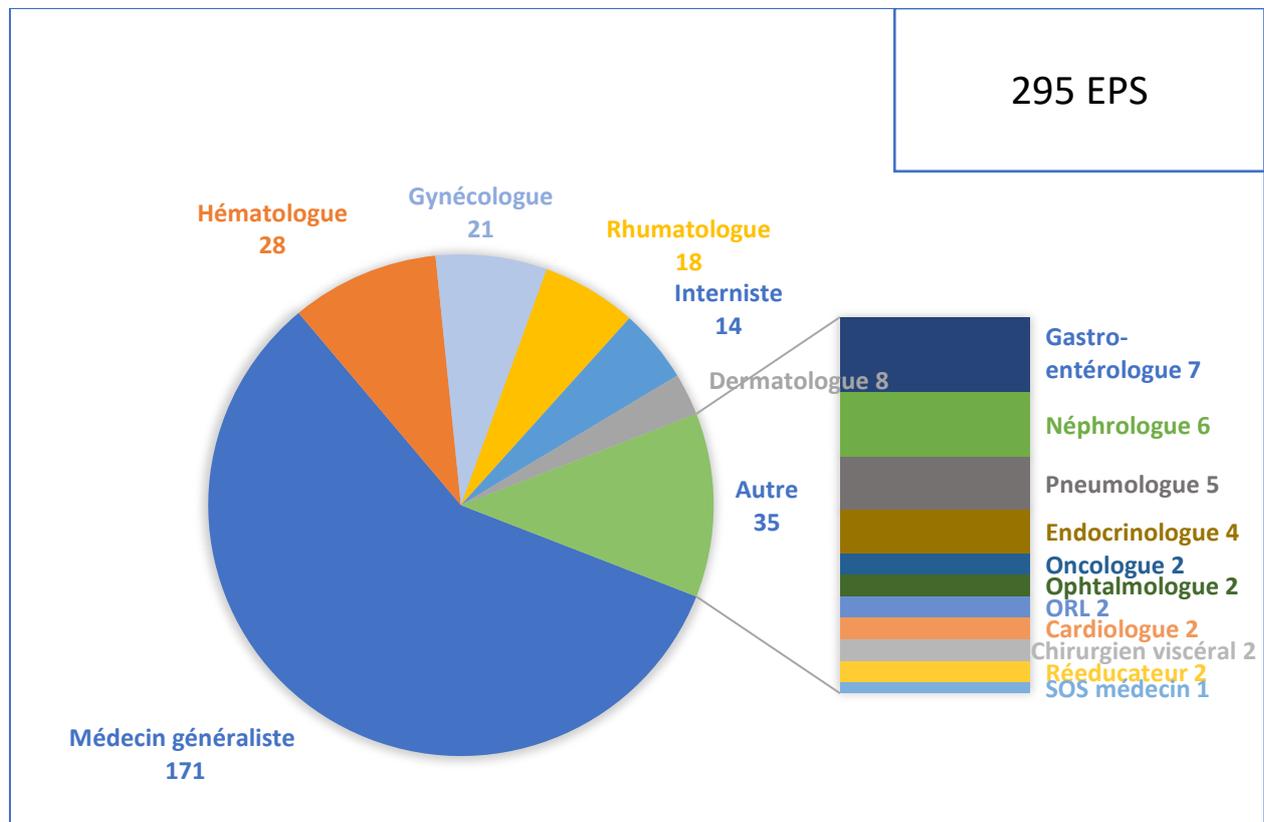


Figure 4 : Répartition des spécialités sur l'ensemble des 295 EPS.

2.1.2. Population des 160 prescripteurs

2.1.2.1. Spécialités

Nous avons également réalisé une cartographie des différentes spécialités au sein des 160 médecins prescripteurs. (Figure 5)

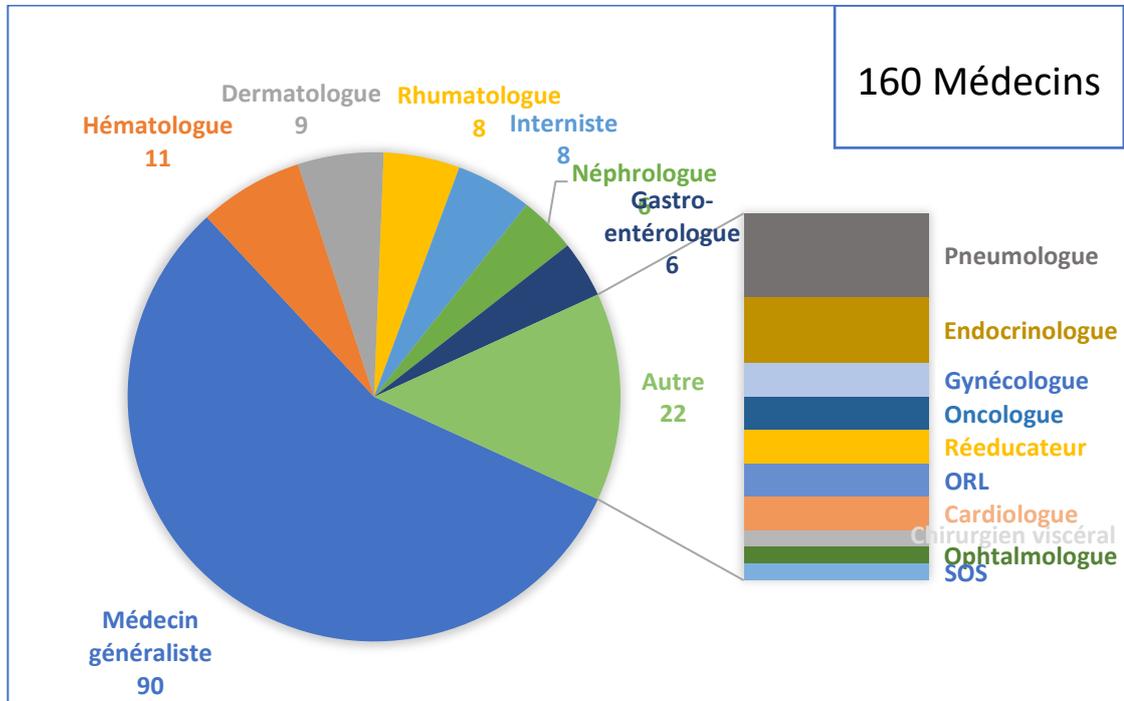


Figure 5 : Répartition des spécialités sur l'ensemble des 160 prescripteurs.

La moyenne du nombre de prescriptions par médecin est de 1,84.

Il est intéressant de comparer les deux précédents graphiques, le premier ne tient pas compte du fait qu'un même prescripteur puisse prescrire une ou plusieurs EPS.

La différence entre ces deux graphiques peut être illustrée par le graphique de dispersion ci-dessous (Figure 6) représentant le nombre de prescriptions par médecin.

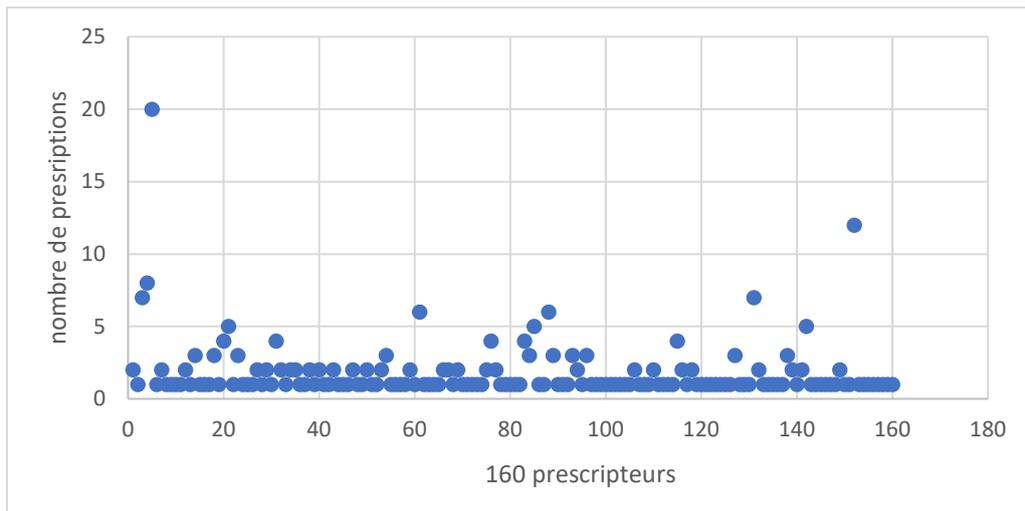


Figure 6: Courbe de dispersion du nombre de prescriptions par médecin (n= 295 prescriptions).

2.1.2.2. Sexe et Lieu d'exercice (Tableau II)

Le Sex-Ratio des prescripteurs H/F est de 1.19. 76% des prescripteurs sont des médecins libéraux exerçant en cabinet.

Tableau II : Description de la population des prescripteurs (n=160).

Sexe	Nombre	%
Hommes	87	54
Femmes	73	46
Lieu d'exercice		
CHU/institut Bergonié/Hôpital Robert Picqué	26	16
Clinique	13	8
Cabinet libéral	121	76
Bordeaux	34	
Métropole de Bordeaux (hors Bordeaux)	44	
Gironde hors Métropole	39	
Autre	4	

2.2. Population des patients

2.2.1. Pyramide des âges

Sur les 295 patients étudiés, on dénombre 194 femmes pour 101 hommes, soit un Sex-Ratio H/F =0,52. La moyenne d'âge des patients au moment de la prescription est de 58,3 ans. La répartition par tranche d'âge en fonction du sexe est représentée par une pyramide des âges en Figure 7.

Il est intéressant de noter que 69,5% des patients ont un âge compris entre 40 et 79 ans.

