

THESE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

Margaux LEMONNIER

Le 16 octobre 2017

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.**

Directeur de thèse : Docteur Nadine DUBROCA

Jury

Monsieur le Professeur Philippe ARLET	Président du Jury
Monsieur le Professeur Loïc YSEBAERT	Assesseur
Madame le Docteur Bénédicte PUISSANT-LUBRANO	Assesseur
Monsieur le Docteur Grégory PUGNET	Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		P.U. Médecine générale	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
		M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURAS-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

REMERCIEMENTS

À notre Président de jury,

Monsieur le Professeur Philippe ARLET

*Professeur des Universités, praticien hospitalier Service de Médecine interne
du CHU Purpan*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Votre rigueur, votre sens clinique et votre implication constante dans la pédagogie sont le reflet de votre grandeur dans la médecine Toulousaine.

Je tiens également à vous remercier pour m'avoir permis de participer à votre Diplôme Universitaire de Médecine Polyvalente par lequel vous nous transmettez tout votre savoir.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma haute considération.

Aux Membres du Jury,

À Monsieur le Professeur Loïc YSEBAERT

Professeur des Universités, praticien hospitalier du service d'Hématologie de l'IUCT- Oncopole

Je suis très honorée que vous ayez eu l'amabilité de faire partie de mon jury et de juger ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma très haute considération.

À Monsieur le Docteur Grégory PUGNET

Praticien hospitalier du Service de Médecine interne du CHU Purpan,

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury ce jour.

Je tiens à vous remercier également pour votre participation aux enseignements du Diplôme Universitaire de Médecine Polyvalente.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Bénédicte PUISSANT-LUBRANO

Maître de Conférence des Universités, Docteur en Pharmacie et en science (Immunologie), Praticien hospitalier en Biologie médicale du Service d'Immunologie du CHU de Rangueil,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Votre enseignement et votre engagement au sein du laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalo-universitaire de Rangueil, forcent le respect et la gratitude.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À ma Directrice de Thèse,

Madame Nadine DUBROCA

Chef de service et Praticien Hospitalier du service de Médecine Polyvalente du Centre Hospitalier de Lourdes.

Je suis très honorée que tu m'aies proposé ce travail et aidée à le mener à bien.

Je ne peux que te remercier pour ce premier semestre d'internat pour ta pédagogie, ta rigueur, ton sens clinique indéniable, mais également pour les pauses café de 11h.

Tu as fais de moi l'interne que j'étais et le médecin que je deviens. Tu as su me suivre et m'épauler tout au long de mon internat et pour tout cela je te suis vivement reconnaissante.

Je te remercie également de m'avoir fait confiance et de me permettre de mener à bien mon projet professionnel en me proposant un poste d'assistantat dans ton service, j'en suis très honorée.

En espérant avoir été à la hauteur de tes attentes, reçois ce jour l'expression de ma très haute considération et profond respect.

Aux membres de mes anciens stages,

Au service de Médecine du Centre Hospitalier de Lourdes,

À Brissou, Nadine, Sylvie et Laulau, je vous remercie pour ces 6 mois géniaux passés auprès de vous, pour votre apprentissage de la médecine totalement différente mais pour chacun très enrichissante, pour nos fous rires et bon moments passés ensemble.

À l'équipe paramédicale, infirmières, aides-soignantes et ASH, je vous remercie pour votre travail et vos premiers apprentissages de ma vie de « toubib », je vous remercie également pour tous ces excellents moments inoubliables passés auprès de vous. Je vous dis à très vite.

Au service des Urgences du Centre Hospitalier de Tarbes,

Aux médecins, je vous remercie pour cet apprentissage de la médecine d'urgence que vous m'avez apporté, j'ai adoré travailler à vos côtés.

A l'équipe paramédicale, infirmières et aides-soignants, vous savez parfaitement tous le profond respect que je vous porte, ce fut un réel plaisir et bonheur de travailler à vos côtés.

À mes praticiens niveau 1, le Dr BLANCO Jérémy et le Dr DAVY Sandrine,

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir la médecine libérale et toutes ses facettes.

Vos différentes approches de la médecine m'ont beaucoup appris.

Au service de pédiatrie du Centre Hospitalier de Tarbes,

Aux médecins, je vous remercie de m'avoir fait autant progresser dans ce monde complexe qu'est la pédiatrie.

À l'équipe paramédicale, infirmiers et aides-soignants, merci pour votre apprentissage dans la prise en charge et les soins du tout petit à l'adolescent, merci pour tous ces bons moments passés.

Au service de Médecine Polyvalente du CHAC,

Aux médecins, Nadège et Zuzanna, merci pour la confiance que vous m'avez apportée, je vous remercie également pour cet excellent stage de dernière année d'internat que j'ai passé à vos côtés, me confortant dans mon choix de travailler en service de Médecine Polyvalente Hospitalière.

À l'équipe paramédicale, infirmiers, aides-soignants et ASH, je vous remercie pour ce bel enthousiasme dont vous faites preuve tous les jours au travail, pour cette polyvalence et la patience que vous nous accordez. J'ai passé un excellent semestre à vos côtés.

Au service du SMIT du CHU de Purpan,

Aux médecins, je vous remercie pour cette pédagogie dont vous faites preuve, vos connaissances et votre humanité sont pour moi un exemple. Je vous remercie également pour l'accueil que vous m'avez accordé, et la bonne ambiance au travail. Ce fût un réel plaisir et honneur d'avoir pu travailler à vos côtés, même si trois mois c'est trop court.

À l'équipe paramédicale, infirmiers, aides-soignants et ASH, ce fut un plaisir de travailler à vos côtés, l'hémoculture n'a pas de secrets pour vous.

Au service de Médecine Interne – Gastro-entérologie du CHU de Purpan,

Aux médecins, Pr ALRIC, Alice, Delphine et Marine, je vous remercie pour votre pédagogie et votre savoir. J'ai appris énormément à vos côtés, tout cet apprentissage me servira pour mon activité future, je vous en suis reconnaissante.

À l'équipe paramédicale, infirmiers, aides-soignants et ASH, je vous remercie pour cet accueil que vous accordez aux internes (Sandrine !) et également votre gentillesse.

À ma famille,

À mes parents, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez offert et permis de faire pour mener à bien mes projets autant professionnels que personnels.

Je vous remercie également d'avoir cru en moi, pour votre soutien tout au long de mes études, et ce n'était pas toujours évident je le sais bien.

Papa, tu es un architecte accompli et un papa en or, tu as su mener avec brio ta vie professionnelle et de famille.

Maman, merci pour ta patience, et ton éducation, ta gentillesse, ton humour et ton amour. Enfin, merci pour cette aide précieuse que tu m'as apportée dans la rédaction de mon mémoire et ma thèse (Word n'a aucun secret pour toi).

À mon frère et ma sœur,

Sébastien, merci d'avoir été le grand frère que tu as été et que tu restes actuellement. Ta gentillesse mais également ta patience sont un exemple pour moi.

Félicitations pour la si jolie famille que tu as formée avec Amel et mes deux magnifiques nièces Sarah et Camille.

Marie, ma petite grande sœur, petite par la taille (et oui, je ne cesserai pas de mentionner ce détail) mais tellement grande par le cœur. Tu as également formé une magnifique famille avec Mel, je te remercie pour ce beau Noah et cette magnifique Lola qui te rendent si fières.

À mes grands parents Papi Bernard et Mamie Gisèle,

Merci pour votre gentillesse et patience, pour ces magnifiques moments que vous nous avez offerts.

À mes amis,

À mes Pépitas caennaises,

Essteür, Ma Ptite Loutre, Mémiche, Camouille, JuJu, Roberta, Choû, Dugrosel, Clara, Roro, Bichon et Gourby,

J'ai passé tellement d'excellents moments à vos côtés! Je vous remercie pour votre soutien indéniabte tout au long de ces années d'études.

Je vous remercie également et surtout pour tous ces fous rires, ces soirées où c'était du grand n'importe quoi, mais également ces lendemains de soirées survie ; ces magnifiques voyages que l'on a partagés avec tous ces moments inoubliables, gravés à vie ; ces journées BU interminables, à manger les sandwiches de Marco ; nos virées rue Ecuycère à savourer cette si bonne embuscade et les barathons; les tonus caennais (sans commentaire) ; l'Icône, le Dépôt, le Cosy Room et tous ces endroits où l'on a laissé des plumes, et pour tout le reste .

A Simon et Romain, quelle chance j'ai eue de vous avoir comme co-internes, et maintenant amis ! Romain, merci pour ton humour, ta gentillesse et ton côté Chouchou qui nous plaît tant ! Simon, merci également pour ta gentillesse légendaire, tous ces stages partagés à tes côtés, ton soutien tout au long de ce travail de thèse, on va former une super équipe en Novembre ! Je te félicite d'avance pour cette jolie petite fille que vous attendez et ce magnifique couple que tu formes avec Chloé. **Chloé,** merci pour ta gentillesse et ton soutien dans ce travail de thèse.

A mes Lourdaises préférées, Malou, Juju, Monnin, Couture, merci de m'avoir acceptée dans vos montagnes, et pour tous ces excellents moments passés avec vous (mots clés : seringues, passe tête, ski, Bayonne, sieste canapé, le Leffe...) L'avenir promet de belles choses ! Je vous adoooooreeee !

A mes Tarbaises adorées, Fannette, Petit chat, Céline (maître Lotus), Céline Anto, Isa, Yaya, Priska, Manon, Julie, Marie Lulu, Laetitia merci pour votre accueil et votre soutien, vous avez d'immenses qualités et j'ai une chance incroyable de vous avoir pour amies. (Mots clés : seringues, lotus, rousseur, punch, galopins, running, monaco bien sucré...) Love!

A mes co-internes, Hugo, Claire, Clem, François, Nico, Rémi, Margot, Yassine, Shanti, Marine, Arnaud, Alice, Xavier, Jean, les baptistes, Fanny, les Smitologues, Marion et tous les autres, merci pour ces excellents moments passés en stage à vos côtés, et toutes ces belles soirées !

Aux Ariégeoises, Laurine, Marion, Fonfec, Caro, Mélanie, merci pour votre accueil et nos fous rires ! Restez comme vous êtes, à très vite j'espère !

A mes amies d'enfance, Gégé, Sabou, Coryse, nous avons grandi ensemble, merci pour ces beaux moments d'enfance, adolescence et de vie d'adulte.

LISTE DES ABREVIATIONS

EPS : électrophorèse des protéines sériques

SDS : Sodium Dodecyl Sulfate

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

pH : potentiel hydrogène

µl : micro litre

Ig : Immunoglobuline

Kg : kilogramme

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, ou Gammopathie monoclonale de signification indéterminée en français

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

EBV : Epstein Barr Virus

CMV : Cytomégalovirus

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable

VS : Vitesse de sédimentation

CRP : Protéine C Réactive

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

HAS : Haute Autorité de la Santé

INESSS : Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux

CH : Centre Hospitalier

HTA : Hypertension Artérielle

ATCD : Antécédents

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

AEG : Altération de l'Etat Général

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

TGO : aspartate amino transférase

TGP : alanine amino transférase

PAL : Phosphatase Alcaline

GGT : Gamma-Glutamyl transférase

LDH : Lactate Déshydrogénase

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

PROs : Patient-Reported Outcomes

Loi HPST : loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire

FMC : Formation Médicale Continue

Table des matières

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	19
INTRODUCTION	20
I. DEFINITION ET GENERALITES SUR L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES.....	20
1) Introduction	20
2) Historique.....	20
3) Différentes méthodes d'exploration de l'électrophorèse des protéines sériques.	21
II - LES DIFFERENTES PROTEINES ET LEUR DOSAGE PONDERAL EXPLORES PAR ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES.	24
1) Les protéines plasmatiques (15).....	24
2) Présentation de différents profils pathologiques retrouvés à l'électrophorèse des protéines.....	28
III - DEFINITIONS DES GAMMAPATHIES LES PLUS FREQUENTES.....	33
1) MGUS.	33
2) Myélome multiple	33
3) Maladie de Waldenström.	34
4) Leucémie lymphoïde chronique.....	34
5) Amylose AL primitive.	35
6) Lymphome non hodgkinien.	35
IV- RECOMMANDATIONS ACTUELLES SUR LA PRESCRIPTION DE L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES.	35
OBJECTIF DE L'ETUDE.....	37
MATERIEL ET METHODE.....	38
I - MODELE DE L'ETUDE.....	38
II - POPULATION ETUDIEE	38
III - SCHEMA DE L'ETUDE.....	38
IV - RECUEIL DE DONNEES.....	38

V - ANALYSE DES DONNEES.	39
VI - CONFLIT D'INTERET.	39
RESULTATS.....	40
I - RECRUTEMENT.	40
II - POPULATION ETUDIEE.	41
III - ARGUMENTS CLINIQUES POUR REALISATION EPS.....	42
1) EPS indiquée selon les critères de la HAS.....	42
2) EPS non indiquée selon les critères de la HAS.....	43
IV - DIFFERENTES PATHOLOGIES DIAGNOSTIQUEES DANS CHAQUE GROUPE.	44
1) EPS indiquée selon les critères de la HAS.....	44
2) EPS non indiquée selon les critères de la HAS.....	44
3) Comparaison des deux groupes.....	45
V - CRITERES CLINIQUES AYANT ABOUTI AU DIAGNOSTIC DE MGUS POUR CHAQUE GROUPE.....	46
1) EPS indiquée selon les critères de la HAS.....	46
2) EPS non indiquée selon les critères de la HAS.....	46
VI - EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE PREMIERE INTENTION REALISES APRES DECOUVERTE DU PIC.	46
VII - EVOLUTION DES PATHOLOGIES ET SUIVI QUI EN DECOULE.	47
1) MGUS.	47
2) Autres pathologies diagnostiquées :	48
DISCUSSION.....	49
I. METHODE DE L'ETUDE.	49
1) Autres méthodes d'étude envisagées.....	49
2) Population étudiée.	49
3) Points forts de l'étude.....	50
4) Points faibles de l'étude.	50
II - RESULTATS.....	50