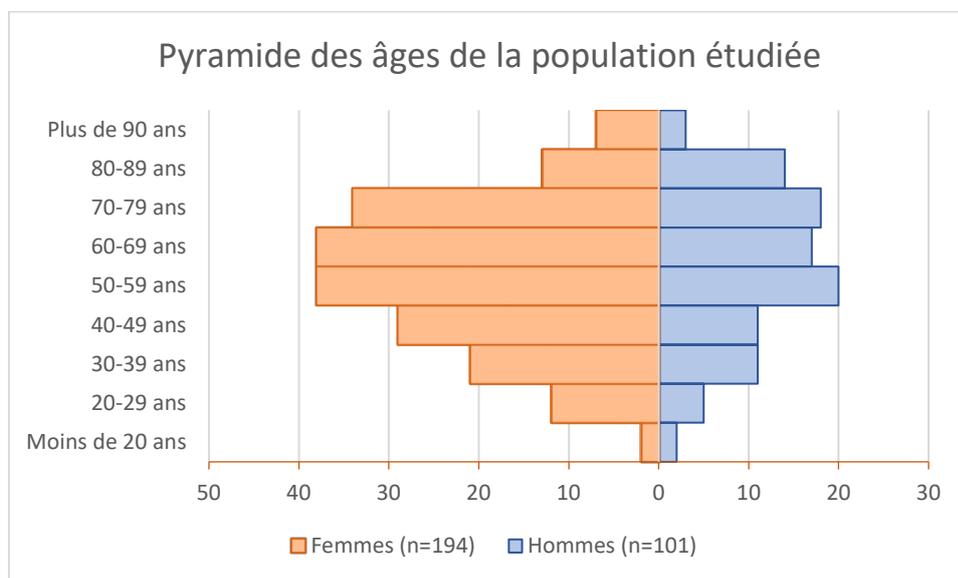


Figure 7 : Pyramide des âges de la population de patients (n = 295).

2.2.2. Principaux antécédents

Le grand nombre d'antécédents hématologiques s'explique par le fait qu'un nombre important d'EPS sont prescrites dans un contexte de suivi de pathologie, nous détaillerons cela dans la partie 3 des résultats.

L'ensemble des antécédents cités sont regroupés dans le Tableau III.

Tableau III : Antécédents des patients (n = 295).

ATCD	nombre	%
Diabète	24	8,1
Infection à VHB	4	1,4
Infection à VHC	5	1,7
Infection à VIH	1	0,3
Surcharge pondérale	22	7,5
Troubles du comportement	7	2,4
Exposition aux Pesticides	1	0,3
Cancer solide	23	7,8
	Ostéosarcome	1 0,3
	Néoplasie du sein	10 3,4
	Glioblastome	1 0,3
	Néoplasie de prostate	4 1,4
	Néoplasie du rein	2 0,7
	Néoplasie colique	3 1,0
	Non spécifié	2 0,7
ATCD hématologiques	49	16,6
	MGUS	10 3,4
	Myélome	9 3,1
	Maladie de Waldenström	1 0,3
	LLC	3 1,0
	DICV	4 1,4
	Hypogammaglobulinémie	1 0,3
	Lymphome	17 5,8
	LAL B	1 0,3
	LAM	2 0,7
	Myélodysplasie	1 0,3
ATCD familiaux	Lymphomes, Leucémies	3 1,0

Au final, les médecins prescripteurs sont en majorité des spécialistes médicaux exerçant en libéral.

L'âge moyen des patients est de 58 ans et près de 70% des patients ont entre 40 et 79 ans.

Les profils de patient les plus souvent retrouvés sont les diabétiques, les personnes en surcharge pondérale et les personnes atteintes d'un cancer solide.

Le résultat le plus surprenant de cette description de population est le Sex Ratio avec un nombre de femmes près de 2 fois supérieur à celui des hommes.

3. Résultat principal : description des motifs de prescription

Au vu des résultats observés, nous avons modifié la classification des 295 réponses en plusieurs catégories (Figure 8) qui sont :

- Clinico-biologiques (60,7%, n=179)
 - o Signes cliniques
 - o Anomalies biologiques
 - o Les deux.
- Bilan systématique (14,6%, n=43)
- Examen prescrit dans le cadre de la découverte ou du suivi d'une pathologie (24,1%, n=71)
 - o Hématologique
 - o Autre
 - Insuffisance rénale chronique
 - Ostéoporose
 - Autres
- Raison inconnue (0,7%, n=2).

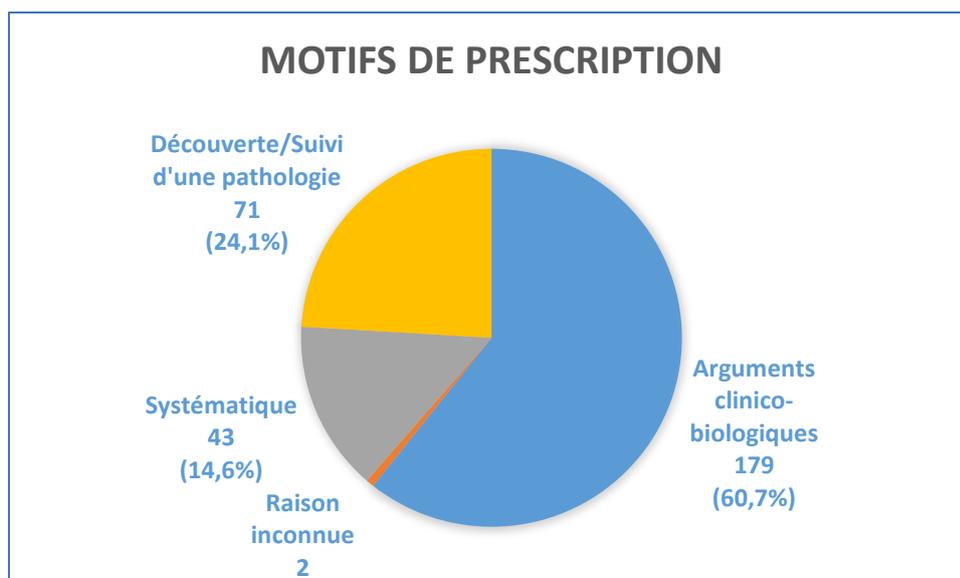


Figure 8: Répartition des catégories de motifs (n = 295).

Nous allons à présent étudier les motifs des prescriptions au sein de chacune de ces quatre catégories.

3.1. Arguments clinico-biologiques

Il y a donc 179 électrophorèses qui ont été prescrites pour des raisons clinico-biologiques (soit 61% des EPS totales) dont

- 124 avec des arguments cliniques seuls
- 11 avec des arguments biologiques seuls
- 44 avec des arguments cliniques et biologiques

Parmi ces 179 patients, le Sex-Ratio H/F est de 0,60, l'âge moyen des patients est de 56,1 ans (56,9 pour les femmes et 54,9 pour les hommes).

Nous avons effectué un recensement de l'ensemble des éléments cliniques et biologiques signalés par les prescripteurs sachant que chaque prescripteur pouvait sélectionner un ou plusieurs de ces éléments (Tableau IV).

L'intégralité des motifs clinico-biologiques de ces 179 EPS est retranscrite en annexe B.

Tableau IV : Recensement des signes cliniques ou anomalies biologiques ayant fait l'objet d'une prescription (n = 179).

Signes cliniques	Nombre	Anomalies biologiques	Nombre
Asthénie	104	Syndrome inflammatoire : élévation de la VS et/ou de la CRP	40
Amaigrissement	46	Bilan hépatique anormal	16
Douleur(s) articulaire(s)	43	Insuffisance rénale	8
Infections à répétition	21	Anémie	4
Douleur(s) osseuse(s)	12	Hypercalcémie	0
Lésions dermatologiques	12	Hyperferritinémie	1
Fièvre	12		
Syndrome Tumoral	8		
Neuropathie	6		
Prurit	3		
Sueurs nocturnes	3		
Troubles digestifs/diarrhées chroniques	4		
Stress	3		
Episode d'infection sévère	2		
Piqûre de tique	1		
Vertiges	1		
Troubles cognitifs	1		
Surdité brusque	1		
Occlusion de vaisseaux rétiniens	2		

Lorsque le médecin prescrit une électrophorèse devant des arguments clinico-biologiques, il y a dans 94% des cas au moins un signe clinique décrit.

Les réponses que nous avons proposées sont les plus citées à l'exception de l'Hypercalcémie qui n'est retrouvée dans aucune observation.

Se détachent plusieurs éléments par leur fréquence, dont nous allons détailler les circonstances de prescription : Asthénie, Amaigrissement, Douleur(s) articulaire(s) et Syndrome inflammatoire biologique.

3.1.1. Asthénie

Il s'agit du motif de prescription le plus courant, il a été relevé 104 fois soit dans 58% des 179 électrophorèses prescrites pour des arguments clinico-biologiques.

Au sein de ces 104 observations, nous avons observé et décrit dans le Tableau V l'association de ce signe clinique subjectif (asthénie) avec d'autres signes cliniques ou avec des anomalies biologiques.

Par souci de clarté, les données étant très variées, nous avons utilisé le classement suivant :

- Pour les lignes : association ou non à d'autres signes cliniques
 - Asthénie seule
 - Asthénie associée à 1 autre signe clinique (amaigrissement, douleur(s) articulaire(s)...)
 - Asthénie associée à au moins 2 autres signes cliniques.
- Pour les colonnes : association ou non à une ou des anomalies biologiques
 - Pas d'anomalie biologique : bilan normal ou non réalisé
 - Une anomalie biologique : syndrome inflammatoire biologique, anomalie du bilan hépatique...
 - Au moins deux anomalies biologiques.

Tableau V : Lien entre Asthénie et autres signes clinico-biologiques (n = 104).

ASTHENIE (n= 104)		ANOMALIES BIOLOGIQUES							
		Aucune	sd inflam. (VS CRP)	bilan hépatique	Insuffisance rénale	anémie	hyper calcémie	hyper ferritinémie	plusieurs anomalies
C L I N I Q U E	Seule	24		1	-	-	-	1	2
	Amaigrissement	12	4	-	-	1	-	-	2
	Douleur(s) articulaire(s)	9	2	-	-	-	-	-	2
	Infections à répétition	5	-	-	-	-	-	-	-
	Lésions dermatologiques	1	-	-	-	-	-	-	-
	Neuropathie	1	-	1	-	-	-	-	-
	Douleur(s) osseuse(s)	2	-	-	-	-	-	-	-
	Fièvre	2	1	-	-	-	-	-	-
	Prurit	1	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles cognitifs	1	-	-	-	-	-	-	-
	Infection sévère	1	-	-	-	-	-	-	-
	Stress	1	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles digestifs	1	-	-	-	-	-	-	-
	Syndrome tumoral	0	-	-	-	-	-	-	-
	Plus de 3 motifs cliniques	11	8	2	-	-	-	-	5

Dans 24 cas, la prescription a été motivée par l'observation d'une asthénie isolée.

Nous retrouvons l'amaigrissement et les douleurs articulaires comme signes associés les plus fréquents. L'asthénie est associée à des douleurs articulaires dans 23 observations qu'il y ait ou non d'autres signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques (les résultats exhaustifs permettant ces calculs étant présentés en annexe B).

Elle est accompagnée d'un amaigrissement dans 35 observations car il est fréquent qu'ils soient cités au sein d'un faisceau d'arguments cliniques (au moins trois signes).

3.1.2. Amaigrissement

Nous avons effectué le même type d'analyse en se basant sur le critère de l'amaigrissement (Tableau VI).

Tableau VI : Lien entre amaigrissement et autres signes clinico-biologiques (n = 46).

AMAIGRISSEMENT (n= 46)		ANOMALIES BIOLOGIQUES							
		Aucune	sd inflam. (VS CRP)	bilan hépatique	Insuffisance rénale	anémie	hyper- calcémie	hyper- ferritinémie	plusieurs anomalies
C L I N I Q U E	Seul	4	1	-	-	-	-	-	-
	Asthénie	12	4	-	-	1	-	-	2
	Douleur(s) articulaire(s)	1	1	-	-	-	-	-	-
	Infections à répétition	1	-	-	-	-	-	-	-
	Lésions dermatologiques	-	-	-	-	-	-	-	-
	Neuropathie	-	-	-	-	-	-	-	-
	Douleur(s) osseuse(s)	2	-	-	-	-	-	-	-
	Fièvre	-	-	-	-	-	-	-	-
	Prurit	-	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles cognitifs	-	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles digestifs	-	-	-	-	-	-	-	-
	Syndrome tumoral	1	-	-	-	-	-	-	-
	Plus de 3 motifs cliniques	5	5	1	-	-	-	-	5

Sur les 46 EPS (25,7%) prescrites chez un patient ayant maigri, il y a également une asthénie dans 35 cas. L'amaigrissement seul est beaucoup moins fréquent (4 cas).

3.1.3. Douleurs articulaires (Tableau VII)

Les douleurs articulaires, lorsqu'elles ont été décrites par le prescripteur sont à type de polyarthrites principalement. Sur les 43 patients présentant des douleurs articulaires (24% des 179 appartenant à la catégorie « clinico-biologique »), 18 avaient eu un bilan biologique retrouvant un syndrome inflammatoire.

Tableau VII : : Lien entre douleurs articulaires et autres signes clinico-biologiques (n = 43).

Douleur articulaire (n= 43)		ANOMALIES BIOLOGIQUES							
		Aucune	sd inflam. (VS CRP)	bilan hépatique	Insuffisance rénale	anémie	hyper calcémie	hyper- ferritinémie	plusieurs anomalies
C L I N I Q U E	Seule	11	5	1	-	-	-	-	-
	Asthénie	9	2	-	-	-	-	-	2
	Amaigrissement	1	1	-	-	-	-	-	-
	Infections à répétition	-	-	-	-	-	-	-	-
	Lésions dermatologiques	-	-	-	-	-	-	-	-
	Neuropathie	-	-	-	-	-	-	-	-
	Douleur(s) osseuse(s)	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fièvre	-	-	-	-	-	-	-	-
	Piqûre de tique	1	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles cognitifs	-	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles digestifs	-	-	-	-	-	-	-	-
	Syndrome tumoral	-	-	-	-	-	-	-	-
	Plus de 3 motifs cliniques	3	5	-	-	-	-	-	2

3.1.4. Syndrome inflammatoire biologique (Tableau VIII)

De la même façon nous avons étudié les patients qui avaient parmi leurs motifs de prescription un syndrome inflammatoire biologique, soit 40 patients (22,3%).

29 d'entre eux n'avaient pas d'anomalie biologique associée.

Parmi les signes cliniques associés, nous retrouvons les douleurs articulaires (n= 18) mais surtout un profil de patients présentant plusieurs signes cliniques associés parmi asthénie, amaigrissement et douleurs articulaires.

Tableau VIII : Lien entre syndrome inflammatoire et autres anomalies clinico-biologiques (n = 40).

Syndrome inflammatoire biologique (VS et/ou CRP) (n=40)		ANOMALIES BIOLOGIQUES							
			Seul	Bilan hépatique	Insuffisance rénale	Anémie	Hyper calcémie	Hyper- ferritinémie	Plusieurs anomalies
C L I N I Q U E	Sans	-	3	-	1	-	-	-	-
	Asthénie	-	-	2	-	-	-	-	-
	Amaigrissement	-	1	-	-	-	-	-	-
	Douleur(s) articulaire(s)	-	5	-	-	-	-	-	-
	Infections à répétition	-	1	-	-	-	-	-	-
	Lésions dermatologiques	-	-	-	-	-	-	-	-
	Neuropathie	-	1	-	-	-	-	-	-
	Douleur(s) osseuse(s)	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fièvre	-	-	-	-	-	-	-	-
	Piqûre de tique	-	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles cognitifs	-	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles digestifs	-	-	-	-	-	-	-	-
	Syndrome tumoral	-	-	-	-	-	-	-	-
Plusieurs motifs cliniques	-	18	5	-	1	-	-	2	

3.2. Bilan systématique

Pour 43 électrophorèses des protéines sériques (soit 14,5% des 295 EPS étudiées), les prescripteurs ont déclaré avoir prescrit le bilan de façon systématique.

Il s'agit de 14 prescripteurs différents, le nombre moyen de prescriptions par médecin est de 3,1 (Figure 9).

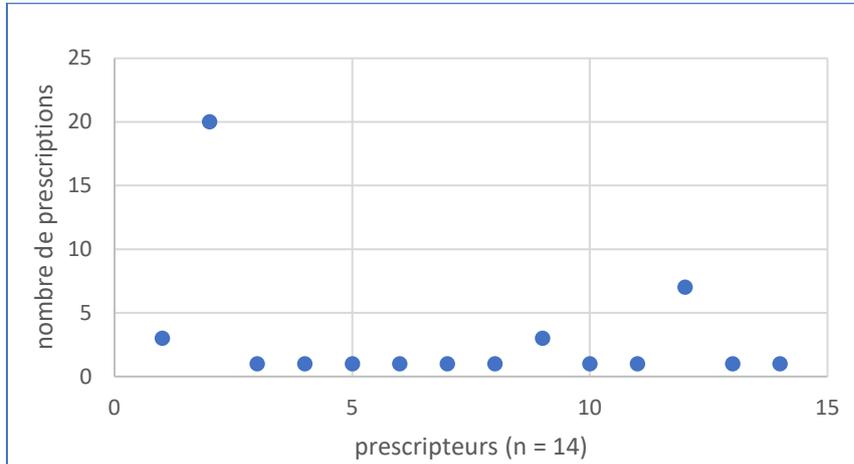


Figure 9 : Courbe de dispersion, Nombre d'EPS prescrites par médecin (n = 14).

Lors de bilans prescrits de façon systématique, il était demandé dans le questionnaire à quelle catégorie de personnes cela s'appliquait ainsi que le rythme de suivi.

Huit médecins (pour 29 EPS) ont répondu à la catégorie d'âge et de sexe selon la répartition du tableau 9. Six médecins (pour 31 EPS) ont répondu au rythme de réalisation de ces bilans systématiques comme décrit dans le Tableau IX.

Tableau IX : Bilan systématique : Catégorie de patient et rythme de suivi décidés pour chaque prescripteur.

	Nombre d'EPS	Catégorie	Rythme
Prescripteur 1	3	>70ans	-
Prescripteur 2	20	Femmes	1 an sur 2
Prescripteur 3	1	>50ans	3-5 ans
Prescripteur 4	1	50-80ans	Annuel
Prescripteur 5	1	> 50ans	Annuel
Prescripteur 6	1	>70ans	-
Prescripteur 7	1	Femmes > 50ans	-
Prescripteur 8	7	-	Annuel
Prescripteur 9	1	Femmes > 40 ans	3 à 5 ans

Chaque ligne correspond à un prescripteur ayant répondu à une ou deux de ces questions.

3.3. Examen prescrit dans le cadre de la découverte ou du suivi d'une pathologie (Tableau X)

Il s'agit de 71 prescriptions (soit 24,1% du total des 295 EPS étudiées) qui sont à séparer en plusieurs parties :

- Les EPS prescrites dans le cadre du suivi d'une pathologie hématologique (n = 50).
- Les EPS réalisées de façon régulière au cours du suivi de pathologies autres (n = 12) : insuffisance rénale chronique et patient dialysés, patients sous chimiothérapie pour cancer solide ou traitement immunosuppresseur et diabète.
- Les EPS prescrites au diagnostic d'une pathologie autre (n = 9) : il s'agit notamment du premier bilan réalisé par les rhumatologues au diagnostic d'ostéoporose non fracturaire (Nous avons comptabilisé les ostéoporoses fracturaires parmi les patients présentant des signes osseux).

Tableau X : Prescription au sein du suivi/diagnostic d'une pathologie autre (n = 71).

Suivi d'une pathologie hématologique connue	50	Suivi d'une pathologie autre	12
Gammopathie monoclonale	10	Insuffisance rénale chronique	4
Myélome multiple	9	Traitement par chimiothérapie ou immunosuppresseur	7
Maladie de Waldenström	1	Diabète	1
Lymphome	16	Bilan initial d'une pathologie autre	9
DICV	4	Ostéoporose non fracturaire	6
Hypogammaglobulinémie	1	Chirurgie bariatrique	2
LLC	3	Inflammation digestive	1
LAL	1		
LAM	2		
Anémie	2		
Myélodysplasie	1		

3.4. Raison inconnue

Nous avons recensé 2 électrophorèses dont les prescripteurs ignoraient le motif de prescription.

Au total, dans notre étude les EPS sont prescrites :

- Pour près de **61%** au décours d'une consultation sur des **arguments clinico-biologiques**.

Parmi celles-là, l'**asthénie** représente le motif de prescription principal (58%) qu'elle soit seule ou accompagnée d'autres signes cliniques ou d'anomalies biologiques.

Les autres éléments les plus fréquemment cités sont l'**amaigrissement** (25,7%), les **douleurs articulaires** (23,5%) et un **syndrome inflammatoire** biologique (22,3%).