1) La MGUS est majoritairement diagnostiquée devant un pic monoclonal.	50
2) Autres hémopathies malignes diagnostiquées.....	52
3) Pertinence de la prescription de l'électrophorèse des protéines sériques par le médecin traitant.	52
4) Les examens complémentaires réalisés au décours du diagnostic.	53
5) Le suivi.....	54
6) Coût de santé induit et vécu du patient.	54
III - PREVALENCE DE LA MGUS ET SENSIBILISATION DES MEDECINS TRAITANTS.....	56
IV - LES MEDECINS ET LES RECOMMANDATIONS.....	58
CONCLUSION.....	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

<u>Figure 1</u>	<i>Tracé électrophorétique normal : 6 fractions protidiques</i>	<i>P. 25</i>
<u>Figure 2</u>	<i>Structure d'une immunoglobuline</i>	<i>P.27</i>
<u>Figure 3</u>	<i>Profil électrophorétique d'un pic monoclonal</i>	<i>P.30</i>
<u>Figure 4</u>	<i>Profil électrophorétique dans un contexte inflammatoire</i>	<i>P. 30</i>
<u>Figure 5</u>	<i>Profil électrophorétique devant un syndrome néphrotique</i>	<i>P. 31</i>
<u>Figure 6</u>	<i>Profil électrophorétique dans un contexte d'insuffisance hépatique</i>	<i>P. 31</i>
<u>Figure 7</u>	<i>Profil électrophorétique d'une hypergammaglobulinémie polyclonale.</i>	<i>P. 32</i>
<u>Figure 8</u>	<i>Profil électrophorétique d'une hypogammaglobulinémie</i>	<i>P. 33</i>
<u>Figure 9</u>	<i>Schéma représentant les dossiers recrutés</i>	<i>P. 40</i>
<u>Figure 10</u>	<i>Age de la population étudiée</i>	<i>P. 41</i>
<u>Figure 11</u>	<i>Graphique représentant les critères de prescription de l'EPS dans le groupe</i>	<i>P. 43</i>
<u>Figure 12</u>	<i>Graphique représentant les critères de prescription de l'EPS dans le groupe où l'examen n'était pas indiqué</i>	<i>P. 44</i>

TABLEAUX

<u>Tableau 1</u>	<i>Indications de prescription de l'EPS en médecine générale d'après Labruyère et Partouche</i>	<i>P. 36</i>
<u>Tableau 2</u>	<i>Principaux antécédents de la population étudiée</i>	<i>P. 42</i>
<u>Tableau 3</u>	<i>Items du questionnaire de Duke</i>	<i>P. 56</i>

INTRODUCTION

I. DEFINITION ET GENERALITES SUR L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES.

1) Introduction

L'électrophorèse des protéines sérique (EPS) est une technique biochimique de séparation fondée sur le fait que des molécules portant des charges électriques différentes migrent à des vitesses différentes lorsqu'elles sont placées dans un champ électrique (1).

Le premier qui réussit à séparer par cette technique les protéines fût le biochimiste suédois Arne Tiselius (1902-1971), prix Nobel de chimie en 1948.

Aujourd'hui, l'électrophorèse des protéines sérique est devenue une technique de routine dans les laboratoires où elle est utilisée pour séparer les protéines.

L'EPS est un examen simple, de plus en plus couramment prescrit en ville comme à l'hôpital. Les laboratoires ont recours à une technique automatisée qui permet de détecter de minuscules pics monoclonaux (2). L'analyse des protéines sériques par EPS est utile dans de nombreuses situations pathologiques pour orienter le diagnostic, préciser la gravité d'une maladie mais également suivre l'efficacité thérapeutique ou l'évolution. Sa prescription bénéficie d'indications cliniques consensuelles, d'autres parfois plus subjectives. Une de ses principales indications est le dépistage, à faible coût, d'une immunoglobulinopathie (3).

Ainsi, cet examen a des indications formelles, qui permettent le diagnostic et le suivi notamment de dyscrasies plasmocytaires et syndromes lymphoprolifératifs associés à un pic monoclonal.

Actuellement, la principale raison pour laquelle une EPS doit être réalisée est la recherche d'une immunoglobuline monoclonale (Fig. 3).

2) Historique.

L'électrophorèse des protéines a été imaginée à la fin du 19^{ème} siècle par S.E Linder et H.Picton en 1892, après s'être inspirés des études de H. Von Helmholtz menées sur l'électro-osmose (4). Ce dernier constate qu'il est possible, sous un champ électrique, de déplacer des particules chargées vers le pôle opposé à leur charge.

En 1937, Arne Wilhelm Kaurin Tiselius met au point la première technique nommée électrophorèse libre, ou électrophorèse en veine liquide. Il a ainsi pu séparer les protéines du sérum sanguin en appliquant un champ électrique, et a obtenu sur le pôle positif des protéines de charge très négatives comme l'albumine, et sur le pôle négatif des protéines de charge positive comme les globulines. Cette technique ne permettait toutefois pas de séparer totalement les protéines.

En 1939, P.Konig et D. Von Klobusitzky ont séparé avec succès les composants de venin de serpent avec l'électrophorèse sur papier.

En 1952, P.Grabar et C.A Williams élaborent l'analyse immuno-électrophorétique, qui permet d'analyser de manière précise des mélanges très complexes d'antigènes. Il parvient ainsi à déceler dans le sérum sanguin plus de 30 constituants indépendants, alors que l'électrophorèse en veine liquide ou sur papier ne permettait de déceler que 5 ou 6 groupes de protéines.

En 1955, O.Smithies met au point la technique d'électrophorèse sur gel d'amidon.

En 1957, J.Kohn sépare les différents phénotypes de l'hémoglobine grâce à l'électrophorèse sur membrane d'acétate de cellulose.

En 1969, BEBER et OSBORN introduisent l'agent dénaturant SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) pour séparer les différentes unités protéiques.

3) Différentes méthodes d'exploration de l'électrophorèse des protéines sériques.

L'électrophorèse est une technique utilisée dans les laboratoires de biologie médicale depuis une soixantaine d'années pour séparer et identifier les protéines sériques.

Pour détecter une protéine monoclonale, Tiselius et Kabak (5) ont d'abord démontré l'activité anticorps dans la fraction gamma globuline en utilisant la méthode électrophorétique « moving-boundery ». Cette méthode était plutôt encombrante, donc en 1951 l'utilisation de papier filtre comme support et de colorant ont permis leur distinction sous forme de bandes distinctes (6).

Puis, Grabar et Williams (7) ont inventé l'immunoélectrophorèse, et enfin Wilson créa, onze ans plus tard, l'immunofixation (8).

Initialement réalisée sur acétate de cellulose et techniquée manuellement, elle fut remplacée par l'électrophorèse sur gel d'agarose. Récemment a été développée l'électrophorèse capillaire, qui est automatisée (9) (10). Cette méthode analytique est très performante et parfaitement adaptée à la routine du laboratoire, elle est rapide, quantitative, reproductible et permet en seulement quelques minutes l'analyse de l'échantillon. Ainsi,

elle représente aujourd'hui la technique de choix, comme l'a démontré, en 2013, un rapport de l'ANSM (11).

Rappel de principes.

L'électrophorèse est une technique permettant de déplacer des ions sous l'effet d'un champ électrique (4). Ceux-ci vont alors migrer vers leur électrode respective. Les anions migreront vers l'anode (potentiel positif) et les cations vers la cathode (potentiel négatif).

En ce qui concerne les molécules non chargées, il n'y'aura alors pas de migration.

La mobilité électrophorétique va dépendre de plusieurs facteurs (12) :

- le pH du milieu
- intensité du champ électrique
- température
- taille et géométrie de la molécule (force de frottement)
- viscosité du tampon
- courants liquidiens : courant d'électrolyse, courant d'électroendosmose

Différentes méthodes d'exploration utilisées actuellement

- Electrophorèse sur gel d'agarose (13) (11):

L'agarose est un polysaccharide extrait de l'agar, sous forme de poudre blanche, électriquement neutre, dissoute dans l'eau à ébullition, puis qui se solidifie pour former un gel stable.

Le matériel nécessaire correspond à une cuve d'électrophorèse, alimentée en continue, formée de deux réservoirs de tampon séparés munis chacun d'une électrode de platine.

Chaque support de gel est placé à cheval, au-dessus de la cloison qui sépare les deux réservoirs. Un volume de 5 µl des échantillons à analyser est déposé sur les fentes dédiées sur le gel.

Puis, le gel est alors placé dans la cuve et le contact électrique est assuré par des bandes de papier filtre trempées dans le tampon. Après fermeture du couvercle l'alimentation est mise en marche et la migration des protéines démarre.

Une fois la migration électrophorétique terminée, le gel est plongé 10 minutes dans le fixateur, puis séché et plongé 10 minutes dans le colorant, l'amidoschwartz. Puis une

succession de bains est réalisée dans la solution de décoloration, de façon à ne laisser apparaître que les bandes des protéines séparées.

- Electrophorèse capillaire :

L'apparition en 1994 d'un système automatisé (Paragon CZE 2000) a permis l'apparition de cette technique d'analyse dans les laboratoires de routine et donc constitué une véritable innovation technique dans le domaine de la biologie clinique (10).

La migration s'effectue dans un tampon de pH = 10, sous un voltage élevé.

Elle est réalisée en parallèle dans huit tubes capillaires, l'alimentation des échantillons se fait en continu.

Le pilotage de l'automate s'effectue par informatique et le tracé apparaît en une dizaine de minute sur l'écran de l'ordinateur, après introduction de l'échantillon.

En raison d'un fort courant d'électroosmose, le sens de migration des fractions protéiques est inversé par rapport au gel d'agarose. Les gammaglobulines sont les premières détectées.

Les avantages par rapport à l'électrophorèse sur gel d'agarose (14):

- Pas d'interférences éventuelles liées à la présence d'une cryoglobuline puisque la migration a lieu 35,5°C.
- La concentration de l'albumine est plus précise (+/- 2% contre 20% sur gel d'agarose)
- L'augmentation des valeurs observées pour les alpha-1-globulines par rapport à la technique sur gel d'agarose s'explique par une meilleure quantification de l'orosomucoïde avec la détection par mesure d'absorbance à 200 nm
- Elle est plus sensible que le gel d'agarose pour la détection d'une immunoglobuline monoclonale (15) (16).

Cette technique offre essentiellement les avantages de la rapidité, de sa très grande sensibilité et elle est réalisée à partir d'échantillons de très faibles volumes.

Elle répond donc aujourd'hui aux contraintes de performance, simplicité, rapidité et coût imposés par l'environnement d'analyses de routine.

- Immunofixation des protéines sériques.

C'est une technique d'immunoprécipitation en gel permettant d'identifier une immunoglobuline monoclonale (17).

Après séparation électrophorétique des constituants du sérum, les différentes pistes de migration sont incubées en présence d'anticorps spécifiques. L'immunoglobuline, lorsqu'elle est présente, est alors immunoprécipitée dans le gel, et après lavage, l'application d'un colorant des protéines permet alors de visualiser la réaction.

- Dosage pondéral des immunoglobulines

Cela permet de doser les IgG, IgA et IgM (3).

- Dosage des chaînes légères circulantes

Il est possible de doser les chaînes légères libres kappa et lambda dans le sérum par technique néphélométrique ou par technique turbidimétrique (18) (19).

Temps et coûts des différentes méthodes

La réalisation d'une électrophorèse des protéines coûte en moyenne 15,0 €, cotée à l'acte B53.

La durée de l'électrophorèse sur gel sera de 90 minutes, tandis que l'électrophorèse capillaire ne dure qu'une dizaine de minutes pour obtenir un tracé électrophorétique.

II - LES DIFFERENTES PROTEINES ET LEUR DOSAGE PONDERAL EXPLORES PAR ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES.

1) Les protéines plasmatiques (15).

Chez l'homme le sang représente 6 à 8% du poids corporel, soit en moyenne 5kg pour un homme de 70kg, équivalent à environ 5 litres.

On distingue :

- la phase cellulaire (45% du volume total) dans laquelle circulent les globules blancs, globules rouges et plaquettes
- la phase liquidienne ou plasmatique (55% du volume total) obtenue après centrifugation du sang, composée d'eau, solutés, minéraux, nutriments, déchets métaboliques, hormones, protéines...

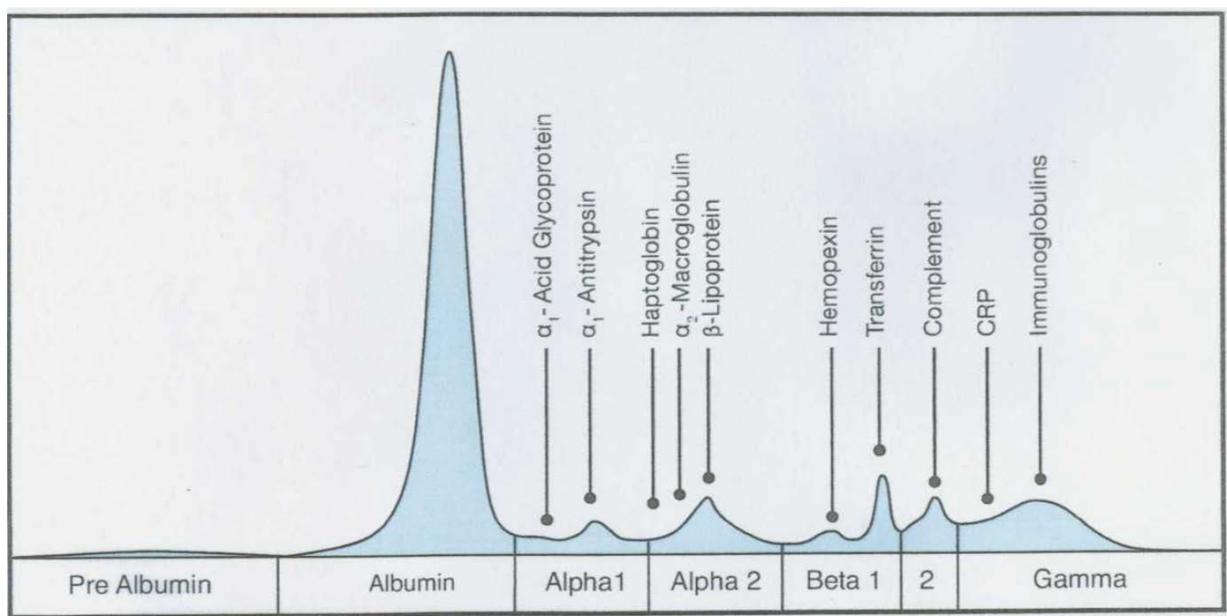
La protidémie plasmatique se définit comme étant la somme de la protidémie sérique et des protéines de la coagulation. Le taux moyen de protéines est de 65 à 80g/L chez l'adulte.

Les valeurs normales d'une EPS sont les suivantes (20) (21) :

- Albumine : 34-46 g/L
- Alpha1-globulines : 2 à 4 g/L
- Alpha2-globulines : 4,5 à 7 g/L
- Beta-globulines : 7 à 13 g/L
- Gammaglobulines (immunoglobulines): 5 à 15 g/L
- Fibrinogène : 2 à 4 g/L

Ces différentes protéines sont représentées par 6 fractions protidiques sur le profil électrophorétique (Fig. 1).

Figure 1 : Tracé électrophorétique normal : 6 fractions protidiques



<http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>

Albumine.

L'albumine est la plus importante des protéines sériques, elle représente habituellement environ 60% des protéines plasmatiques. Cette protéine est synthétisée par le foie, elle est

essentielle pour le maintien de la pression osmotique indispensable à la bonne répartition des liquides entre les vaisseaux sanguins et les tissus ou le milieu interstitiel.

Elle joue aussi un rôle important dans le transport des hormones thyroïdiennes, hormones liposolubles, acides gras libres, bilirubine non conjuguée...

L'hyperalbuminémie est sans signification pathologique, elle traduit généralement une hémococoncentration.

L'analbuminémie est une affection congénitale exceptionnelle.

Par contre, l'hypoalbuminémie se rencontre fréquemment, en cas de cirrhose, dénutrition, syndrome néphrotique, ou encore entéropathies.

Alpha1-globuline.

Les principales alpha1-globulines sont : l'alpha1-antitrypsine, l'orosomucoïde, et l'alpha1-antichymotrypsine. Elles sont également synthétisées par le foie.

Une cirrhose hépatique ou un syndrome néphrotique seront évoqués en cas de diminution de cette fraction, tandis qu'une augmentation évoquera un syndrome inflammatoire.

Le déficit en alpha1-antitrypsine est une maladie génétique qui se manifeste par un emphysème pulmonaire, une cirrhose, une atteinte pancréatique et panniculite, dont seuls les sujets homozygotes peuvent développer une symptomatologie.

Alpha2-globuline

Les alpha2-globulines correspondent à l'haptoglobine, la céruléoplasmine, l'antithrombine III et l'alpha2-macroglobuline.

Cette fraction sera diminuée en cas de cirrhose hépatique, mais augmentée en cas de syndrome inflammatoire ou néphrotique.

Beta-globuline

Elles correspondent à la transferrine, la fraction C3 du complément et une immunoglobuline A.

Leur taux sera diminué en cas de syndrome néphrotique. Tandis que la formation d'un « bloc » beta-gamma est typique d'une cirrhose hépatique.

Gammaglobuline (15).

Les gammaglobulines, ou immunoglobulines, sont composées de quatre chaînes polypeptidiques, deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques. Il existe deux types de chaînes légères : kappa et lambda. Les chaînes kappa représentent deux tiers des chaînes légères totales dans l'espèce humaine (Fig. 2).

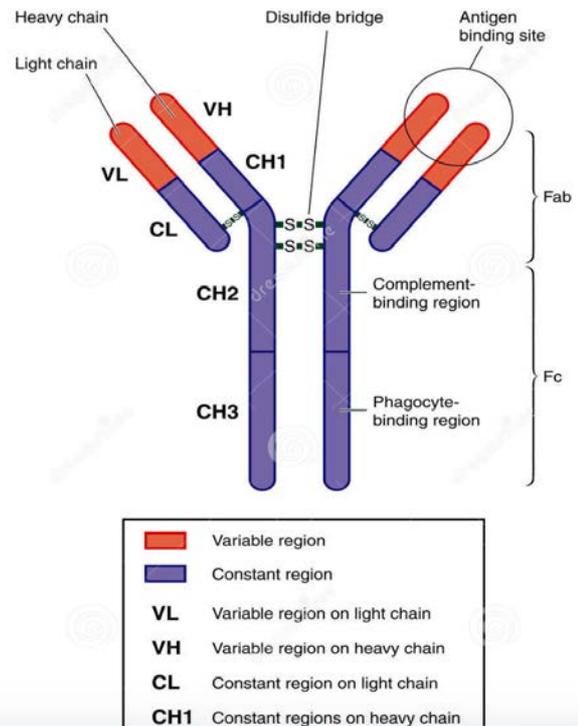


Figure 2 : Structure d'une immunoglobuline.

<https://www.dreamstime.com/stock-photos-anatomy-antibody-image12436223#>

C'est la nature de la chaîne lourde d'immunoglobuline qui détermine sa classe, voire sa sous-classe.

Cette famille est impliquée dans les phénomènes de reconnaissance, de liaison et d'adhésion des cellules. Elle joue un rôle crucial dans les interactions entre les cellules impliquées dans le système immunitaire, le complexe majeur d'histocompatibilité de type I et II et les anticorps sont des membres de cette superfamille.

- Les immunoglobulines G (IgG) constituent 75 à 80% de nos anticorps circulants. Elles sont produites en réaction à un antigène, et protègent ainsi l'organisme contre les bactéries, virus et certaines toxines. Elles fixent le complément et jouent un rôle dans la réponse mémoire, qui permet la vaccination. Elles peuvent traverser la barrière placentaire et apporter ainsi une immunité passive au fœtus.
- Les immunoglobulines A (IgA) forment une barrière empêchant la majorité des pathogènes de se lier aux cellules des muqueuses et de l'épiderme. Elles sont présentes dans la salive, les larmes, le lait maternel, les sécrétions nasales, gastro-intestinales et du tractus respiratoire.
- Les immunoglobulines M (IgM) sont présentes à la surface des lymphocytes B natifs, et peuvent ensuite être sécrétés par les plasmocytes. Un taux sanguin élevé signe une infection en cours.

- Les immunoglobulines D (IgD) sont presque toujours attachées à la surface des lymphocytes B où elles fixent les antigènes.
- Les immunoglobulines E (IgE) sont reliées à deux types de globules blancs (mastocytes et granulocytes basophiles). La capture d'un antigène par cette immunoglobuline entraîne la sécrétion de produits, dont l'histamine, engendrant une réaction inflammatoire et éventuellement allergique.

Fibrinogène.

Il est synthétisé par le foie, il joue en rôle dans la coagulation en se transformant en fibrine sous l'action de la thrombine, mais également dans l'inflammation et dans l'angiogenèse en cas de processus néoplasique.

- 2) Présentation de différents profils pathologiques retrouvés à l'électrophorèse des protéines.

Actuellement, la principale raison pour laquelle une EPS doit être réalisée est la recherche d'une immunoglobuline monoclonale (Fig. 3).

Voici différents profils pathologiques retrouvés à l'électrophorèse des protéines (22).

Gammapathie Monoclonale (pic monoclonal).

Une hypergammaglobulinémie monoclonale ou pic gamma est le reflet d'un clone de cellules B hyperstimulées, témoin d'une prolifération lymphocytaire B clonale, qui peut être bénigne ou maligne. La clonalité sera confirmée par l'immunofixation.

Un pic monoclonal peut correspondre à plusieurs situations cliniques :

- Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée (MGUS) (23) :
 - MGUS chez environ 3% dans la population générale de plus de 50 ans, prévalence qui augmente avec l'âge et un risque de transformation maligne de 1% par an
 - Pic monoclonal retrouvé sans éléments clinique ou biologique évoquant une gammapathie maligne
- Gammapathies malignes (2):
 - Myélome ou Maladie de Kahler : IgG ou IgA

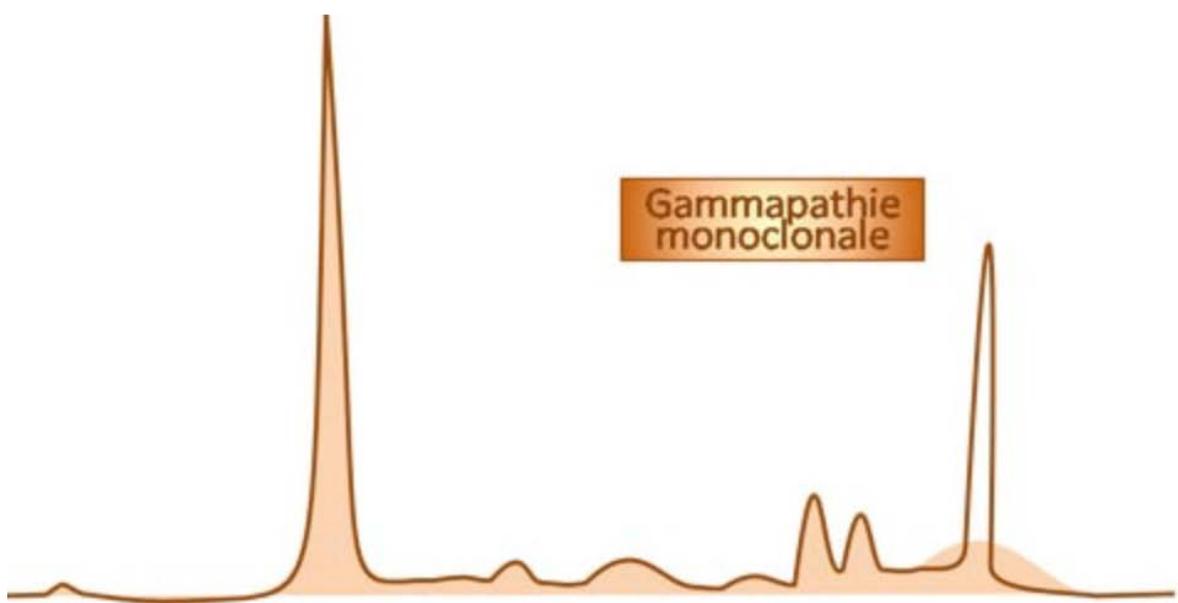
- Maladie de Waldenström : IgM
 - Syndrome lymphoprolifératif : leucémie lymphoïde chronique, lymphome non hodgkinien, Amylose AL
- Gammopathie monoclonale secondaire ou réactionnelle (24):
- Maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux disséminé, syndrome de Gougerot-Sjögren
 - Infections : aigue (IgG transitoire) ou chronique virale (VIH, EBV, CMV, VHB, VHC), bactérienne (leptospirose, salmonelle), parasitaire (paludisme, toxoplasmose)
 - Immunodépression : post transplantation
 - Cirrhose, hépatopathie (IgA)

Dans une étude de la Mayo Clinic (Rochester, Etats Unis) (25), la répartition des affections, après découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines, était la suivante :

- 55% de gammopathie monoclonale de signification indéterminée.
- 16.5% de myélome
- 11.5% d'amylose primitive
- 6% de prolifération lymphoïde dont 2% de maladie de Waldenström
- 3% de myélome indolent
- 2% de plasmocytome solitaire
- Autre 6%

Les gammopathies malignes, ainsi que la MGUS, sont détaillées en Partie III.

Figure 3 : Profil électrophorétique d'un pic monoclonal.



<http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>

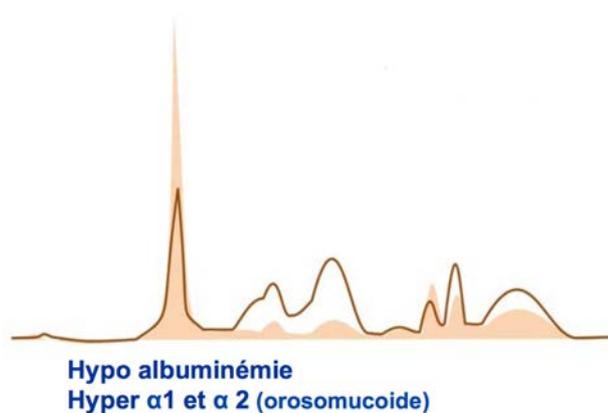
Autres situations cliniques conduisant à un profil atypique à l'électrophorèse des protéines.

Certaines situations cliniques peuvent conduire à d'autres profils pathologiques.

- Inflammation aiguë ou chronique :

Dans un contexte clinique inflammatoire, aigu comme chronique, nous observons une augmentation des fractions en α -1 et α -2 globuline, secondaire en particulier à l'élévation de l'orosomucoïde. Parallèlement peut s'observer une hypoalbuminémie (Fig. 4).

Figure 4 : Profil électrophorétique dans un contexte inflammatoire.

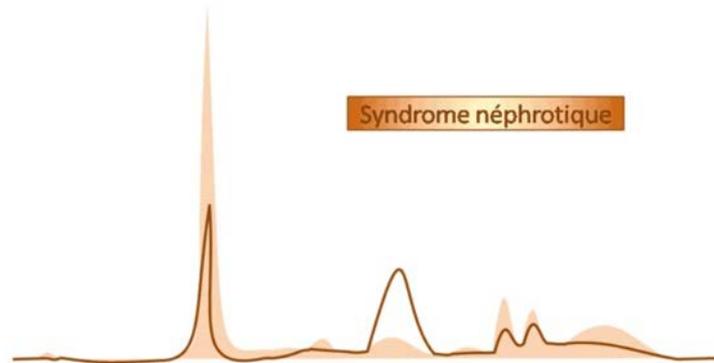


<http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>

- Syndrome néphrotique :

Dans le syndrome néphrotique, on observe une augmentation des α -2-globulines associée à une diminution des γ -globulines (Fig. 5) et de l'albumine, par fuite protéique (également rencontré dans les entéropathies).