- Pour **14,5%** de façon **systématique** rentrant alors dans le cadre d'un bilan annuel ou plus espacé.
- Pour **24,1%** dans le cadre du **suivi** ou de la **découverte** d'une pathologie autre.
Pour **16,4%** dans le cadre du **suivi d'une hémopathie**, principalement lors du suivi d'un lymphome. **6,8%** sont prescrites dans le cadre du **suivi d'un pic connu** (10 MGUS, 9 Myélome, 1 maladie de Waldenström) et **1,7%** dans le cadre du suivi d'une **hypogammaglobulinémie**.

4. Résultats secondaires : analyses des résultats des 295 EPS

La partie « Résultats » du questionnaire papier a été très peu remplie par les médecins interrogés. Nous avons pu récupérer la partie résultats à partir des électrophorèses collectées au niveau des laboratoires, néanmoins, la partie « devenir choisi par le médecin et suivi » est cette fois ci incomplète.

4.1. Résultats rendus par le laboratoire

Nous avons classé les résultats selon les différents commentaires rendus par les laboratoires, ils sont représentés dans la Figure 10 .

Sur l'ensemble des 295 EPS étudiées, 183 (soit 62%) sont normales. Nous allons étudier plus en détail celles retrouvant un pic ou une hypogammaglobulinémie et observer pour chaque cas les conditions qui ont amené à la prescription de l'EPS.

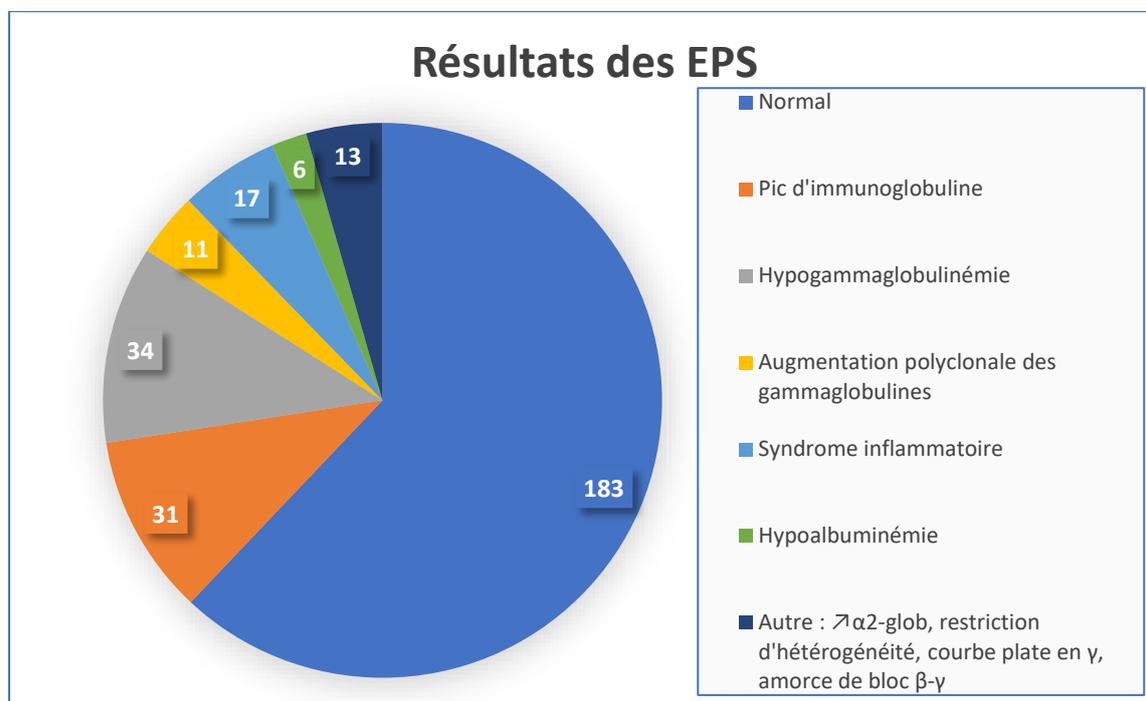


Figure 10 : Classification des Résultats des électrophorèses (n = 295).

4.2. Electrophorèses retrouvant un (ou deux) pic(s) (n = 31)

Nous avons séparé les EPS prescrites au cours du suivi d'une pathologie hématologique (n = 22) de celles qui permettent la découverte d'un pic (n = 9).

4.2.1. Suivi d'une hémopathie (Tableau XI)

Parmi les 31 pics retrouvés dans cette étude, 22 rentrent dans le cadre d'un suivi de pic connu. (MGUS, maladie de Waldenström, Myélome, Lymphome ou LLC avec pic).

Il est intéressant de noter que sur les 10 gammopathies monoclonales de signification indéterminée suivies, le Sex-Ratio H/F est de 2,3 avec une moyenne d'âge de 74ans.

Ces patients sont suivis en majorité par un hématologue (n = 5) puis par un interniste (n = 2), un médecin généraliste (n = 2) et un endocrinologue (n = 1).

Tableau XI : Description de la population de patients présentant un pic connu (n = 22).

PATHOLOGIE SUIVIE	NOMBRE	PATIENT			PRESCRIPTEUR			
		Age moyen	Hommes	Femmes	Hématologue	Interniste	Médecin généraliste	Endocrinologue
MGUS	10	74,1	7	3	5	2	2	1
Maladie de Waldenström	1	78	-	1	-	1	-	-
Myélome multiple	7	67,8	1	6	6	1	-	-
Lymphome	3	62,6	1	2	2	1	-	-
LLC	1	69	-	1	1	-	-	-

Il est à noter qu'un patient de 89 ans suivi pour une gammopathie monoclonale à IgG κ depuis 2010 (pic aux alentours de 20g/l) a, au cours de ce bilan, majoré son pic à 37g/l avec de façon concomitante l'apparition d'une anémie ayant conduit au diagnostic de myélome.

4.2.2. Découverte d'un pic

Lors de cette étude, il y a eu une découverte de pic dans 9 cas.

Les prescripteurs sont majoritairement des médecins généralistes (n = 6) puis des spécialistes médicaux (un gastro-entérologue, un cardiologue et un pneumologue).

Au vu du nombre de cas, nous n'avons pas réalisé de statistiques mais détaillé chacun d'entre eux dans le Tableau XII.

Tableau XII : Conditions de prescription chez les patients ayant une découverte de pic (n = 9).

PRESCRIPTION		PATIENT			PIC		DEVENIR	
Prescripteur	Motif	Age	Sexe	ATCD	Type	Taille (g/L)	Avis spécialisé	Devenir
Gastro-entérologue	Perturbation du bilan hépatique	45	F	Sd Turner	IgM κ	1,73	Avis téléphonique	Contrôle à 6 CHU mois
MG	Asthénie, infections à répétitions, diarrhées, perturbation du bilan	60	F	Glioblastome stade IV	IgM κ IgG λ	1,6 1,7	NR	NR
Cardiologue	Systématique > 70 ans	88	F	coronaropathie	IgG κ	2,63	NR	NR
MG	Asthénie, douleur osseuse	91	F	diabète	IgM κ Ig G κ	2,58 2,02		Contrôle à 6 mois
MG	Bilan d'Embolie Pulmonaire bilatérale	52	H		IgG λ	2,29	Consultation spécialisée	
Pneumologue	Infections à répétition	52	H	Asthme	IgM λ	1,97	Consultation CHU Bio, TDM, Cs	
MG	Asthénie, Amaigrissement, Elévation VS/CRP	88	H		IgA λ	5,83	Consultation Spécialiste	
MG	ATCD familial de maladie de Waldenström	74	F		NR	NR	NR	
MG	Cancer colique avec métastases osseuses	72	H		NR	NR	Consultation oncologue du patient	

Dans notre étude, l'âge moyen de découverte d'un pic est de 69 ans, le Sex Ratio H/F est de 0,8. Sur les 9 pics, seuls 7 ont été quantifiés et sont inférieurs à 3g/l pour 6 d'entre eux.

Six prescripteurs de ces examens ont répondu avoir programmé soit une consultation spécialisée (Cs) soit un contrôle biologique à 6 mois.

Le seul argument de prescription cité plusieurs fois est l'asthénie (3 observations).

4.3. Hypogammaglobulinémie (n = 34)

De la même façon, nous avons séparé les électrophorèses entre celles prescrites dans le cadre du suivi d'une hypogammaglobulinémie (n = 10) et celles qui permettent de la découvrir (n = 24).

4.3.1. Suivi d'une hypogammaglobulinémie (n = 10)

Parmi les 34 patients ayant un résultat concluant à une hypogammaglobulinémie, il s'agit d'une prescription dans le cadre du suivi de cette anomalie pour presque 30%. La description des patients correspondants est donnée dans le Tableau XIII.

Tableau XIII : Population des patients suivis pour une hypogammaglobulinémie (n = 10).

PATHOLOGIE SUIVIE	NOMBRE	PATIENT			PRESCRIPTEUR		
		Age moyen	Hommes	Femmes	Hématologue	Interniste	Rhumatologue
Hémopathie	6	55,3	3	3	-	-	-
DICV	3	63,6	2	1	-	2	1
bilan initial au diagnostic d'ostéoporose	1	60	-	1	-	1	-

Seuls 3 patients ont une hypogammaglobulinémie considérée comme sévère (< 6g/l), il s'agit de 2 patients présentant une hémopathie en cours de traitement suivis par un hématologue et d'un patient présentant un DICV connu substitué et suivi par un interniste.

4.3.2. Découverte d'une hypogammaglobulinémie (n = 24)

La découverte de cette hypogammaglobulinémie résulte d'une prescription systématique dans 2 cas et le prescripteur ignore le motif de cet examen une fois.

Les 21 bilans restant de cette catégorie sont prescrits pour des anomalies cliniques ou biologiques seules ou en association, elles sont recensées dans le Tableau XIV.

Tableau XIV : Découverte d'une hypogammaglobulinémie : Recensements des anomalies cliniques et/ou biologiques évoquées (n = 24).

Signes cliniques	Nombre	Anomalies biologiques	Nombre
Asthénie	12	VS/CRP	4
Infections à répétition	5	Perturbation bilan hépatique	3
Douleurs articulaires	4	Anémie	1
Fièvre	3	Hyperferritinémie	1
Sueurs nocturnes	2		
Amaigrissement	2		
Douleurs osseuses	2		
Troubles digestifs	1		
Urticaire	1		
Prurit	1		
Syndrome tumoral	1		

L'âge moyen de ces patients est de 57,6 ans, le SexRatio H/F est de 0,5. L'asthénie est à nouveau le motif de prescription le plus fréquent souvent associé à d'autres signes.

Le devenir de ces patients suite à cet examen a très peu été décrit par les médecins. Il a même été considéré comme normal dans 4 cas par le prescripteur alors que sur le résultat initial récupéré au laboratoire, il existait une hypogammaglobulinémie modérée.

Seuls 4 médecins avaient prévu de reconstrôler l'électrophorèse à 1 mois (n = 1), à 6 mois (n = 1) et à 1 an (n = 2).

Un prescripteur a signalé que l'ensemble du bilan effectué au moment de notre recueil l'a amené à réaliser un bilan complémentaire radiologique et à diagnostiquer un cancer pulmonaire. Dans ce cas précis, les motifs du bilan étaient asthénie, syndrome tumoral, amaigrissement, anémie et syndrome inflammatoire biologique chez un patient fumeur de 64 ans.

4.4. Diagnostic de pathologies autres lors de la réalisation de ce bilan

Les prescripteurs ont signalé avoir diagnostiqué 6 pathologies sans qu'il n'y ait de pic à l'EPS lors de la réalisation de ce bilan :

- 3 néoplasies pulmonaires
- 1 néoplasie prostatique métastasée au niveau osseux
- 1 LLC
- 1 hyperthyroïdie sous Cordarone.

Les résultats des 295 EPS réalisées se répartissent ainsi : normales dans 183 cas (soit 62%), hypogammaglobulinémie dans 34 cas (11,5%), pic d'immunoglobuline dans 31 cas (10,5%), syndrome inflammatoire dans 17 cas (5,8%), augmentation polyclonale dans 11 cas (3,7%), hypoalbuminémie dans 6 cas (2%) et autre dans 13 cas (4,4%).

Parmi les 31 EPS retrouvant un pic :

- 22 EPS étaient prescrites dans le cadre du suivi de pic connu (GMSI, myélome, maladie de Waldenström, lymphome, LLC).
- 9 EPS (soit 3% des EPS totales) ont abouti à la découverte d'un pic (le plus grand taux était de 5,8g/L).

Parmi les 34 EPS objectivant une hypogammaglobulinémie :

- 10 étaient prescrites dans le cadre du suivi d'un DICV ou d'une hémopathie
- 24 EPS (soit 8,1% des EPS totales) ont abouti à la découverte d'une hypogammaglobulinémie. Au sein de ce groupe, aucune d'entre elles n'était sévère, nous avons peu d'informations sur le devenir de ces patients, le questionnaire ayant été peu renseigné dans ce cas.

DISCUSSION

1. Principaux résultats de l'étude

Le but de ce travail était de réaliser un état des lieux des pratiques concernant la prescription de l'EPS en laboratoire de ville sur une période donnée.

1.1. Objectif principal : le motif de prescription

L'objectif principal était la description du motif de prescription de l'EPS.

Cette prescription était motivée par la découverte d'anomalies cliniques ou biologiques dans 179 cas (61% des 295 EPS).

Les principaux signes cités (seuls ou en association) étaient : l'asthénie (104 EPS), l'amaigrissement (46 EPS), les douleurs articulaires (41 EPS), les infections à répétition (21 EPS), les douleurs osseuses (12 EPS), les lésions dermatologiques (12 EPS), la fièvre (12 EPS) ...

Un grand nombre d'EPS était réalisé au sein d'un bilan systématique (n = 43 soit 14%).

Recommandations HAS

En janvier 2017, après la réalisation de notre étude, sont parues des recommandations HAS concernant l'indication d'une primo-prescription d'EPS à la recherche d'une immunoglobuline monoclonale (33). La fiche mémo est présentée en annexe.

La prescription d'une EPS de façon systématique n'y est pas recommandée.

Les indications de prescriptions sont issues d'une étude française de 2011 (34) reprise pour les recommandations HAS :

- Infections à répétition des voies aériennes supérieures et pulmonaires.
- Douleurs osseuses non traumatiques sans anomalies à l'examen radiologique standard.
- Polyarthrite inexpliquée.

- Adénopathies, splénomégalie.
- Neuropathie périphérique inexpliquée.
- Purpura vasculaire.
- Anomalies de l'hémogramme sans cause évidente (principalement anémie, lymphopénie isolée ou hyperlymphocytose).
- Vitesse de sédimentation élevée avec CRP normale (en dehors de la grossesse et en tenant compte de l'âge).
- Hypercalcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie).
- Insuffisance rénale récente (sans obstacle).
- Protéinurie significative (> 0,5 g/L).
- Certaines anomalies osseuses radiologiques : fracture vertébrale suspecte, fracture pathologique, géodes.
- Et dans une situation d'urgence rare : le syndrome d'hyperviscosité.

Les critères HAS ne sont pas applicables à notre étude car notre questionnaire était moins précis pour certains critères (douleurs articulaires vs polyarthrite inexpliquée, anémie vs anomalie de l'hémogramme sans cause évidente, élévation de la VS et/ou de la CRP vs élévation de la VS avec CRP normale...).

Néanmoins, afin de visualiser les points communs et les points divergents plus facilement, nous avons regroupé dans le Tableau XV les différents arguments cliniques ou biologiques relevés dans 3 situations distinctes :

- Proposés aux médecins prescripteurs dans le questionnaire papier.
- Recueillis dans nos résultats
- Cités comme indication à la réalisation d'une EPS à la recherche d'une immunoglobuline monoclonale selon l'HAS.

Tableau XV : Comparaison des motifs cliniques ou biologiques de notre étude à ceux de l'HAS.

QUESTIONNAIRE	RESULTATS	nb	INDICATIONS HAS
CLINIQUE			
Asthénie	Asthénie	104	
Amaigrissement	Amaigrissement	46	
Fièvre	Fièvre	12	
Syndrome tumoral	Syndrome tumoral	8	Adénomégalie, splénomégalie
Douleur articulaire	Douleur(s) articulaires	41	Polyarthrite inexpliquée
Douleur(s) osseuse(s)	Douleur(s) osseuse(s)	12	Douleurs osseuses non traumatiques sans anomalie radiologique
Neuropathie	Neuropathie	6	Neuropathie périphérique inexpliquée
Infections à répétition	Infections à répétition	21	Infections à répétition des voies aériennes et supérieures
Lésions dermatologiques	Lésions dermatologiques	12	
Autres	Occlusion vaisseaux rétiniens	2	Signes d'hyperviscosité
	Surdité brusque	1	
	Vertiges	1	
	Troubles digestifs/diarrhées chroniques	4	
	Prurit	3	
	Sueurs nocturnes	3	
	Stress	3	
	Episode d'infection sévère	2	
	Troubles cognitifs	1	
	Piqûre de tique	1	
			Purpura vasculaire
BIOLOGIE			
Syndrome inflammatoire biologique	Syndrome inflammatoire biologique	40	VS élevée avec CRP normale
Bilan hépatique anormal	Bilan hépatique anormal	16	
Insuffisance rénale	Insuffisance rénale	8	Insuffisance rénale récente
Anémie	Anémie	4	Anomalie de l'hémogramme sans cause évidente
Hypercalcémie			Hypercalcémie
Autres	Hyperferritinémie	1	
			Protéinurie significative
RADIOLOGIE			
			Certaines anomalies osseuses radiologiques
BILAN SYSTEMATIQUE		43	Non recommandé

Nous ne pouvons pas strictement comparer notre étude à ces recommandations pour deux raisons, la première étant que les recommandations HAS concernent les EPS prescrites à la recherche d'une immunoglobuline monoclonale seulement, excluant donc celles prescrites par exemple à la recherche d'une hypogammaglobulinémie ou d'un bloc β - γ . La deuxième consiste en l'absence de congruence entre les deux listes de motifs (résultats et recommandations).

Nous les avons mis en parallèle dans le tableau XV afin d'avoir une vue d'ensemble concernant les différences et similitudes, néanmoins les différents critères listés face à face ne sont pas strictement comparables :

- Nous recensons les douleurs articulaires alors que les recommandations de l'HAS citent des polyarthrites inexplicées impliquant non seulement une localisation multiple des douleurs mais surtout qu'un bilan de première intention n'ai pas permis de diagnostic au préalable.
- Ce raisonnement est similaire pour la comparaison Neuropathie / neuropathie périphérique inexplicée.
- Nous avons choisi de réunir VS et CRP dans la catégorie « Syndrome inflammatoire biologique » à partir du moment où l'une des deux mesures était élevée or dans les recommandations HAS il est spécifié élévation de la VS sans CRP.

Nous pouvons observer qu'il semble qu'un nombre important de motifs de prescription d'EPS de notre étude ne répond pas à ces critères : EPS systématiques (n = 43), signes généraux (asthénie, amaigrissement...) ...

Cependant, ces EPS prescrites pour des signes généraux le sont souvent dans un contexte de faisceau de signes associés et il est difficile pour un médecin de ne pas prescrire de bilan à la recherche d'une pathologie néoplasique chez un patient présentant une altération de l'état général.

Cas particulier de l'asthénie

L'asthénie est le premier signe clinique concerné (cité 104 fois). Ce résultat est intéressant car il s'agit d'un signe subjectif difficile d'appréciation par le médecin.

L'asthénie est un symptôme fréquemment rencontré en médecine générale. Elle concerne 1 à 5% des consultations en tant que plainte isolée mais elle touche 10 à 40 % des patients lorsqu'elle est spécifiquement recherchée à l'interrogatoire (35). Il s'agit d'un état de fatigue pathologique, durable sans cause immédiate (effort) et qui ne cède pas au repos. Son étiologie est souvent une association des catégories suivantes : asthénie physiologique, toxique ou médicamenteuse, organique ou psychique. Les causes somatiques d'une asthénie sont diverses (néoplasiques, infectieuses, endocriniennes, neurologiques, respiratoires, cardiologiques, hématologiques...), le reste de l'interrogatoire et de l'examen physique est donc déterminant dans la recherche d'une étiologie.

Dans une publication datée de 2012 (35), les auteurs ont suggéré un bilan paraclinique à proposer en cas d'asthénie isolée basé sur les recommandations de bonne pratique belges et une étude américaine récente (36).