Figure 5 : Profil électrophorétique devant un syndrome néphrotique

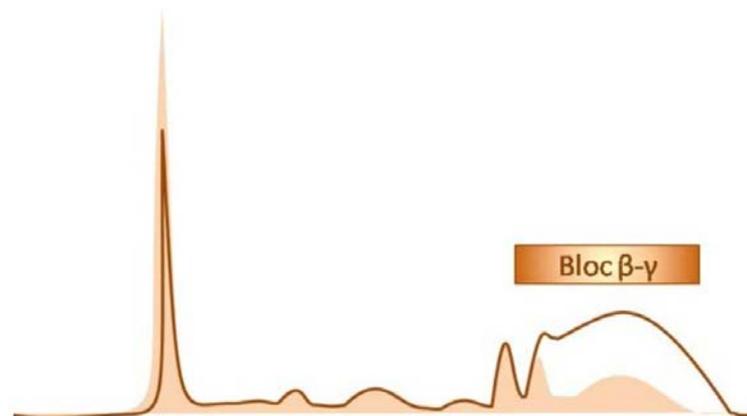


<http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>

- Insuffisance hépatique :

Chez les patients insuffisants hépatiques, cirrhotiques, on observe le typique bloc β - γ (Fig. 6). Ce dernier traduit l'augmentation de la concentration des Immunoglobulines A sériques, et donc la fusion des pics beta et gamma-globulines.

Figure 6 : Profil électrophorétique dans un contexte d'insuffisance hépatique.



<http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>

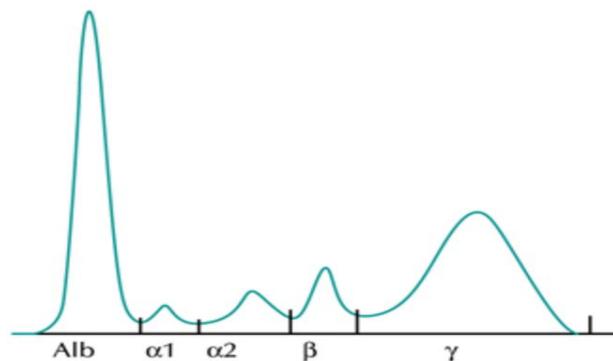
- Hypergammaglobulinémie polyclonale.

Elle se traduit par une augmentation des γ -globulines dite en « dôme », correspondant à une stimulation polyclonale des lymphocytes B, quel qu'en soit le mécanisme (15) (Fig. 7).

Elle s'observe dans plusieurs cas :

- Une maladie auto-immune : Lupus Erythémateux Disséminé, Syndrome de Gougerot-Sjogren, Polyarthrite rhumatoïde, Sclérodermie, Sarcoidose;
- Un contexte infectieux chronique (viral, parasitaire ou bactérien) : VIH, hépatite, toxoplasmose, tuberculose, leishmaniose ;
- Chez les patients greffés ;

Figure 7 : Profil électrophorétique d'une hypergammaglobulinémie polyclonale.



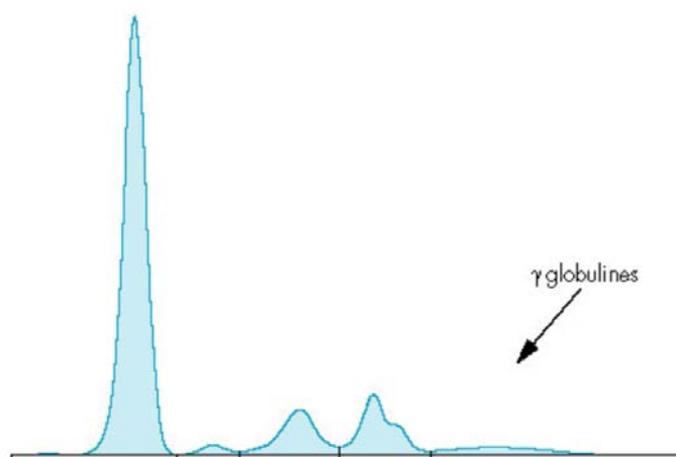
<http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>

- Hypogammaglobulinémie.

Une hypogammaglobulinémie doit, chez l'adulte, être confirmée par le dosage pondéral des immunoglobulines, et sera prise en considération lorsque le taux de gammaglobuline est inférieur à 5g /L. Les différentes étiologies regroupent : iatrogénie, hémopathies lymphoïdes, fuites d'immunoglobulines, déficits congénitaux (26) (Fig. 8).

On l'observe donc en pratique clinique dans le syndrome néphrotique ou les entéropathies exsudatives en cas de fuite protéique. On la rencontre également dans certaines hémopathies, notamment le myélome à chaînes légères. Enfin un contexte clinique d'infections à répétitions anciennes chez un adulte jeune doit faire rechercher un déficit immunitaire commun variable (DICV).

Figure 8 : Profil électrophorétique d'une hypogammaglobulinémie.



<http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>

III - DEFINITIONS DES GAMMAPATHIES LES PLUS FREQUENTES.

1) MGUS.

Cette abréviation signifie Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, ou Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée en français (15) (24).

Ce terme a été introduit pour la première fois il y'a 25 ans (27), sa définition stricte repose sur (28) (29):

- présence d'une protéine monoclonale $< 30\text{g/L}$, et pour les MGUS à chaîne légère, un rapport de chaîne légère libre perturbé ($< 0,26$ ou $> 1,65$) avec une protéinurie monoclonale $< 500\text{mg}/24\text{h}$
- un taux de plasmocytes monoclonaux médullaires $< 10\%$
- l'absence d'atteinte organique liée à une prolifération plasmocytaire (anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale, lésion osseuse) ou lymphoplasmocytaire (hyperviscosité, adénomégalie, organomégalie)

La MGUS a un risque de progression de 1% par an vers une hémopathie maligne ; son âge médian de découverte est de 72 ans, elle est reconnue comme étant précurseur de myélome multiple (30) (31) (32).

2) Myélome multiple

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler (33,34), correspond à la prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse. Ces plasmocytes tumoraux

produisent une immunoglobuline monoclonale, ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère), qui peuvent être décelés dans le sang et ou les urines (15).

L'âge médian du diagnostic est de 70 ans chez les hommes, 74 ans chez la femme, avec une prédominance pour les hommes.

Il est le plus souvent découvert sur des douleurs osseuses ou rachidiennes persistantes non calmées par le repos et les antalgiques. Parfois, en l'absence de signes cliniques, il sera suspecté sur des anomalies biologiques (hypercalcémie, anémie normochrome normocytaire arégénérative, insuffisance rénale, élévation VS et CRP, protéinurie, hyperprotidémie, ou encore devant des lésions ostéolytiques radiographiques (32).

3) Maladie de Waldenström.

La maladie de Waldenström (15) est définie par:

- une prolifération lymphoplasmocytaire clonale médullaire ;
- une lymphocytose sanguine clonale, non systématique ;
- la sécrétion d'une dysglobuline monoclonale de type IgM ;

Elle peut associer une hypertrophie ganglionnaire, splénique ou hépatique, des signes généraux (amaigrissement, sueurs), une anémie de mécanismes divers (2).

L'IgM peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité avec céphalées, vertiges, d'une activité auto-immune (cryoglobulinémie, anti-MAG avec neuropathie, hémolyse).

4) Leucémie lymphoïde chronique.

La leucémie lymphoïde chronique correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures, de siège médullaire et sanguin. Les lymphocytes sont le plus souvent normaux morphologiquement, mais anormaux sur le plan fonctionnel (15).

Cette pathologie se caractérise par (35) :

- un examen clinique longtemps normal
- un syndrome tumoral associant adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie
- une hyper lymphocytose sanguine (qui permet la découverte dans la plupart des cas) :
 - d'importance variable (> 5 G/l) ;
 - dont la clonalité est affirmée par l'immunophénotypage.

Par ailleurs, il existe parfois :

- sur la numération-formule sanguine : anémie ou thrombopénie ;
- sur l'EPS : une hypogammaglobulinémie ou une dysglobulinémie, le plus souvent de type IgM (10 % des cas) ;

- un contexte auto-immun (auto-immunisation anti-érythrocytaire).

5) Amylose AL primitive.

L'amylose AL est caractérisée par des dépôts tissulaires extracellulaires de chaînes légères d'immunoglobulines (2,15). Ces dépôts peuvent toucher un ou plusieurs organes. L'atteinte rénale, la plus fréquente, est révélée par une protéinurie (syndrome néphrotique), ou une insuffisance rénale; insuffisance cardiaque inexpliquée, syndrome du canal carpien, neuropathie périphérique, macroglossie.

6) Lymphome non hodgkinien.

Il correspond à une néoplasie développée au dépend de tissus lymphoïdes (36).

Le diagnostic est évoqué devant :

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

IV- RECOMMANDATIONS ACTUELLES SUR LA PRESCRIPTION DE L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES.

En Janvier 2017, la HAS sortait des recommandations sur les bonnes pratiques professionnelles concernant la prescription de l'électrophorèse des protéines sériques.

Des anomalies qualitatives ou quantitatives peuvent apparaître sur le profil de l'EPS, dans les zones correspondant aux six fractions protidiques. Mais l'une des principales raisons pour laquelle une EPS doit être réalisée est la recherche d'une immunoglobuline monoclonale.

Une EPS est indiquée en présence de signes faisant évoquer une maladie associée à une immunoglobuline monoclonale.

Le dépistage systématique d'une MGUS en population générale n'est pas recommandé (2).

L'EPS ne doit pas être prescrite chez les personnes asymptomatiques ou d'emblée devant un syndrome inflammatoire, selon l'Institut National d'Excellence en santé et Services Sociaux (INESSS) au Canada (37). Elle est principalement indiquée en cas de suspicion de myélome pour le diagnostic et le suivi, mais également pour le diagnostic de la maladie de Waldenström.

En France comme ailleurs, il n'y a aucun argument de la littérature pour la prescription systématique d'une électrophorèse des protéines sériques en l'absence de signe d'orientation.

Dans ces recommandations, la HAS rappelait donc les critères motivant le praticien à prescrire une EPS, en se référant à une étude de 2011 menée par Labryère et Partouche (38) (Tableau 1).

Tableau 1 : Indications de prescription de l'EPS en médecine générale d'après Labryère et Partouche.

Indications (classées dans l'ordre du consensus)
Anomalie de l'hémogramme sans cause évidente*
Tassement vertébral suspect, fracture pathologique
Hypercalcémie vraie
Protéinurie significative (> 0,5 g/L)
Neuropathie périphérique inexplicée
VS élevée avec CRP normale en dehors de la grossesse
Douleurs osseuses non traumatiques
Insuffisance rénale récente (sans obstacle)
Infections à répétition
Purpura vasculaire
Signes cliniques ou biologiques d'hépatopathie
Adénopathies, splénomégalie
Polyarthrite inexplicée
* : en particulier, cytopénie, hémolyse

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/quand_prescrire_une_electrophorese_des_proteines_seriques_eps_et_conduite_a_tenir_en_cas_dune_immunoglobuline_monoclonale.pdf

La HAS donnait également, sur le même papier, les recommandations quant à la conduite à tenir en cas de découverte d'anomalie de l'électrophorèse des protéines, et notamment la prise en charge diagnostic et le suivi d'une MGUS en médecine générale.

OBJECTIF DE L'ETUDE

La prescription d'une électrophorèse des protéines sériques relève d'indications variées, notamment la recherche d'une gammopathie monoclonale.

La découverte d'un pic monoclonal peut jeter le trouble, aussi bien chez le praticien que chez le patient. Elle implique la prescription d'examens complémentaires de première ligne qui aboutissent le plus souvent au diagnostic de MGUS, et donc de consultations chez le spécialiste avec le suivi qui s'ensuit.

Tout ceci a un coût, coût de santé avec les examens demandés, les consultations chez le spécialistes et surtout le suivi annuel qui en découle dans la majorité des cas ; coût moral pour le patient qui se voit contraint à un suivi régulier par un spécialiste, et l'inquiétude induite; coût de temps pour le spécialiste à qui on adresse des patients en consultations qui auraient pu être évitées.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence quelles pathologies sont diagnostiquées suite à la découverte d'un pic monoclonal après réalisation d'une EPS, également d'évaluer les critères de prescription de l'électrophorèse des protéines sériques en soins primaires.

Secondairement, seront évalués la prescription d'examens complémentaires qui en découlent et les modalités de suivi.

MATERIEL ET METHODE.

I - MODELE DE L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude analytique descriptive observationnelle, rétrospective, de patients adressés en consultation du service de médecine polyvalente du Centre Hospitalier de Lourdes pour découverte d'une gammapathie monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques.

II - POPULATION ETUDIEE

Il s'agit de patients adressés par le médecin traitant en consultation du service de médecine polyvalente au Centre Hospitalier de Lourdes pour pic monoclonal découvert à la suite de la réalisation d'une électrophorèse des protéines.

Le choix de la médecine polyvalente représente un premier filtre entre la médecine de ville et le spécialiste.

III - SCHEMA DE L'ETUDE.

Le critère de jugement principal était d'évaluer la prévalence de gammapathies malignes diagnostiquées après découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines.

Les critères de jugement secondaires étaient d'évaluer les motivations de prescription de cet examen, les bilans complémentaires effectués après découverte d'un pic monoclonal et le suivi qui en découle.

IV - RECUEIL DE DONNEES.

Les dossiers recrutés provenaient de la base de donnée du CH de Lourdes, ils ont été rendus anonymes.

L'étude s'est portée sur des patients ayant consulté entre janvier 2011 et décembre 2016, pour découverte d'un pic monoclonal après réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés de plus de 18 ans
- adressés par le médecin traitant en consultation du service de médecine polyvalente pour découverte d'une gammapathie monoclonale après réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques

- l'électrophorèse des protéines devait avoir été prescrite par le médecin généraliste

Les critères d'exclusion :

- patients mineurs
- patients adressés en consultation après réalisation d'une électrophorèse des protéines prescrite dans le cadre d'une hospitalisation ou à la demande d'un médecin spécialiste autre que généraliste
- patients déjà atteint d'une gammapathie connue, maligne ou non
- patients initialement adressés pour un pic monoclonal qui présentaient finalement un autre type de gammapathie

V - ANALYSE DES DONNEES.

La description de l'échantillon a été faite, dans un premier temps, de manière globale, puis, secondairement, par groupe «EPS indiquée selon les critères de la HAS» et «EPS non indiquée selon les critères de la HAS».

Nous avons fait une analyse statistique univariée.