Ainsi, en première intention, sont cités : hémogramme, VS ou CRP, transaminases, CPK, TSH, glycémie, créatininémie, bandelette urinaire, ferritinémie, test de grossesse (si approprié).

Le bilan de deuxième intention comporte au niveau biologique : ionogramme, électrophorèse des protéines, cortisolémie, sérologie des hépatites et du VIH (si facteurs de risque) et au niveau radiologique : radiographie du thorax, échographie abdomino-pelvienne.

Dans notre étude l'asthénie est citée 104 fois, ce symptôme est isolé (pas d'autre argument clinique ou biologique) dans 24 observations. A priori, ces prescriptions sortent du cadre des recommandations proposées, néanmoins notre enquête avec questions semi-ouvertes ne permettait pas au médecin d'exprimer sa motivation précise qui peut être expliquée par un ressenti. L'expérience d'un médecin est primordiale dans son choix de conduite à tenir diagnostique lors d'une consultation.

Autres résultats à souligner

Dans notre étude, peu de motifs étaient spécifiquement évocateurs de myélome : nous n'avons pas recensé d'hypercalcémie, peu de douleurs osseuse (n = 12, le tableau était le plus souvent des douleurs mixtes associées aux arthralgies), absence de fracture pathologique, peu de syndromes tumoraux (n = 8).

L'hypercalcémie, les fractures pathologiques sont souvent diagnostiquées dans un contexte d'urgence, le patient étant alors directement adressé dans un service d'accueil des urgences pour sa prise en charge. La réalisation de l'EPS est probablement plus souvent réalisée dans une structure à cette occasion.

Les EPS prescrites suite à la découverte d'une insuffisance rénale ont été séparées de celles prescrites de façon systématique dans le suivi d'une insuffisance rénale chronique connue (au nombre de 4). Les recommandations HAS pour le suivi de la maladie rénale chronique (37) ne citent pas l'EPS comme examen systématique lors du suivi, néanmoins, elle peut être conseillée dans le bilan étiologique initial.

Six EPS ont été prescrites lors du diagnostic d'une ostéoporose (certains patients rentraient dans le cadre d'une consultation nommée « filière ostéoporose » au CHU de Bordeaux). Le collège national des enseignants de rhumatologie conseille effectivement sa réalisation lors du diagnostic d'ostéoporose afin d'éliminer les autres causes d'ostéopathie fragilisante (38).

Comparaison aux travaux antérieurs

Une étude rétrospective a été réalisée au Centre Hospitalier de Lourdes en 2017 lors d'un travail de thèse (31). 37 dossiers de patients adressés en consultation en médecine polyvalente par leur médecin généraliste pour la découverte d'un pic monoclonal entre 2011 et 2016 ont été recensés. Ils ont été séparés selon les critères récents de l'HAS en deux groupes : ceux répondant à ces critères (n = 19) et ceux n'y répondant pas (n = 18).

Nos critères n'étant pas strictement comparables à ceux des recommandations HAS, nous ne pouvons dichotomiser ainsi nos résultats. Il pourrait être intéressant de refaire une étude selon notre idée de départ (étudier une population d'EPS et non une population de patients présentant une découverte de pic) mais en l'adaptant aux critères HAS afin de pouvoir comparer les résultats à cette étude de 2017.

Il faudrait dans ce cas proposer les motifs cités dans la recommandation et redéfinir les critères d'inclusion et d'exclusion afin de n'étudier que les EPS prescrites à la recherche d'un pic.

Une autre étude rétrospective (30) a recensé l'ensemble des patients adressés par des médecins généralistes à un des spécialistes (interniste ou hématologue) du CHU de Marseille pour une première consultation suite à la découverte d'une gammopathie monoclonale de type IgG entre janvier 2011 et janvier 2012. Seuls 25 (22 %) présentaient des anomalies cliniques ou biologiques au moment de la réalisation de l'EPS (douleurs ostéoarticulaires n = 8, asthénie n = 7, douleurs diffuses n = 5, fractures n = 2, anémie n = 1, neutropénie n = 1, adénopathie n = 1).

Le motif de prescription de l'EPS n'est pas précisé pour les 87 autres patients ni le mode de recueil des informations précédant la prescription (relecture des courriers du médecin traitant, interrogatoire du patient...).

1.2. Objectifs secondaires

L'effectif étudié (295 EPS) ne permet pas une analyse statistique des EPS décrivant un pic ou une hypogammaglobulinémie, nous en avons donc effectué une description précise.

En effet, nous avons retrouvé 183 EPS normales (soit 62%), 17 présentant un syndrome inflammatoire (5,8%), 11 une augmentation polyclonale des gammaglobulines (3,7%).

Un pic a été décrit pour 31 patients (soit 10,5%) mais seuls 9 d'entre eux sont une découverte issue d'une primo-prescription.

On retrouve donc 9 GMSI sur l'ensemble des 224 primo-prescriptions (exclusion des EPS de suivi) soit 3,6% de la population étudiée, ce qui correspond à l'ordre de grandeur connu de cette anomalie biologique. L'étude des 21463 habitants du comté d'Olmsted datant de 1995 retrouvait une prévalence de 3,2% pour les plus de 50 ans (13).

L'asthénie est un symptôme cité 3 fois au sein de cette population de 9 patients, elle est accompagnée de signes correspondants aux critères HAS deux fois (douleurs osseuses pour l'un et infections à répétition pour l'autre). Le troisième cas est celui d'un patient présentant une asthénie associée à un amaigrissement et à un syndrome inflammatoire biologique.

De même, 34 cas d'hypogammaglobulinémie ont été retrouvés dont 24 découvertes. La moitié d'entre eux présentaient une asthénie lors de la consultation, le plus souvent avec un symptôme ou une anomalie biologique associés. Les médecins ont signalé des infections à répétition pour 5 patients.

1.3. Autres résultats

Population des prescripteurs

Cette étude nous a permis une description de la diversité des 160 prescripteurs d'EPS.

Ces médecins exercent 17 spécialités médicales ou chirurgicales différentes, dans des conditions diverses : 16% de médecins hospitaliers, 8% de médecins exerçant dans une structure privée et 76% de médecins exerçant en cabinet libéral.

La comparaison de cette population à celle des médecins de Gironde ne nous a pas semblé justifiée. Notre étude ne tenant pas seulement compte des primo-prescriptions d'EPS, il est normal que l'on retrouve un ratio de prescripteurs plus important chez les hématologues, rhumatologues ou internistes.

Population des patients

Nous avons constaté une forte prédominance féminine : Sex Ratio H/F à 0,52.

Un étude publiée en 2002 (39) en Irlande recense 1391 consultations avec un médecin généraliste. 62,5% des patients ayant consulté étaient des femmes.

La fatigue était présente chez 25,6% des patients, elle était dans 6,5% des cas le motif principal de la consultation. Elle était plus fréquemment citée par les patientes (31%) que par les hommes (16%).

Cette prédominance du genre féminin au sein de la population des patients consultant un médecin généraliste et au sein de la population des patients présentant une asthénie peut en partie expliquer notre résultat.

L'âge moyen retrouvé est de 58 ans, il est nettement inférieur à celui retrouvé dans une étude des patients atteints d'immunoglobuline monoclonale dans les hôpitaux de Rennes et de Blois (14) : respectivement 71 et 79 ans.

Diagnostic de pathologies autres lors de la réalisation de ce bilan

Parmi les bilans prescrits, les prescripteurs ont signalé avoir diagnostiqué 6 pathologies autres, sans pic : 5 néoplasies (3 pulmonaires, 1 prostatique, 1 LLC) et une hyperthyroïdie sous Cordarone.

2. Forces de l'étude

Méthodologie et choix de population

Le choix de la population et de la méthodologie qui en découle fait l'originalité de ce travail. Plusieurs travaux (thèses et publications)(30–32) ont étudié les circonstances de découverte d'une gammopathie monoclonale. Les patients consultant en hématologie ou médecine interne pour la découverte d'un pic constituaient la population cible. Le motif de prescription de l'EPS était alors recensé.

A l'inverse notre population cible était l'ensemble des patients ayant fait l'objet d'une prescription d'EPS réalisée en laboratoire de ville. Ceci présente deux avantages :

Nous avons ainsi pu observer les patients dont le résultat était normal ou bien ceux qui ne sont pas adressés au spécialiste pour la suite de la prise en charge. Cela a permis de recentrer l'étude sur l'électrophorèse des protéines particulièrement (reflet de son taux de prescription, de la population à qui elle est prescrite, de son « rendement »).

Le second avantage est une description des pratiques en médecine quotidienne en ville, l'essentiel des études sur le sujet étant réalisé sur des populations de patients consultant à l'hôpital.

Taille de la population

Il s'agit d'une étude observationnelle permettant de décrire les prescriptions d'électrophorèse des protéines pour un grand effectif de patients.

Nous avons relevé un grand nombre d'EPS dès le début de notre étude (628 EPS pour 296 prescripteurs) ce qui nous a permis malgré un taux de réponse de la part des prescripteurs de 54% de pouvoir observer 295 électrophorèses et 160 prescripteurs.

Cet effectif nous a permis d'observer une grande diversité des médecins prescripteurs en termes de spécialité.

Questionnaire spécifique à un patient

Le choix d'un questionnaire ciblé sur une situation clinique précise vécue a probablement incité les médecins à répondre à notre questionnaire.

Les résultats obtenus décrivent mieux les pratiques réelles au quotidien que si nous avions utilisé un questionnaire générique.

3. Limites de l'étude

Population des prescripteurs

Il existe un biais de sélection des médecins réponders. En effet, on peut considérer que certains des médecins non réponders ne répondent pas par peur du jugement, par manque d'intérêt pour le sujet...

Les médecins les plus prescripteurs d'EPS sur la période concernée n'ont majoritairement pas répondu.

En effet, il y a 10 médecins prescripteurs de 8 EPS ou plus. Seuls 3 d'entre eux ont répondu, le nombre d'EPS non renseignées pour les 7 médecins non réponders est de 102.

Ceci peut fausser nos résultats, l'hypothèse étant que pour ces médecins, l'EPS fasse partie de leur bilan systématique.

Taille de la population

La taille de la population étudiée est suffisante pour la description de notre objectif principal. Cependant, au vu de la prévalence d'une gammopathie monoclonale ou d'une hypogammaglobulinémie, il aurait fallu une population initiale plus importante pour pouvoir étudier les conditions de prescription de l'EPS dans ces cas précis.