Les pourcentages ont été comparés par le test du Chi2 (χ^2). Les résultats sont considérés comme significatifs pour un risque α de 5% soit $p < 0,05$, à 1 degré de liberté.

Les conditions de validité du test χ^2 à remplir étaient :

- Effectif total du tableau de contingence $N = 20$
- Effectifs marginaux du tableau de contingence supérieurs à 5
- Effectif théorique des cases du tableau de contingence supérieur à 5 dans 80% des cases du tableau de contingence.

Pour les plus petits échantillons, le test χ^2 avec correction de continuité était utilisé.

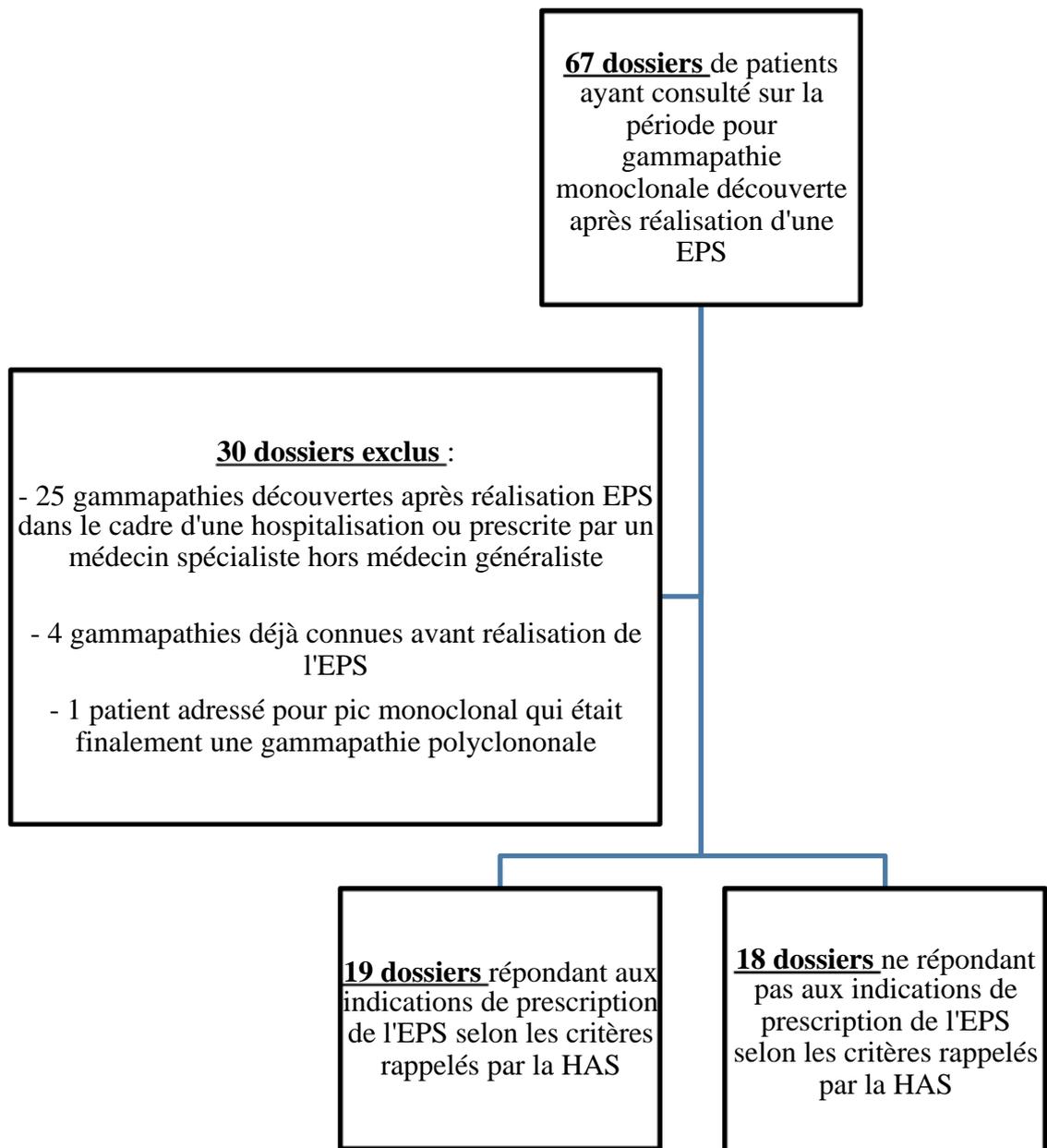
VI - CONFLIT D'INTERET.

Nous affirmons qu'il n'y a pas de conflits d'intérêt dans cette étude.

RESULTATS

I - RECRUTEMENT.

Figure 9 : Schéma représentant les dossiers recrutés



67 dossiers ont été recrutés pour l'étude, sur ces 67 dossiers, 30 ont été exclus (Fig. 9) :

- 25 dossiers exclus car l'électrophorèse des protéines sériques avait été prescrite au cours d'une hospitalisation ou par un médecin spécialiste autre que le médecin généraliste ;
- 4 dossiers exclus car la gammopathie était déjà connue avant réalisation de l'EPS (deux myélomes, une maladie de Waldenström et une hyper-alpha-2-globulinémie) ;
- 1 dossier exclus car initialement adressé pour pic monoclonal mais finalement le patient présentait une gammopathie polyclonale.

Sur les 37 dossiers retenus, la prescription d'EPS répondait aux critères repris par la HAS (initialement explicité par Labruyère et Partouche en 2011) pour 19 cas (51,3%) contre 18.

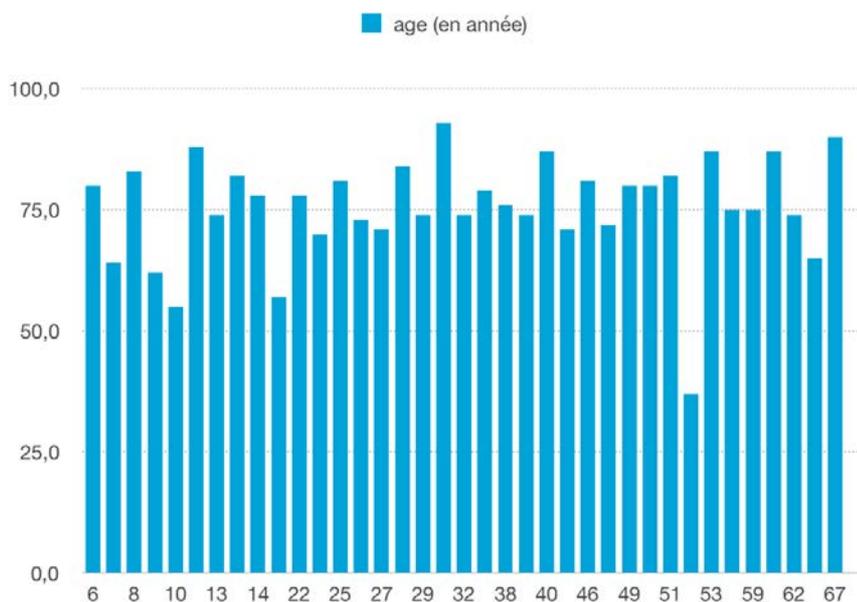
II - POPULATION ETUDIEE.

Sur les 37 dossiers retenus, 20 étaient des femmes et 17 étaient des hommes.

Leur âge, à la découverte du pic monoclonal, variait de 37 ans à 93 ans, avec une moyenne d'âge à la découverte de la gammopathie de 75,5 ans (Fig. 10).

Figure 10 : âge de la population étudiée

En abscisse les numéros dossiers de patient, en ordonnée l'âge en année



Les principaux antécédents des patients étudiés sont répertoriés dans le tableau 2 ci dessous.

Tableau 2: principaux antécédents de la population étudiée

Principaux antécédents	Nombre de patients (N=37)
HTA	42,0 % (n=16)
Pathologie thyroïdienne	31,6 % (n=12)
ATCD de Cancer solide	31,6 % (n=11)
Dyslipidémie	29,0 % (n=11)
Tabagisme (actif ou sevré)	29,0 % (n=11)
Diabète	21,0 % (n=8)
Pathologie auto-immune	15,8 % (n=6)
BPCO	13,1 % (n=5)
Infections à répétitions	7,9 % (n=3)

III - ARGUMENTS CLINIQUES POUR REALISATION EPS.

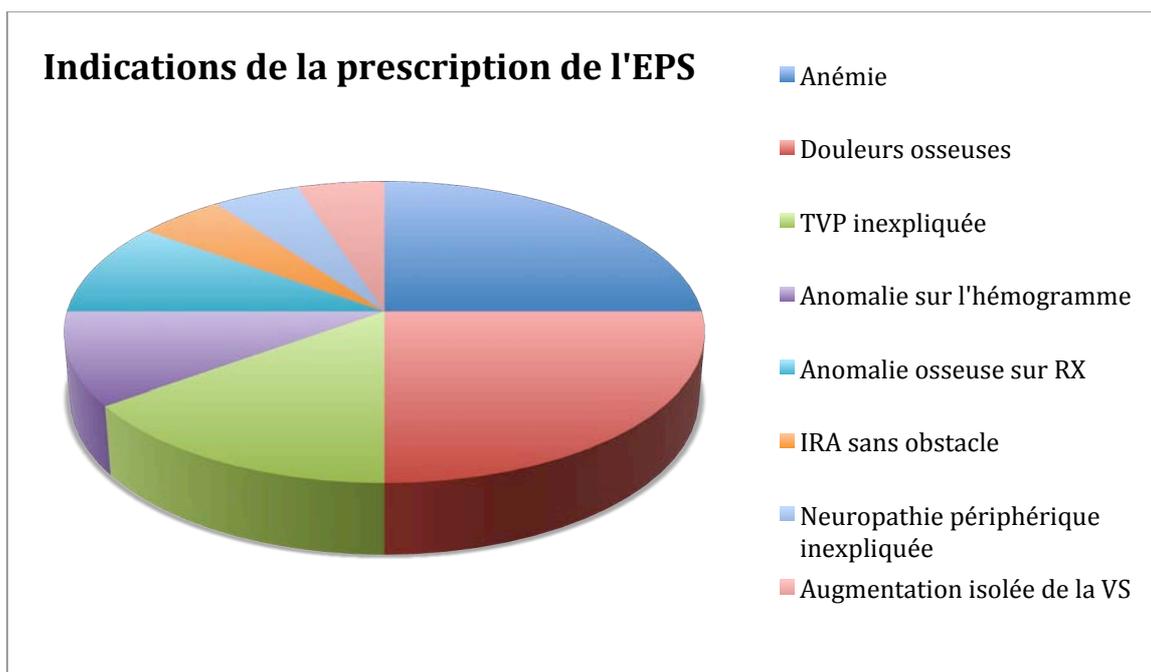
1) EPS indiquée selon les critères de la HAS.

Pour le groupe où la réalisation de l'électrophorèse des protéines était indiquée, 19 patients étaient donc inclus.

Les arguments cliniques et paracliniques motivant sa prescription étaient (Fig. 11) :

- l'anémie dans 26,3% des cas (n=5) ;
- les douleurs osseuses dans 21,0% des cas (n=4) ;
- épisodes de thrombose veineuse à répétition inexplicée dans 15,8% des cas (n=3) ;
- la découverte d'anomalie sur l'hémogramme dans 10,5% des cas (n=2) ;
- la découverte d'anomalie osseuse sur radiographie standard dans 10,5% des cas (n= 2) ;
- une insuffisance rénale aigue sans obstacle dans 5,3% des cas (n=1) ;
- une neuropathie périphérique inexplicée dans 5,3% des cas (n=1) ;
- une augmentation de la VS avec une CRP normale dans 5,3% des cas (n=1).

Figure 11 : Graphique représentant les critères de prescription de l'EPS dans le groupe où l'examen était indiqué.



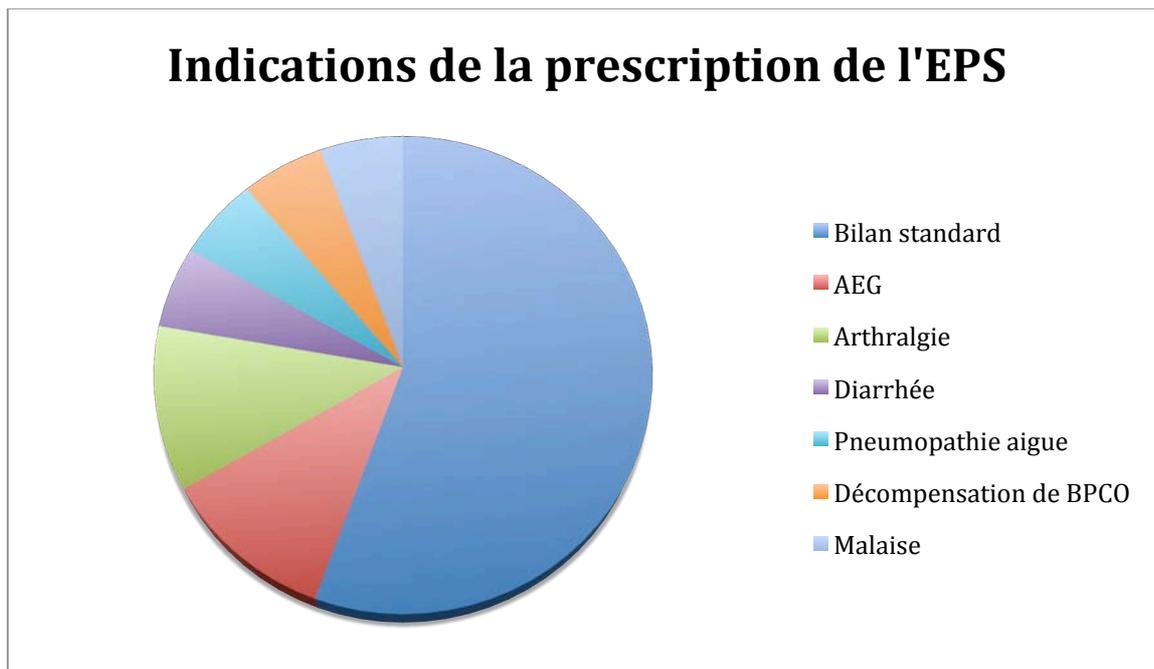
2) EPS non indiquée selon les critères de la HAS.

Pour ce groupe, 18 patients étaient inclus.

Les arguments cliniques et paracliniques de prescription étaient (Fig. 12):

- la réalisation d'un bilan standard dans 55,6% des cas (n=10) ;
- altération de l'état général dans 11,1% des cas (n=2) ;
- arthralgie dans 11,1% des cas (n=2) ;
- diarrhée dans 5,6% des cas (n=1) ;
- pneumopathie aigue dans 5,6% des cas (n=1) ;
- décompensation de BPCO dans 5,6% des cas (n=1) ;
- malaise dans 5,6% des cas (n=1).

Figure 12 : graphique représentant les critères de prescription de l'EPS dans le groupe où l'examen n'était pas indiqué.



IV - DIFFERENTES PATHOLOGIES DIAGNOSTIQUEES DANS CHAQUE GROUPE.

1) EPS indiquée selon les critères de la HAS.

Au décours de la réalisation de l'électrophorèse des protéines ont été diagnostiqués sept MGUS (36,8%), huit myélomes (42,1%), et enfin quatre maladies de Waldenström (21,1%).

Le taux de gammopathies malignes diagnostiquées, toutes pathologies confondues, était donc de 63,2%.

2) EPS non indiquée selon les critères de la HAS.

Au décours de la réalisation de l'électrophorèse des protéines sériques ont été diagnostiqués quatorze MGUS (77,8%), deux myélomes (11,1%), deux maladies de Waldenström (11,1%).

Le taux de gammopathies malignes diagnostiquées, toute pathologies confondues, était de 22,2%.

3) Comparaison des deux groupes.

MGUS.

Une MGUS était diagnostiquée dans 36,8% (n= 7) des cas pour le groupe où l'électrophorèse des protéines était indiquée contre 77,8% (n=14) pour le groupe où elle ne l'était pas. Les deux groupes ont été comparés par le test de Chi2.

Après réalisation du test de Chi2, pour un risque α de 5% soit $p < 0,05$, à 1 degré de liberté :
 χ^2 calculé = 6,29 > χ^2 1,5% (3,84)

On note ainsi une différence significative entre les deux groupes.

De plus, concernant les MGUS, sur les 21 diagnostiquées, 18 étaient à pic IgG, deux à pic IgM et 1 à pic IgA.

La moyenne de taille du pic dans le groupe où l'EPS était indiquée était de 6,15g/L contre 9,22g/L.

Gammopathies malignes, toutes pathologies confondues.

Une gammopathie maligne était diagnostiquée dans 63,2% des cas (n=12) dans le groupe où l'électrophorèse était indiquée contre 22,2% des cas (n=4) dans celui où elle ne l'était pas.

Après réalisation du test du Chi2 dans un premier temps puis Chi2 avec correction de continuité (petit échantillon testé), pour un risque α de 5% soit $p < 0,05$, à 1 degré de liberté :

χ^2 calculé = 6,27 > χ^2 1,5% (3,84)

On met en évidence une différence significative entre les deux groupes.

- Myélome.

Un myélome était diagnostiqué dans 42,1% des cas dans le groupe EPS indiquée contre 11,1% dans le groupe EPS non indiquée.

Après réalisation du test du Chi2 avec correction de continuité (petit échantillon testé), pour un risque α de 5% soit $p < 0,05$, à 1 degré de liberté :

χ^2 calculé = 7,81 > χ^2 1,5% (3,84)

On met en évidence une différence significative.

- Maladie de Waldenström.

Une maladie de Waldenström était diagnostiquée dans 21,1% des cas dans le groupe EPS indiquée contre 11,1% dans celui où l'EPS n'était pas indiquée.

Après réalisation du test du Chi2 avec correction de continuité (petit échantillon testé), pour un risque α de 5% soit $p < 0,05$, à 1 degré de liberté :

χ^2 calculé = 0,14 < χ^2 1,5% (3,84)

On ne met pas en évidence de différence significative.

V - CRITERES CLINIQUES AYANT ABOUTI AU DIAGNOSTIC DE MGUS POUR CHAQUE GROUPE.

1) EPS indiquée selon les critères de la HAS.

Dans le groupe où la prescription de l'électrophorèse des protéines répondait aux indications de la HAS, sept MGUS ont été diagnostiquées.

Pour ces sept MGUS, l'examen avait été demandé devant:

- douleurs osseuses pour trois cas (42,8%)
- bilan de TVP à répétitions sans thrombophilie pour un cas (14,3%)
- anémie pour un cas (14,3%)
- anomalie de l'hémogramme (hors anémie) pour un cas (14,3%)
- neuropathie périphérique inexplicée pour un cas (14,3%)

2) EPS non indiquée selon les critères de la HAS.

Dans le groupe où la prescription de l'électrophorèse des protéines n'était pas indiquée, quatorze MGUS ont été diagnostiquées.

Pour ces quatorze MGUS, l'examen avait été demandé devant :

- bilan standard pour neuf cas (64,4%)
- arthralgies pour deux cas (14,3%)
- diarrhée pour un cas (7,1%)
- malaise pour un cas (7,1%)
- décompensation de BPCO pour un cas (7,1%)

VI - EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE PREMIERE INTENTION REALISES APRES DECOUVERTE DU PIC.

Pour la majorité des patients adressés en consultation pour découverte d'une gammopathie à l'EPS, un bilan complémentaire, plus ou moins large, a été réalisé. Ce bilan complémentaire dépendait du type d'immunoglobuline monoclonale mise en évidence, de

son taux, mais également de la suspicion clinique et paraclinique de gammopathie maligne sous jacente.

Sur les 37 patients étudiés, 29, soit 78,4% des patients adressés, ont bénéficiés d'un bilan complémentaire hospitalier comprenant un médullogramme, un scanner corps entier et un bilan biologique complet comprenant : hémogramme, ionogramme sanguin, bilan rénal (urée, créatinine, clairance de la créatinine), bilan hépatique (TGO, TGP, PAL, GGT), calcémie corrigée, LDH, dosage des chaînes légères sériques, la protéinurie de Bence-Jones.

Les 8 autres patients étaient diagnostiqués MGUS devant la normalité de l'examen clinique et paraclinique réalisé en ville.

Dans le groupe où l'EPS était indiquée, 16 patients sur 19 ont bénéficié de ce bilan complémentaire, soit 84,2%.

Pour le groupe où l'EPS n'était pas indiquée, 13 patients sur 18 en ont bénéficié, soit 72,2%.

Après réalisation du test du Chi², pour un risque α de 5% soit $p < 0,05$, à 1 degré de liberté : χ^2 calculé = 0,785 < χ^2 1,5% (3,84)

Donc nous ne mettons pas en évidence de différence significative.

De ces 29 bilans complémentaires sont ressortis :

- 13 MGUS (44,8%)
- 10 Myélomes (34,5%)
- 6 Maladies de Waldenström (20,7%)

VII - EVOLUTION DES PATHOLOGIES ET SUIVI QUI EN DECOULE.

1) MGUS.

Sur les 21 MGUS de l'étude, 13 MGUS avaient été diagnostiquées après réalisation de ce bilan complémentaire. Une surveillance clinique et biologique du pic monoclonal a été appliquée tous les 3 mois pendant 1 an, puis espacée à tous les 6 mois.

Quatre d'entre elles ont évolué en myélome : 1 après un an de suivi, 1 après 3 ans de suivi, et deux après 4 ans de suivi.

Ce qui fait un risque d'évolution en gammapathie maligne estimé à 30,7%.

Par ailleurs, sur les 8 MGUS n'ayant pas bénéficié de bilan complémentaire complet initial, un seul a évolué en myélome après 4 ans de surveillance (12,5%).

Ainsi, si l'on prend les 21 MGUS diagnostiquées dans cette étude, l'évolution vers la malignité était de 23,8%, après 1 à 4 ans de surveillance.

Le suivi a été réalisé par le médecin traitant pour neuf patients seulement, soit 23,6%. Pour les autres, ils revenaient en consultation au centre hospitalier de Lourdes tous les 3 ou 6 mois, selon le schéma de surveillance.

2) Autres pathologies diagnostiquées :

Myélome.

Les patients atteints de myélome étaient suivis régulièrement sur le centre hospitalier de Lourdes, en collaboration avec le CHU de Toulouse.

Sur les 10 myélomes étudiés, 5 ont bénéficié d'une chimiothérapie, dont 1 décédé sur la durée de l'étude.

Les 5 autres myélomes non traités ont bénéficié d'une surveillance rapprochée clinique et biologique tous les 3 mois. Un est décédé dans l'année du diagnostic mais de cause de décès non liée à l'hémopathie.

Maladie de Waldenström.

Les 6 patients atteints de la maladie de Waldenström étaient tous en vie à la fin de l'étude. Deux ont été traités, un n'a pu bénéficier de chimiothérapie du fait d'une insuffisance rénale, et les trois derniers bénéficiaient d'une surveillance seule.

Perdus de vue.

Trois patients des dossiers étudiés, soit 7,9%, ont été perdus de vue sur la durée de l'étude.

DISCUSSION

I. METHODE DE L'ETUDE.

1) Autres méthodes d'étude envisagées.

Afin de réaliser cette étude, nous avons opté pour une étude rétrospective observationnelle, de patients adressés en consultation de médecine polyvalente par leur médecin traitant après découverte d'une gammopathie monoclonale secondaire à la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques en ville.

Réalisation d'un questionnaire.

Réaliser un questionnaire à adresser aux médecins traitants installés en ville nous paraissait risqué. Risqué premièrement de peur d'avoir un faible taux de réponse, car les praticiens de ville n'ont pas toujours le temps d'y répondre au cours de leur journée de travail déjà bien chargée.

Mais également, et surtout, de peur de froisser les praticiens de ville, qu'ils ne se sentent jugés sur leur pratique, alors que ce n'est pas l'objectif de l'étude.

L'intérêt de l'étude n'est pas de dénoncer des prescriptions à tort de l'électrophorèse des protéines, mais plutôt de mettre en évidence la prévalence et typologie de gammopathie diagnostiquée suite à la découverte d'un pic monoclonal à l'EPS, mais également d'évaluer les critères ayant motivé le praticien à réaliser cet examen. En effet, une mauvaise connaissance de cet examen et de ses réelles indications conduit trop souvent à la découverte fortuite de pic monoclonal.

Evaluation de la prescription de l'EPS auprès des laboratoires.

D'autre part, si nous avons évalué la prescription de l'électrophorèse des protéines auprès des laboratoires installés sur le département des Hautes Pyrénées nous n'aurions pas pu savoir pourquoi l'examen avait été demandé par le médecin traitant.

2) Population étudiée.

Nous avons décidé de n'étudier que les patients atteints de pic monoclonale car étant la principale raison de prescrire cet examen.

Ainsi, les gammopathies polyclonales et les hypogammaglobulinémies n'ont pas été incluses. De plus les consultations pour hypogammaglobulinémie au CH de Lourdes sont rares.

3) Points forts de l'étude.

L'étude étant rétrospective, elle permet une période d'étude longue, étalée sur 7 ans, permettant d'avoir du recul sur l'évolution des pathologies diagnostiquées initialement. Et ceci est notamment intéressant lors de la découverte d'une MGUS, qui implique un suivi régulier à vie, permettant ainsi d'évaluer le taux de MGUS ayant évolué en malignité.

De plus, cette étude est observationnelle, nous n'avons ainsi pas pu intervenir sur le critère de jugement principal.

Cependant, elle est loin d'être parfaite.

4) Points faibles de l'étude.

Nous mettons en évidence plusieurs limites dans notre étude.

Tout d'abord, on met en évidence un biais de recrutement. En effet, notre étude s'est portée sur la pratique des médecins généralistes installés dans les Hautes Pyrénées, et plus précisément aux alentours du Centre Hospitalier de Lourdes. On ne peut considérer avec certitude qu'ils soient représentatifs de la population générale des médecins généralistes français.

Ensuite, on relève un biais d'information, car l'indication de l'examen était plus ou moins clairement exprimée par le médecin adressant son patient en consultation.

Enfin, elle est basée sur de petits effectifs, ne permettant pas d'analyser les objectifs secondaires avec la puissance nécessaire.

II - RESULTATS.

1) La MGUS est majoritairement diagnostiquée devant un pic monoclonal.

Les MGUS représentent la très grande majorité des cas de gammopathie monoclonale, estimée à 55% dans les études. Leur fréquence dans la population générale est estimée à 3,4 % chez les plus de 50 ans et augmente avec l'âge allant de 1,7 % entre 50 et 59 ans à 6,6 % au-delà de 80 ans (23) (39) (40).

Dans notre étude, 21 MGUS ont été diagnostiquées après découverte d'un pic monoclonal à l'EPS, soit 56,7% des cas de gammopathie monoclonale, ce qui se rapproche bien des chiffres de la littérature.

Dans le groupe où l'EPS était indiquée selon les critères de la HAS, 36,8% de MGUS étaient diagnostiquées initialement, contre 77,8% dans le groupe où l'examen ne relevait pas d'une indication, avec mise en évidence d'une différence significative pour un risque α de 5%.

De plus, dans le groupe où l'EPS n'était pas indiquée, 9 MGUS sur 14, soit 64,4% ont été diagnostiquées dans le cadre d'un bilan biologique standard, donc découverte fortuitement. Ces chiffres montreraient donc que, lorsque l'électrophorèse des protéines est réalisée à tort, la MGUS est sur-diagnostiquée, avec un taux élevé de découverte fortuite.

On ne peut toutefois pas considérer que ce sur diagnostic soit une erreur, en effet, la MGUS reste un état à risque d'évolution vers la malignité estimé à 1% par an. Découvrir une MGUS implique un suivi régulier du patient, permettant qu'en cas d'évolution vers une hémopathie maligne, le diagnostic soit effectué tôt, et donc aboutissant à une meilleure prise en charge et une plus grande chance de survie du patient.

Cependant, il n'est pas recommandé de dépister une MGUS en population générale (41). Et prescrire des EPS aux patients sans critères cliniques ni paracliniques expose à ce risque de découverte fortuite.