Choix de la population

L'analyse des EPS réalisées dans un contexte de suivi d'hémopathie apporte peu d'intérêt à ce travail. Il aurait été plus intéressant d'un point de vue statistique d'avoir une population totale de « primo-prescriptions », notamment lors de l'analyse des résultats.

Questionnaire

Le choix des questions semi-ouvertes est intéressant au vu du nombre de réponses étudiées car il permet de standardiser les résultats. Cependant, lors de l'analyse des résultats (principalement celle des EPS anormales), nous avons de nombreuses données manquantes par imprécision. De plus, ce type de questions n'incitait pas le médecin à décrire les raisons du domaine de l'intuitif, du ressenti.

Résultats secondaires

La partie « Résultats » du questionnaire papier a été très peu remplie par les médecins interrogés. Nous y avons vu deux explications possibles :

- Possibilité de répondre au reste du questionnaire de tête ou avec le dossier du patient mais pour renseigner les résultats il faut accéder à un examen biologique réalisé quelques mois auparavant ce qui peut être compliqué (logiciel, résultats papiers) ou du moins chronophage. Il est dans ce cas probable que l'absence de réponse soit considérée comme une électrophorèse normale par le médecin.
- Cette partie était au verso du questionnaire.

Le choix d'un questionnaire sur une feuille recto-verso est une erreur car de nombreux médecins n'ont pas rempli le verso. Heureusement, les informations collectées sur la deuxième page concernaient les résultats et nous avons déjà une partie de ces informations dès le départ via le laboratoire. Cela a principalement posé problème car nous avons eu de nombreuses données manquantes en cas d'EPS pathologique concernant le devenir décidé par le prescripteur.

CONCLUSION

Nous avons étudié 295 EPS réalisées dans des laboratoires de ville en Gironde afin d'observer et de décrire les conditions de leurs prescriptions.

Dans notre étude, 61% des EPS ont été prescrites au décours d'une consultation sur des arguments cliniques ou biologiques. L'asthénie représente le motif le plus fréquemment cité suivie d'un amaigrissement, de douleurs articulaires et de syndrome inflammatoire biologique. Nous avons relevé que 14,5% des EPS étaient prescrites lors d'un bilan systématique. Enfin, 24,1% des EPS n'étaient pas des primo-prescriptions, elles rentraient dans le cadre du suivi d'une hémopathie (MGUS, myélome, maladie de Waldenström, lymphome, hypogammaglobulinémie...) ou de la découverte d'une pathologie autre.

Si la réalisation de ces EPS a permis de découvrir 9 pics monoclonaux et 24 hypogammaglobulinémies, on note que 183 étaient normales.

Notre étude objective donc le grand nombre de prescriptions d'EPS réalisées dans le cadre d'un bilan systématique, ce qui n'est pas recommandé dans les dernières recommandations HAS datant de 2017. Par ailleurs, la fréquence de signes généraux cités dans cette étude évoque bien la difficulté à évaluer la nécessité de prescrire un bilan complet à la recherche d'une pathologie néoplasique pour des patients présentant des symptômes aspécifiques.

Afin de mieux décrire la pratique quotidienne de la prescription d'une EPS, il serait intéressant d'utiliser à nouveau ce schéma d'étude (sélectionner au départ un ensemble d'EPS et non uniquement des EPS pathologiques) tout en effectuant deux modifications : exclure toute EPS rentrant dans le cadre d'un suivi et utiliser les motifs de prescription recommandés par l'HAS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Decaux O, Avet-Loiseau H, Grosbois B. Transformation maligne des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Presse Médicale*. déc 2007;36(12):1985-96.
2. Decaux O. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Médecine Interne*. déc 2013;34:A2-3.
3. Tiselius A. Electrophoresis of serum globulin: Electrophoretic analysis of normal and immune sera. *Biochem J*. sept 1937;31(9):1464-77.
4. Techniques électrophorétiques [Internet]. [cité 27 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/electrophorese/E1.html>
5. Guyard A, De Graeve J, Perard A, Pham B-N. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. *Electrophorèse des protéines*. ANSM; 2013.
6. Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac J-P, Gibaud C, Poulin G, Rivière H, et al. Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006;64(4):367-80.
7. COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 126 : Immunoglobuline monoclonale. In: *Rhumatologie*. Masson Elsevier; 2011.
8. Thomas DC. Interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques. :33.
9. Le Carrer D. Profils électrophorétiques ou profils protéiques ? Intérêts respectifs et limites d'utilisation. *Rev Fr Lab*. nov 1995;1995(279):79-85.
10. Fieschi C. Déficit immunitaire commun variable. *Réanimation*. juin 2008;17(4):393-8.
11. Sibia J, Picard C, Mouthon L, Oksenhendler E. Déficiets immunitaires héréditaires. In: *Traité des maladies et syndromes systémiques*. 6^o édition. Lavoisier medecine; p. 1404-41.
12. Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie, des Universités de Langue française. Item 126 : immunoglobuline monoclonale. In 2010. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_126/site/html/cours.pdf
13. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 30 mars 2006;354(13):1362-9.

14. Decaux O, Rodon P, Ruelland A, Estepa L, Leblay R, Grosbois B. Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales. Expérience d'un centre hospitalier général et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire. *Rev Médecine Interne*. oct 2007;28(10):670-6.
15. Decaux O, Laurat E, Perlat A, Cazalets C, Jego P, Grosbois B. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med*. sept 2009;20(5):457-61.
16. Fain O. Immunoglobulines monoclonales pathogènes. *Rev Prat*. 15 janv 2006;(1):40-50.
17. Haute Autorité de Santé. Guide ALD n°30 - Myélome multiple [Internet]. 2012 [cité 7 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf
18. Fouquet G, Guidez S, Richez V, Systchenko T, Gruchet C, Moya N, et al. Myélome multiple. *EMC Hématologie*. nov 2017;12(4).
19. Macro M. Myélome multiple des os. *Rev Prat*. oct 2015;65:69-75.
20. Société Française d'Hématologie. Référentiel. 2009.
21. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):e538-48.
22. Brouet J-C. Macroglobulinémie de Waldenström. *Rev Prat*. 2006;56:25-30.
23. Lequeu H, Michallet A-S. Définition, classification et facteurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique. *Rev Prat*. nov 2016;66:1016-9.
24. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 21 juin 2018;131(25):2745-60.
25. Société Française d'Hématologie. Leucémie lymphoïde chronique. In: *Polycopié national du collègue des enseignants*. 2010.
26. Haute Autorité de Santé. guide ALD n°30 - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. 2012 mars.
27. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc*. oct 2010;85(10):933-42.
28. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, Foreman BJ, Larson DR, Colby CL, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 23 juill 2009;114(4):785-90.
29. Lipe B, Kyle R. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance : Diagnosis, Predictors of Progression, and monitoring - a pocket guide for the clinician. 2016.

30. Julien M, Meunier B, Retornaz F, Costello R, Mancini J, Mazodier K, et al. Prise en charge des gammopathies monoclonales dépistées en médecine générale : étude des pratiques en médecine interne. *Rev Médecine Interne*. juin 2015;36:A50.
31. Lemonnier M. Le pic monoclonal. Etude de 67 dossiers de patients adressés par leur médecin traitant à la consultation du service de médecine polyvalente du Centre Hospitalier de Lourdes. Thèse d'exercice : Médecine. Université Toulouse III; 2017.
32. Amouzou K. Quand adresser le patient atteint d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée à l'hématologue. Thèse d'exercice : Médecine. Université Lille II; 2013.
33. HAS. Fiche mémo : Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale [Internet]. 2017 [cité 22 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/fiche_memo_eps__v2.pdf
34. Partouche H, Labruyère A. Elaboration et validation d'un référentiel de prescription et de décision en cas de pic monoclonal. *Exercer*. 2011;22(97):68-74.
35. Cathébras P, Toinon M. Asthénie : conduite à tenir. *Rev Prat Médecine Générale*. févr 2012;26(875):111-6.
36. Rosenthal TC, Majeroni BA, Pretorius R, Malik K. Fatigue: an overview. *Am Fam Physician*. 15 nov 2008;78(10):1173-9.
37. HAS. Guide du parcours de soins Maladie rénale chronique de l'adulte [Internet]. 2012 [cité 22 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
38. COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Ostéopathies fragilisantes [Internet]. [cité 22 août 2018]. Disponible sur: http://www.lecofer.org/item-cours-1-9.php#ch_4_4
39. Cullen W, Kearney Y, Bury G. Prevalence of fatigue in general practice. *Ir J Med Sci*. janv 2002;171(1):10-2.

ANNEXES

A- Questionnaire adressé au prescripteur

Numéro d'examen :

PATIENT

Diabète Surcharge pondérale

Hépatopathie connue Infection à VHB Infection à VHC

Infection à VIH Troubles du Comportement

Exposition aux pesticides

ATCD de biothérapie, transplantation, traitement immunosuppresseur

ATCD personnels hémato :

ATCD familiaux hémato

Autres antécédents importants :

MOTIF DE PRESCRIPTION

Merci de cocher le ou les items correspondants

Clinique

Asthénie Amaigrissement Fièvre

Syndrome tumoral (adénopathie, hépatomégalie, splénomégalie)

Douleur osseuse, fracture pathologique Douleur articulaire

Neuropathie Infections à répétition Lésions cutanées, urticaire

Autre :

Biologie

Elévation VS Elévation CRP Insuffisance rénale Anémie

Hypercalcémie Perturbation du bilan hépatique

Autre :

Suivi d'une anomalie existante

Laquelle ?

Date et circonstances du diagnostic :

Rythme du suivi habituel ?

Médecins responsables du suivi ?

Autre :

Bilan systématique.

Si bilan systématique,

Cela concerne-t-il une catégorie d'âge et laquelle ?

A quelle fréquence ?

Ne sait pas

Autre :

RESULTATS

- Normal
- Pic d'Ig
- Hypergammaglobulinémie polyclonale
- Hypogammaglobulinémie
- Hypoalbuminémie
- Syndrome inflammatoire
- Autre :

Si pic :

Taille : g/l

Immunofixation ?

 IgG IgM IgA kappa lambda

Autre (2pics par ex) :

Devenir : Avis spécialisé ?

De quel type ? (appel, consultation, autre)

 Surveillance. A quel rythme :

Avez-vous prescrit un bilan complémentaire ? Si oui lequel ?

B- Détail des résultats de la catégorie « anomalies cliniques ou biologiques »

		SYMPTOMES											ANOMALIES CLINIQUES OU BIOLOGIQUES																							
Aucun		Aucun			Ame			Sd inf.		BH		Ame		I.Ren.		Hypercalcémie		Hyperferritinémie		Sd inf. + BH		Sd inf. + IR		BH + IR		Sd inf. + anémie + IR		Sd inf. + anémie + BH		Total						
1er	2ème	3ème	4ème	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1						
asthénie	-	-	-	24																																
amaigrissement	-			12																																
dl artic.	-			2																																
dermato																																				
inf répétées				2																																
fièvre	-			1																																
Sd tum	-			1																																
vertiges	-			1																																
stress	-			1																																
dl articulaire	-			9																																
dl os	-			2																																
inf répétées				1																																
inf répétées	-			5																																
tb dig	-			1																																
fièvre	-			1																																
dl os	-			2																																
dermato	-			1																																
neuropathie				1																																
stress	-			1																																
prurit	-			1																																
fièvre	-			2																																

S I G N E



Fiche mémo

Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale

Janvier 2017

L'EPS est un examen de biologie médicale qui a pour but la séparation et l'analyse des protéines sériques.

Une EPS peut conduire à détecter une immunoglobuline monoclonale, une hypergammaglobulinémie et plus rarement une hypogammaglobulinémie. La prévalence des immunoglobulines monoclonales dans la population augmente avec l'âge et leur détection est facilitée par les techniques actuellement utilisées.

Cette fiche a pour objectif de préciser les indications de prescription de l'EPS et les conduites à tenir en cas de découverte d'un « pic étroit » sur le tracé d'électrophorèse, et d'illustrer l'importance d'une bonne interaction entre cliniciens, principalement médecins généralistes, et biologistes.

Dans quelles situations la primo-prescription d'une électrophorèse des protéines sériques est-elle justifiée pour la recherche d'une immunoglobuline monoclonale ?

- Infections à répétition des voies aériennes supérieures et pulmonaires.
- Douleurs osseuses non traumatiques sans anomalies à l'examen radiologique standard.
- Polyarthrite inexpliquée.
- Adénopathies, splénomégalie.
- Neuropathie périphérique inexpliquée.
- Purpura vasculaire.
- Anomalies de l'hémogramme **sans cause évidente** (principalement anémie, lymphopénie isolée ou hyperlymphocytose).
- Vitesse de sédimentation élevée avec CRP normale (en dehors de la grossesse et en tenant compte de l'âge).
- Hypercalcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie).
- Insuffisance rénale récente (sans obstacle).
- Protéinurie significative (> 0,5 g/L).
- Certaines anomalies osseuses radiologiques : fracture vertébrale suspecte, fracture pathologique, géodes.

Et dans une situation d'urgence rare : le syndrome d'hyperviscosité.

Le motif de la prescription est une aide à l'interprétation pour le biologiste médical.

Quelle est la conduite à tenir en cas d'anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques évoquant une immunoglobuline monoclonale ?

Ne sont abordées dans cette fiche que les anomalies évoquant une immunoglobuline monoclonale. La « restriction d'hétérogénéité des gammaglobulines », anomalie mineure, ne doit pas amener à réaliser un immunotypage. La protéinurie de Bence-Jones n'a pas à être demandée.

Conduite à tenir par le biologiste médical

- La caractérisation d'une anomalie de l'électrophorèse suspecte d'être une immunoglobuline monoclonale est réalisée à l'initiative du biologiste médical. Actuellement elle est réalisée par immunofixation ou immunotypage. Elle ne doit pas être répétée quand l'immunoglobuline monoclonale est connue.
- La quantification de l'immunoglobuline monoclonale est directement réalisée sur l'électrophorèse des protéines par la mesure de l'aire sous la courbe.

Remarque : le dosage des immunoglobulines (anciennement appelé « dosage pondéral des immunoglobulines ») ne doit pas être utilisé pour quantifier une immunoglobuline monoclonale. Il permet seulement de doser des immunoglobulines polyclonales résiduelles.

Quel commentaire joindre aux résultats biologiques ?

Le biologiste doit noter sans autre commentaire :

- la présence d'un pic étroit ;
- sa quantification quand elle est réalisée ;
- son éventuelle caractérisation comme une immunoglobuline monoclonale.

Conduite à tenir par le prescripteur

La question centrale est de savoir si l'immunoglobuline monoclonale est ou non le témoin d'une hémopathie maligne (risque d'évolution vers un myélome en cas d'IgG ou d'IgA, risque principal d'évolution vers une maladie de Waldenström en cas d'IgM). Il s'agit le plus souvent d'une immunoglobuline monoclonale dite « de signification indéterminée » dont la prévalence augmente avec l'âge.

La conduite à tenir par le prescripteur est fondée sur la situation clinique du patient, le type de l'immunoglobuline monoclonale et sa concentration. Les examens biologiques de première intention comportent au minimum :

- un hémogramme ;
- une calcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie) si IgA ou IgG, dosage des LDH si IgM ;
- une créatininémie.

La prescription du dosage des chaînes légères libres est du domaine du spécialiste de deuxième ligne (technique non remboursée en ville car non inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale).

L'indication de l'imagerie n'est pas systématique. Elle doit être discutée au cas par cas.

Quand demander un avis complémentaire ?

Il est recommandé d'adresser le patient pour avis complémentaire dans les situations suivantes :

- le patient dont la présentation clinique évoque une hémopathie maligne (douleurs osseuses, altération de l'état général, adénopathies, syndrome tumoral) ;
- en cas d'anomalie biologique (anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale) ou à l'imagerie (lésions osseuses) faisant suspecter une atteinte d'organe ;
- en l'absence de tels symptômes, le patient dont au moins un des examens de première intention est anormal, ou dont l'immunoglobuline monoclonale sérique est une IgG > 15 g/L, une IgA ou une IgM > 10 g/L ;
- le patient de moins de 60 ans.

Chez le patient ne justifiant pas d'avis complémentaire, quelle surveillance exercer ?

En cas d'Ig monoclonale asymptomatique sans signes biologiques, la surveillance de l'EPS, avec la même technique, dans le même laboratoire, de l'hémogramme, de la créatininémie, de la calcémie corrigée (si IgG ou A) ou des LDH (si IgM) doit être régulière. L'examen clinique doit être réalisé en parallèle du bilan biologique. La première surveillance est à 6 mois puis annuelle, éventuellement plus tôt en cas de signes cliniques d'appel. La répétition de la caractérisation de l'immunoglobuline monoclonale est inutile au cours du suivi.

En cas de progression de plus de 25 % de la concentration du pic en g/L ou d'apparition de signes cliniques d'appel ou d'anomalie des examens biologiques de suivi, adresser le patient pour avis complémentaire.

L'absence de pic étroit à l'électrophorèse ne permet pas d'écarter le diagnostic de myélome à chaînes légères [10 % des myélomes] ou non sécrétant.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

INTRODUCTION : L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen de biologie utilisé dans des circonstances cliniques et paracliniques variées. La réalisation d'une EPS peut conduire à la découverte fortuite d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), entité asymptomatique témoignant de la prolifération clonale de plasmocytes ou lymphoplasmocytes mais dont l'évolution potentiellement maligne nécessite une surveillance. Si l'augmentation de l'incidence de la GMSI s'explique par le vieillissement de la population et les améliorations techniques au laboratoire de biologie, l'accroissement du nombre de prescription des EPS est aussi probablement en cause. Nous avons cherché à comprendre les motifs de prescription de cet examen biologique en pratique quotidienne.

MATERIEL ET METHODES : Etude observationnelle descriptive de 295 EPS collectées auprès de 17 laboratoires girondins entre le 30 mai et le 10 juin 2016. Nous avons recueilli les données spécifiques à chacun des examens auprès de son médecin prescripteur.

RESULTATS : L'EPS est prescrite lorsque sont observées des anomalies cliniques ou biologiques, ce qui représente 60,7% des cas, les principaux signes étant une asthénie (citée dans 57% de ces observations), un amaigrissement, des douleurs articulaires, des infections à répétition ou un syndrome inflammatoire biologique...

Dans 24,1%, la prescription rentrait dans le cadre d'un bilan de suivi ou de découverte d'une pathologie précise (principalement hématologique). Enfin, 14,6% résultent de prescriptions systématiques.

Sur l'ensemble des 295 EPS, 9 pics d'immunoglobuline et 24 hypogammaglobulinémies ont été découverts.

CONCLUSION : Un grand nombre d'EPS sont prescrites lors de la réalisation d'un bilan systématique ou en présence de signe généraux non spécifiques (asthénie, amaigrissement...), en contradiction avec les recommandations récentes de la HAS.

Mots clefs : électrophorèse des protéines sériques (EPS), gammapathie monoclonale, hypogammaglobulinémie, laboratoire de biologie médicale.

ABSTRACT

Introduction

Serum protein electrophoresis (SPEP) is a laboratory test used in a wide variety of settings. Performing a SPEP can lead to the diagnosis of monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS), a clinically asymptomatic premalignant clonal plasma cell or lymphoplasmacyte proliferative disorder that requires monitoring. If the growing incidence of MGUS can be explained by an aging population and more efficient laboratory techniques, the increasing number of SPEP prescriptions is also presumably a factor. We sought to understand the motives for the prescription of SPEP in everyday practice.

Methods

A descriptive observational study of 295 SPEP collected from 17 laboratories in Gironde from may the 30th to june the 10th 2016. We gathered informations from patients' medical records through a standardized questionnaire sent to the prescriber of each test.

Results

60.7% of SPEP were prescribed because patients presented with specific symptoms or abnormal laboratory tests. The main symptoms and signs were fatigue, weight loss, joint pain, repeated infections, raised inflammatory markers. In 24.1% of cases SPEP was prescribed as part of the follow-up of a known disorder (mainly haematological). Finally 14.6% of SPEP were requested as screening tests in asymptomatic patients. Overall, 9 monoclonal gammopathies and 24 hypogammaglobulinaemias were discovered.

Conclusion

SPEP is largely prescribed as a screening tool in asymptomatic patients or in those presenting with non-specific symptoms such as fatigue and weight loss, in disagreement with recent recommendations by the HAS.