Enfin, dans notre étude, sur les 21 MGUS diagnostiquées confondues, 5 ont évolué en myélome (23,8%), après 1 à 4 ans de suivi. Ce chiffre est élevé, mais probablement pas représentatif de la réalité. En effet, on étudie uniquement les patients suivis en consultation spécialisée de médecine polyvalente, et non la totalité des MGUS suivies y compris en ville.

De plus, étonnamment, la taille moyenne du pic au diagnostic était plus importante dans le groupe où l'EPS n'était pas indiquée (9,22g contre 6,15g). On pourrait supposer que les pics, de plus petite taille, découverts de manière fortuite n'ont pas été adressés en consultation par le médecin généraliste, devant l'absence de critères cliniques ou paracliniques inquiétants. Ceci pourrait également expliquer pourquoi on retrouve un taux d'évolution vers la malignité aussi élevé dans cette étude menée sur un suivi hospitalier.

2) Autres hémopathies malignes diagnostiquées.

Dans notre étude, 16 hémopathies malignes ont été diagnostiquées à la suite de la découverte d'une gammopathie monoclonale, dix myélomes et 6 maladies de Waldenström. Une différence significative a été mise en évidence pour le diagnostic de myélome, qui sera plus fortement diagnostiqué lorsque l'on prescrit une EPS devant des arguments pertinents.

Toutefois, en ce qui concerne le diagnostic de maladie de Waldenström entre les deux groupes il n'a pas été mis en évidence de différence significative, mais les résultats sont peu représentatifs du fait de leur faible nombre, et donc on ne peut conclure sur cela.

On constate tout de même que la gammopathie maligne est majoritairement diagnostiquée dans le groupe où l'électrophorèse était indiquée, avec 63,2% de diagnostic contre 22,2% dans le groupe où elle ne l'était pas, avec une différence significative pour un risque α de 5% est mise en évidence.

Cela confirmerait que, lorsque l'on suit les indications de réalisation de l'électrophorèse des protéines sériques, le risque de diagnostiquer une pathologie néoplasique est plus élevé.

3) Pertinence de la prescription de l'électrophorèse des protéines sériques par le médecin traitant.

Notre étude révélerait que l'électrophorèse des protéines sériques, en médecine de ville, est très fréquemment prescrite hors indication (48,6% d'EPS non indiquées contre 51,4% indiquées). Mais nous ne pouvons conclure ici à un manque de pertinence. En effet, pour évaluer la pertinence de prescription il aurait fallu mener une étude prospective, en questionnant directement le médecin généraliste sur sa pratique courante.

De plus, pour le groupe où l'EPS n'était pas indiquée, la majorité a été réalisée dans le cadre d'un bilan biologique standard de suivi du patient (55,6%, $n=10$), ce qui paraît incohérent quand on connaît l'intérêt principal de cet examen, qui a un rôle diagnostique et non de dépistage.

Les autres arguments de prescription n'avaient aucun rapport avec une suspicion de gammopathie maligne (décompensation de BPCO, pneumopathie aigue, malaise, diarrhée...).

Toutefois, nous nous sommes basées sur les recommandations de la HAS, qui préconisent de ne réaliser l'EPS qu'en cas de suspicion de gammopathie monoclonale. Hors cet examen est ubiquitaire, et est utile pour le diagnostic et l'évaluation de nombreuses autres pathologies comme présentées plus haut.

4) Les examens complémentaires réalisés au décours du diagnostic.

Sur les 37 patients adressés en consultation pour gammopathie monoclonale, 29 ont bénéficié d'un bilan complémentaire comprenant un scanner corps entier, un médullogramme, et un bilan biologique complet, afin d'éliminer une hémopathie maligne évolutive. Les 8 patients restant étaient diagnostiqués MGUS devant la normalité de l'examen clinique, un bilan biologique normal par ailleurs, et un taux d'immunoglobuline bas.

Sur ces 29 patients, 15 hémopathies malignes, soit 51,7%, ont été diagnostiquées, 10 myélomes et 5 maladies de Waldenström.

Ces chiffres montreraient donc que ce bilan, en cas de signes cliniques ou paracliniques évocateurs de malignité, est indispensable afin de ne pas passer à côté d'une pathologie cancéreuse. C'est d'ailleurs ce qui est recommandé et majoritairement réalisé dans la pratique courante.

Si l'on se réfère aux recommandations de la HAS, les examens complémentaires à réaliser devant la découverte d'un pic monoclonal se sont simplifiés, et dépendent du type d'immunoglobuline retrouvée (2).

La protéinurie de Bence-Jones n'a pas à être demandée en première intention.

En cas d'IgG ou IgA monoclonale : les radiographies osseuses sont systématiques.

En cas de pic monoclonal à IgM, les radiographies osseuses n'ont pas d'intérêt, mais il faut réaliser une échographie abdomino-pelvienne à la recherche d'adénopathies profondes ou d'un syndrome tumoral. Le dosage des LDH est également indiqué.

5) Le suivi.

Nous ne parlerons ni du myélome, ni de la maladie de Waldenström dont la prise en charge relève du spécialiste.

Pour les MGUS diagnostiquées, un suivi régulier clinique et biologique s'appliquait, tous les trois mois initialement, puis tous les six mois. Le suivi clinique consistait en la recherche de signe faisant évoquer une évolution vers la malignité. La biologie comprenait, en fonction de l'immunoglobuline en cause, un hémogramme, ionogramme, fonction rénale, calcémie corrigée, LDH (IgM), une électrophorèse des protéines.

Cependant, il est mis en évidence que le suivi n'a été réalisé par le médecin traitant que dans seulement 23,6% des cas. Pour les autres, ils revenaient en consultation voir le spécialiste tous les trois à six mois fonction du schéma de surveillance qui leur était appliqué. Il est probable que le médecin hospitalier n'ait pas réussi à donner la main au médecin traitant afin d'effectuer le suivi, mais également qu'il n'ait pas expliqué les modalités de ce dernier. Ainsi, nous ne pouvons conclure sur le suivi ambulatoire de la MGUS en médecine de ville dans cette étude, en ne se basant que sur ce chiffre.

Les recommandations de la HAS (2) sorties en Janvier 2017 sur la surveillance des MGUS préconisent une surveillance initialement semestrielle puis annuelle. Elle est clinique (état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral) et biologique (hémogramme, calcémie corrigée si IgA ou IgG, LDH si IgM, créatininémie, EPS).

La survenue d'une symptomatologie clinique suspecte, d'une anomalie biologique, de l'augmentation d'au moins 25% du taux de l'immunoglobuline monoclonale justifient de demander un avis à un spécialiste.

6) Coût de santé induit et vécu du patient.

Coût de santé induit

Le diagnostic et donc le suivi des MGUS vont impliquer un coût de santé, avec les examens complémentaires et la surveillance régulière induite.

La réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques ne coûte pas cher, en moyenne 15 euros par examen. Mais, dans le cas d'une MGUS, répéter cet examen tous les trois à six mois, à vie, cumulé au nombre de patients suivis pour cette pathologie, avec les

consultations associées, va alourdir le coût. C'est pour cela qu'il faut limiter la prescription non réfléchie de cet examen.

Vécu du patient porteur d'une pathologie chronique

En dehors du coût de santé, il existe aussi une contrainte et une inquiétude induite au patient, qui n'est pas toujours bien vécue.

Une maladie chronique va entraîner des changements sur les dimensions psychologique, sociale et économique dans la vie du patient (42). Elle sera vécue différemment en fonction de la personne, de sa personnalité, de son milieu socioculturel, de la gravité de la maladie mais également de la représentation que le patient s'en fait.

Une maladie chronique se caractérise par sa durée, son évolutivité, et la menace de survenue de complications graves dont le retentissement sur la vie quotidienne est considérable. Il est donc primordial de prendre en compte la qualité de vie liée à la santé dans ces maladies chroniques. En France, environ 20% de la population est porteuse de maladie chronique, motivant ainsi la mise en place du Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011 issu de la loi de santé publique du 9 Août 2004 (43).

La prise en compte du point de vue du patient dans l'accès aux soins, le diagnostic et les décisions médicales s'inscrit dans une évolution sociétale relativement récente (44). Des instruments de mesure de qualité de vie liée à la santé ont ainsi été développés. Le terme *Patient-Reported Outcomes* (PROs) regroupe l'ensemble des mesures de résultats dont la source est le patient lui-même. En 1993, l'Organisation Mondiale de la Santé propose de définir la qualité de vie comme la « perception qu'a l'individu quant à sa position dans la vie dans le contexte culturel et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, attentes, normes, et inquiétudes » (45).

L'instrument générique le plus répandu et validé en France est l'échelle de santé de Duke (46) (47). Elle permet d'évaluer la santé ressentie et déclarée par les individus à partir de 17 items d'un questionnaire (Tableau 3). En combinant ces paramètres entre eux, plusieurs domaines vont être explorés (santé physique, mentale et sociale étant les trois principaux). Les personnes atteintes de pathologie chronique ont des scores de santé plus faibles que les autres (48).

Tableau 3 : Items du questionnaire de Duke.

Les questions du profil de santé de Duke

	Question	Dimension
Pour chacune de ces formules, dites si vous pensez que c'est tout à fait votre cas, à peu près votre cas, ou que cela n'est pas votre cas...		
1	Je me trouve bien comme je suis	Mentale, estime de soi
2	Je ne suis pas quelqu'un de facile à vivre	Sociale, estime de soi, anxiété
3	Au fond, je suis bien portant(e)	Santé perçue
4	Je me décourage trop facilement	Mentale, estime de soi, dépression
5	J'ai du mal à me concentrer	Mentale, anxiété, dépression
6	Je suis content(e) de ma vie de famille	Sociale, estime de soi
7	Je suis à l'aise avec les autres	Sociale, anxiété, estime de soi
Diriez-vous qu'aujourd'hui, au moment de l'interview...		
8	Vous auriez du mal à monter un étage	Physique
9	Vous auriez du mal à courir une centaine de mètres	Physique
Diriez-vous qu'au cours des huit derniers jours...		
10	Vous avez eu des problèmes de sommeil	Physique, anxiété, dépression
11	Vous avez eu des douleurs quelque part	Physique, douleur
12	Vous avez eu l'impression d'être fatigué(e)	Physique, anxiété, dépression
13	Vous avez été triste ou déprimé(e)	Mentale, dépression
14	Vous avez été tendu(e) ou nerveux(se)	Mentale, anxiété
15	Vous avez rencontré des parents ou amis	Sociale
16	Vous avez eu des activités soit de groupe, soit de loisirs	Sociale
17	Vous avez dû rester chez vous ou faire un séjour en clinique ou à l'hôpital pour raison de santé	Incapacité

Dans le cadre des hémopathies, le patient se voit généralement condamné après annonce diagnostique d'une hémopathie car se pense trop hâtivement atteint d'une « leucémie ». Il est primordial, pour le médecin faisant l'annonce, de délivrer une information honnête et adaptée à la demande du patient, à ses attentes, et de respecter le temps nécessaires au patient de s'approprier la nouvelle. Il faut utiliser des termes clairs et simples, que le patient sera en mesure d'assimiler, pour éviter toute confusion sur le diagnostic.

Nous n'avons pu étudier le vécu du patient dans notre étude, car cette notion n'était pas décrite dans nos dossiers.

III - PREVALENCE DE LA MGUS ET SENSIBILISATION DES MEDECINS TRAITANTS.

La coordination des soins est une des principales caractéristiques de la médecine générale, et l'aptitude à prendre en charge un patient et à coordonner son parcours de soins nécessite de connaître, pour chacune des situations rencontrées, les frontières du champ d'exercice de première ligne (49).

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminées sont fréquentes dans la population générale de plus de 50 ans et leur prévalence augmente fortement avec l'âge. Toutefois, le parcours de soins des patients atteints de pic monoclonal est souvent inadapté. En effet, la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines est source d'inquiétude, ainsi le médecin généraliste adressera plus facilement et rapidement son patient en consultation spécialisée. Cependant, les consultations hospitalières sont fréquemment surchargées par des patients ayant des problèmes de santé gérables en ambulatoire, entraînant un surcoût de santé et une augmentation du délai de rendez-vous. Avec le vieillissement de la population, cet état pré-néoplasique va donc présenter un réel problème de santé publique.

Dans leur dernière recommandation sur la conduite à tenir en cas d'immunoglobuline monoclonale, la HAS explicitait de manière consensuelle dans quels cas le praticien de ville doit adresser son patient à un spécialiste (2). Cette démarche avait déjà été proposée dans des études précédentes (50), proposant même des algorithmes décisionnels afin de guider le praticien dans sa démarche diagnostic et le suivi à entreprendre (38).

Ainsi, de façon consensuelle, il est recommandé d'adresser pour avis complémentaire les patients ayant une immunoglobuline monoclonale sérique :

- S'ils ont des symptômes ou des signes évocateurs d'un myélome, d'une prolifération lymphoplasmocytaire, ou d'une amylose AL.
- S'ils sont asymptomatiques mais ont :
 - Des résultats d'examens anormaux (anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, lésions ostéolytiques, etc.)
 - Ou une immunoglobuline monoclonale :
 - De type IgG > 15g/L (51) ;
 - De type IgA ou IgM > 10g/L ;
 - De type IgE ou IgD systématiquement ;

La sensibilisation des médecins en soins primaires à cette pathologie (et celles qui en découlent), sans en faire des spécialistes car cela n'est pas leur rôle, est indispensable.

IV - LES MEDECINS ET LES RECOMMANDATIONS.

L'exercice de la médecine se caractérise par l'évolution constante des prises en charge, avec de nouvelles données publiées dans diverses revues. Il est ainsi compliqué pour le praticien de les prendre en considération au quotidien (52) (53), d'autant plus lorsque l'on pratique en cabinet seul. Les recommandations professionnelles sont ainsi établies afin de favoriser leur démarche.

Les recommandations professionnelles sont définies comme des « propositions développées pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans une circonstance clinique donnée ». Leur objectif principal est donc de « fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce ne l'est pas ou plus, et ce qui reste incertain ou controversé » (54).

En juillet 2009, la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (loi HPST) précisait l'obligation pour les médecins de se former dans le cadre du développement professionnel continu.

Par ailleurs, la Formation Médicale Continue (FMC) est devenue une obligation légale. Egalement, l'assurance maladie a créé les contrats d'amélioration des pratiques individuelles, rémunérant les médecins en fonction de leurs performances, objectifs correspondant à l'atteinte de certains résultats.

Beaucoup de médecins déclarent trouver ces recommandations indispensables, et ce même s'ils ne s'y réfèrent pas toujours en pratique (55). Ils déclarent régulièrement qu'elles sont difficiles à mémoriser, insuffisamment concises, ou incompréhensibles (56) (57). Ce sont pour la plupart les médecins installés depuis longtemps qui critiquent cela (58).

Notre étude montre clairement que les indications à la réalisation de l'électrophorèse des protéines sériques ne sont pas respectées, probablement par méconnaissance du praticien (47,4% des examens étaient réalisés sans critère d'indication).

Il paraît important de remettre aussi en question la forme de ces recommandations, leur origine et le moyen d'y accéder, tout en sachant que les médecins ont une obligation légale et déontologique de mise à niveau. Faciliter leur accès, les simplifier, et les traduire (en cas d'articles non écrits en français) permettrait probablement une meilleure sensibilisation du médecin de ville aux dernières recommandations.

CONCLUSION.

La prescription de l'EPS en médecine générale ambulatoire conduit très souvent à la découverte, fortuite ou motivée par des critères cliniques ou paracliniques, d'une gammopathie monoclonale, entraînant la réalisation d'examens complémentaires et de consultations chez le spécialiste.

La HAS diffusait en Janvier 2017 les recommandations de bonne pratique sur la prescription de l'EPS, et la conduite à tenir en cas de découverte d'un pic monoclonal.

Les MGUS représentent plus de la moitié des gammopathies monoclonales. Elles sont fréquentes dans la population générale, estimée à plus de 3,4% chez les plus de 50 ans et 6,6% chez les plus de 80 ans. Leur risque d'évolution vers la malignité est estimé à 1% par an. Sa découverte, très souvent faite par le médecin généraliste, peut entraîner un suivi, clinique et paraclinique régulier, éventuellement prolongé, ce qui peut retentir sur la qualité de vie.

Dans cette étude, une MGUS était diagnostiquée dans 56,7% des cas, majoritairement diagnostiquée après réalisation d'une EPS non indiquée pour cela (77,8% contre 36,8%). Parmi les 51,7% des autres gammopathies monoclonales étudiées, ont été diagnostiqués 63% de myélomes et 37% de maladies de Waldenström. Le taux de gammopathie maligne diagnostiquée était également plus élevé dans le groupe où l'EPS était indiquée (63,2% contre 22,2%). Enfin, au cours du suivi des MGUS ont été diagnostiqués 5 myélomes après 1 à 4 ans de suivi.

La découverte d'une MGUS justifie fréquemment une consultation avec un spécialiste. Toutefois, c'est au médecin consultant de faire la part des choses et d'évaluer la nécessité d'un bilan complémentaire, mais également de rassurer le patient et son médecin.

De par sa position, il paraît important que le médecin généraliste soit sensibilisé au mieux sur les gammopathies monoclonales pour orienter au mieux son patient.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jussieu. Electrophorèse des protéines sur gel d'agarose supporté : protocole général. <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/ATP/bioch2.htm#Introduction>.
2. HAS H. Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale. Rapport d'élaboration de la Haute Autorité de Santé. Rapport d'élaboration de la Haute Autorité de Santé; 2016 Dec 6;
3. 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* 2006; 64 : 367-80. *Ann Biol Clin* 2006; 64 : 367-80; 2006 Jun 5;
4. Magniez F. L'électrophorèse - <http://www.technobio.fr/article-21737522.html>. 2008 Jul 2;
5. Tiselius A, kabat EA. AN ELECTROPHORETIC STUDY OF IMMUNE SERA AND PURIFIED ANTIBODY PREPARATIONS. Institute of Physical Chemistry, University of Upsala, Upsala, Sweden. Institute of Physical Chemistry, University of Upsala, Upsala, Sweden; 1938 Aug 3;
6. Kunkel HG, Tiselius A. ELECTROPHORESIS OF PROTEINS ON FILTER PAPER. *The Journal of General Physiology*. *The Journal of General Physiology*; 1951 Apr 1;
7. Grabar P, Williams CA, Courcon J. Méthode immuno-électrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques. *Biochim Biophys Acta* 17:67-74,1955. *Biochim. Biophys. Acta* 17:67-74,1955; 1980;
8. WILSON AT. DIRECT IMMUNOELECTROPHORESIS. *J Immunol*. 1964 Mar;92:431-4.
9. Lissoir B, Wallemacq P, Maisin D. [Serum protein electrophoresis: comparison of capillary zone electrophoresis Capillarys (Sebia) and agarose gel electrophoresis Hydrasys (Sebia)]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2003 Jan 3;61(5):557-62.
10. Le Carrer D, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie moléculaire. colloque du SNBH 2004 - spectra biologie n°146. colloque du SNBH 2004 - spectra biologie n°146; 2005 May 2;
11. 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. ANSM; 2013 May 5;
12. Schmidt DM. Passage de l'électrophorèse sur gel à l'électrophorèse capillaire.

13. Somma M, Querci M. Electrophorèse sur gel d'agarose - Module 5 - Analyse d'échantillons alimentaires pour la présence d'organisme génétiquement modifiés.
14. Schmidt M, Viette V. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. Laboratoire info - n°26. Laboratoire info - n°26; 2006 May 3;
15. Masson, Elsevier. Immunoglobulines Monoclonales. Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française . Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française ; 2011;
16. Cho SY, Jeon YL, You E, Lee HJ, Park TS. Interpretation and clinical significance of small monoclonal peaks in capillary electrophoresis. *Ann Clin Lab Sci.* 2013 Summer;43(3):285–8.
17. Biomnis. Immunofixation. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées.;
18. Dr. Bach-Nga P, Dr. Denis JD. Dosage sérique des chaînes légères. HAS texte court. HAS texte court; 2006 Nov 4;
19. Beaumont-Epinette M-PP, Moreau C, Besnard S, Latute F, Collet N, Sebillot M, et al. Heavy/light chain specific immunoglobulin ratios provides no additional information than serum proteins electrophoresis and immunofixation for the diagnosis and the follow-up of intact immunoglobulin multiple myeloma patients. *Pathol Biol.* 2015 Sep 2;63(4-5):215–21.
20. Brousse C. Anomalie de l'électrophorèse des protéines du sang - <https://www-em--premium-com.docadis-ups-tlse.fr/article/3114/resultatrecherche/12> .
21. Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac J-PP, Gibaud C, Poulin G, Rivière H, et al. [A proposal of ready-made interpretative comments applicable to serum protein electrophoresis]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2006 Jan;64(4):367–80.
22. Thomas DC. Interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques - FMC Tourcoing. <http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>. <http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>; 2015 Dec 1;
23. A. Kyle R, M. Therneau T, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354 :1362-9. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354 :1362-9; 2006 Mar 3;
24. Dr Macro M. Immunoglobuline Monoclonale . *La revue du praticien* vol58. *La revue du praticien.* vol.58; 2008 Nov 6;

25. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007 Dec 6;20(4):637–64.
26. Sailler L, Astudillo L, Arlet P. Diagnostic d'une hypogammaglobulinémie découverte à l'électrophorèse.
27. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med.* 1978 May 1;64(5):814–26.
28. Working Group TIM. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*, 2003, 121, 749–757 . *British Journal of Haematology*, 2003, 121, 749–757 ; 2002 Nov 2;
29. Kyle RA, Lust JA. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Semin Hematol.* 1989 Jul 6;26(3):176–200.
30. A.Kyle R, D. M, M. Therneau T, D P, Rajkumar SV, R. Offord J, et al. A LONG-TERM STUDY OF PROGNOSIS IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE. *The New England Journal of Medicine - Vol 346, No8.* *The New England Journal of Medicine - Vol. 346, No.8;* 2002 Feb 3;
31. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc.* 2004 Jul 4;79(7):859–66.
32. Decaux O, Avet-Loiseau H, Grosbois B. Prognostic factors of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *revue d'Hématologie* 2008; 14 (3) : 196-206. *revue d'Hématologie* 2008; 14 (3) : 196-206; 2008 Jun 1;
33. HAS, Institut National du Cancer. Myélome Multiple - Tumeur maligne, affection maligne du tissu mou lymphatique ou hématopoïétique. HAS - Guide - Affection longue durée. HAS - Guide - Affection longue durée; 2010 Nov 2;
34. Dejoie T, Lakomy D, Caillon H, Pegourié B, Decaux O. Recommandations de l'IFM (Intergroupe francophone du myélome) pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple. *Ann Biol Clin* 2016 ; 74 (4) : 429-41. *Ann Biol Clin* 2016 ; 74 (4) : 429-41; 2015 Aug 1;
35. HAS. Leucémie lymphoïde chronique . Guide Affection de longue durée - Plan Cancer. Guide Affection de longue durée - Plan Cancer; 2011 May 2;
36. HAS, Institut National du Cancer. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte . Les Parcours de soins - ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE.

- Les Parcours de soins - ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE; 2014 Dec 3;
37. Boughrassa F, Framarin A. Usage judicieux de 14 analyses biomédicales . Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux INESSS - Outil pratique. Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux INESSS - Outil pratique; 2014 Mar 1;
 38. Labruyère A, Partouche H. Élaboration et validation d'un référentiel de prescription et de décision en cas de pic monoclonal. *exercer* 2011;97:68-74 *La revue française de médecine générale. exercer* 2011;97:68-74. *La revue française de médecine générale.*; 2011;
 39. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc.* 2007 Dec 6;82(12):1474–9.
 40. Kyle RA, Lipe BC. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS): Diagnosis, Predictors of Progression, and Monitoring - A Pocket Guide for the Clinician. American Society of Hematology. American Society of Hematology; 2016 Oct 1;
 41. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol.* 2010 Jul 4;150(1):28–38.
 42. HAS. Annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique. 2014.
 43. Ministère de la Santé. Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011. 2009.
 44. Baumann C, Briançon S. Maladie chronique et qualité de vie : enjeux, définition et mesure. *adsp.* 2010 Aug 2;72.
 45. Segrestan C. Score de qualité de vie : indicateurs. *Echanges de l'AFIDTN.* 2005 Mar 4;
 46. Parkerson GR, Broadhead WE, Tse CK. The Duke Health Profile. A 17-item measure of health and dysfunction. *Med Care.* 1990 Nov 4;28(11):1056–72.
 47. Guillemin F, Paul-Dauphin A, Virion J-M. Le profil de santé de Duke : un instrument générique de mesure de qualité de vie liée à la santé. *Santé publique* 1997. 9:35–44.
 48. Gautier A, Kubiak C, Collin J-F. Qualité de vie : une évaluation positive. *Baromètre Santé 2005. Baromètre Santé 2005;* 2010;

49. Pr. Heymar J, Pr. Svab I, Pr. Gay B, Dr. Ram P. La définition européenne de la médecine générale - Médecine de famille. 2002 Mar;
50. Decaux O. Gammopathies monoclonales : guide pratique pour l'interprétation et l'orientation diagnostique. 41ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux - Toulouse. 41ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux - Toulouse; 2012 Aug 5;
51. Decaux O, Cuggia M, Ruelland A, Cazalets C, Cador B, Jego P, et al. [Monoclonal gammopathies of undetermined significance and their progression over time. Retrospective study of 190 patients]. *Presse Med.* 2006 Jan;35(7-8):1143–50.
52. Lomas J, Anderson G, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin M, Hannah W. Do Practice Guidelines Guide Practice? *New Engl J Medicine.* *nejm*; 1989;321(19):1306–11.
53. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet.* 1993 Nov 6;342(8883):1317–22.
54. HAS. Efficacité des méthodes de mise en oeuvre des recommandations médicales. HAS . HAS ; 2010;
55. Weingarten S, Stone E, Hayward R, Tunis S, Pelter M, Huang H, et al. The adoption of preventive care practice guidelines by primary care physicians: do actions match intentions? *J Gen Intern Med.* 1995 Mar 3;10(3):138–44.
56. Grilli R, Lomas J. Evaluating the message: the relationship between compliance rate and the subject of a practice guideline. *Med Care.* 1994 Mar 2;32(3):202–13.
57. Gupta L, Ward JE, Hayward RS. Clinical practice guidelines in general practice: a national survey of recall, attitudes and impact. *Med J Aust.* 1997 Jan 1;166(2):69–72.
58. Ferrier BM, Woodward CA, Cohen M, Williams AP. Clinical practice guidelines. New-to-practice family physicians' attitudes. *Can Fam Physician.* 1996 Mar 5;42:463–8.

AUTEUR : Margaux LEMONNIER

TITRE : 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.

DIRECTEUR DE THESE : Dr Nadine DUBROCA

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Le Lundi 16 Octobre 2017, Salle des Thèses de la faculté de Purpan à Toulouse.

Résumé en français :

Introduction : La prescription de l'EPS en soins primaires conduit fréquemment à la découverte, fortuite ou non, d'un pic monoclonal, dont la majorité sera une MGUS. Ceci motive la réalisation d'examens complémentaires et consultations chez le spécialiste, induisant des coûts de santé et de temps.

Objectif : Evaluer la typologie des pathologies diagnostiquées, suite à la découverte d'un pic monoclonal à l'EPS en médecine générale, évaluer les critères de prescription de l'EPS et modalités de suivi.

Matériel et méthode : Etude rétrospective, de 67 patients adressés par leur médecin traitant en consultation du service de médecine polyvalente du CH de Lourdes pour pic monoclonal à l'EPS, de Janvier 2011 à Décembre 2016.

Résultats : Diagnostic de 56,7% de MGUS, 27% de myélome et 16,3% de maladie de Waldenström. EPS indiquée dans 51,3% des cas.

Conclusion : La MGUS est fréquente en population générale. De par sa position, le médecin généraliste doit y être sensibilisé pour orienter au mieux son patient et limiter les coûts de santé.

Titre en anglais :

Monoclonal Gammopathy – Retrospective case series of 67 patients referred by their family doctor to the general medicine outpatient service of the hospital of Lourdes.

Mots-clés : serum protein electrophoresis, monoclonal gammopathy, myeloma, Waldenström, MGUS, general practitioner, guidelines

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE
