

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉS DE MEDECINE

ANNÉE 2019

2019-TOU3-1019

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement
par

Antoine MERCKX

Le 28 mars 2019

LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS D'UN PIC
MONOCLONAL SANS RECOURS AU SPÉCIALISTE EST-ELLE POSSIBLE ?
ETUDE RÉTROSPECTIVE DANS LE GERS.

Directeur de thèse : Dr Thomas FAURIE

JURY

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE

Monsieur le Professeur Daniel ADOUE

Monsieur le Docteur Michel BISMUTH

Monsieur le Docteur Thomas FAURIE

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas		
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric		
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François		
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ADOUE Daniel (C.E) Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E) Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile Médecine Interne
M. BIRMES Philippe Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David Neurologie
M. BROUCHET Laurent Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E) Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E) Génétique
M. CARRERE Nicolas Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E) Cardiologie
M. CHAIX Yves Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E) Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E) Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E) Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E) Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre Ophtalmologie
M. GAME Xavier Urologie
M. GEERAERTS Thomas Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E) Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E) Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E) Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E) Nutrition
M. LAUWERS Frédéric Anatomie
M. LAUQUE Dominique (C.E) Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E) Immunologie
M. MALAVAUD Bernard Urologie
M. MANSAT Pierre Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien Pneumologie
M. MOLINIER Laurent Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) Gériatrie
M. OSWALD Eric Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E) Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle Dermatologie
M. PAYOUX Pierre Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E) Hématologie
M. PERON Jean-Marie Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E) Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E) Pharmacologie
M. RECHER Christian Hématologie
M. RISCHMANN Pascal Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E) Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E) Pédiatrie
M. SANS Nicolas Radiologie
Mme SELVES Janick Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E) Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E) Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E) Hépatogastro-entérologie

Mme BONGARD Vanina Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe Hépatogastro-entéro
Mme CASPER Charlotte Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc Neurologie
M. PORTIER Guillaume Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane

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. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	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. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS 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	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
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. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie	P.U. Médecine générale	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition	Professeur Associé en Pédiatrie	
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	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			
M. STILLMUNKES André			

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
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. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
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. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme 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 GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr CHICOULAA Bruno

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila

A Monsieur le PROFESSEUR Pierre Mesthé,
Professeur des Universités
Médecine générale
Faculté de médecine, Université Paul Sabatier, CHU Toulouse

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre bienveillance tout au long de mon cursus et de ce travail.

A Monsieur le PROFESSEUR Daniel Adoue,
Professeur des universités, Praticien hospitalier
Médecine interne, Gériatrie
Faculté de médecine, Université Paul Sabatier, CHU Toulouse

Je suis honoré que vous ayez accepté de juger mon travail et d'y apporter votre expertise. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma haute considération.

A Monsieur le DOCTEUR Michel Bismuth,
Maître de Conférences des Universités
Médecine Générale
Faculté de médecine, Université Paul Sabatier, CHU Toulouse

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le DOCTEUR Thomas FAURIE,

Docteur en médecine

Médecine interne

Je te suis très reconnaissant pour ton aide dans ce travail. Heureusement que nous avons ta rigueur scientifique, ton calme, et tes inspirations quant aux tournures de phrase ! Merci aussi pour ta patience et ta bienveillance. Au delà de ce travail, j'ai beaucoup appris à tes côtés, pour mon métier et dans la vie aussi. Ton amitié compte beaucoup.

A Willy Vaillant, je te remercie pour ta disponibilité, ton aide et tout le temps que tu m'as accordé pour ce travail.

Merci aussi à Léo, pour ses relectures éclairées du mémoire. Je ne pouvais pas rêver mieux que de venir travailler avec toi en mai prochain !

A l'équipe de médecine 3 de l'hôpital de Castres, j'ai des souvenirs plein la tête de ces six premiers mois d'internat !

A l'équipe des urgences de l'hôpital de Castres, merci pour vos enseignements.

Au docteur Loup, merci pour votre gentillesse et pour m'avoir fait partager vos connaissances.

A l'équipe des urgences pédiatriques du CHU de Toulouse, merci pour m'avoir transmis votre savoir-faire auprès des enfants.

A l'équipe de diabétologie et de gastro-entérologie de l'hôpital d'Auch, plus particulièrement à Mélania Pulcrano, Stéphanie Laugier-Robiolle, Tiphaine Lhotellier et Patrick Fontenelle, merci pour votre gentillesse.

A l'équipe de médecine 2 et de gériatrie de l'hôpital de Castres, et en particulier à Sarah Khatibi, Laurent Prudhomme, Amandine Lefort, Sophie Dardenne, Magalie Fleury et Marie-Noëlle Cufi. J'ai pris beaucoup de plaisir à apprendre et travailler à vos côtés.

Au Professeur Oustric, merci pour ces six mois passés ensemble, faits de bonne humeur et de riches enseignements. Merci aussi pour votre engagement auprès des internes de médecine générale.

A mes parents, pour les valeurs qui m'ont transmises et tout l'amour qu'ils me donnent.

A mon frère, pour ta générosité et ton humour.

A ma famille et mes proches, toute mon affection.

A tous mes amis d'enfance, vous êtes là après toutes ces années, ça me rend heureux et fier.

A tous mes amis de l'internat, on s'est régalé à Castres, à Toulouse ou à Auch, c'était le pied, je recommencerai bien !

Et à toi ma Ninon, pour ton soutien, ton enthousiasme à tout épreuve, ton courage et ta profonde humanité. J'aime ta façon de rendre les choses simples, surtout quand elles le sont ! Tous ces moments passés avec toi me rendent heureux et me font aimer la vie.

Table des matières

ABREVIATIONS	2
INTRODUCTION	3
MATERIEL ET METHODE	6
I. Etude	6
II. Sélection des patients	6
III. Recueil de données	6
IV. Evaluation de la prise en charge	9
V. Diagnostic	9
VI. Suivi	10
RESULTATS	11
I. Recrutement	11
II. Caractéristiques des patients inclus	12
III. Examens complémentaires réalisés par le médecin généraliste	16
IV. Examens complémentaires réalisés par le spécialiste	17
V. Diagnostic	17
VI. Modalités de suivi	18
VII. Nécessité d'avis spécialisé	19
VIII. Critères de la HAS 2017 et hémopathie maligne	20
DISCUSSION	21
I. Apports et limites de l'étude	21
II. Articulation avec un audit de pratiques des généralistes du Gers	22
III. Résultats principaux	23
IV. Fiche mémo de la HAS : mise en pratique	27
V. Problématiques et perspectives	32
CONCLUSION	35
BIBLIOGRAPHIE	36
ANNEXES	39
RESUME	49

Abréviations

AL	Amylose à chaînes légères
BOM	Biopsie ostéo-médullaire
CH	Centre hospitalier
CLL	Chaînes légères libres
CRAB	Calcium elevated, renal failure, anaemia, bones lesions soit hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses ostéolytiques.
EPS	Electrophorèse des protéines sériques
EPU	Electrophorèse des protéines urinaires
GMSI	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
HAS	Haute Autorité de Santé
IFU	Immunofixation urinaire
Ig	Immunoglobuline
IgM	Immunoglobuline monoclonale d'isotype M
Ig non M	Immunoglobuline monoclonale d'isotype non M soit IgG, IgA.
IMWG	International myeloma working group
LDH	Lactate déshydrogénase
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
MGRS	Monoclonal gammopathy of renal significance
MGUS	Monoclonal gammopathy of undetermined significance

Introduction

La découverte d'une immunoglobuline monoclonale est une situation fréquente en médecine générale. Elle est mise en évidence à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), et va le plus souvent migrer dans la zone des gammaglobulines pour donner un pic étroit que l'on nomme pic monoclonal.

Le concept de gammopathie monoclonale apparaît en 1937 avec la mise au point de l'électrophorèse des protides sériques¹. Une gammopathie monoclonale témoigne de la prolifération d'un clone de plasmocyte producteur d'une immunoglobuline monoclonale, et peut être révélatrice d'une hémopathie maligne, le caractère monoclonal n'étant cependant pas synonyme de malignité. Lorsqu'une hémopathie maligne est éliminée, le terme de MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) ou GMSI (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) est utilisé. Ces MGUS représentent la majorité des cas de gammopathies monoclonales, soit plus de 60%². La répartition des pathologies associées à une gammopathie monoclonale est détaillée en annexe 1^{3,4}.

Une MGUS est définie comme une gammopathie monoclonale isolée, sans anomalie clinique, biologique ou radiologique évocatrice d'une hémopathie maligne. Sa définition selon l'International Myeloma Working Group (IMWG) en 2014 comporte les critères suivants⁵ :

- le composant monoclonal doit être inférieur à 30 g/l,
- la plasmocytose médullaire monoclonale doit être inférieure à 10 %,
- l'absence d'atteinte d'organe cible en lien avec un myélome multiple (critères CRAB : Calcium élevé, Renal failure, Anaemia, Bones lesion), un syndrome lymphoprolifératif ou une amylose AL.

Les définitions du myélome multiple, de la maladie de Waldenström, et de l'amylose AL, principales pathologies associées à une gammopathie monoclonale, sont détaillées en annexe 2, 3 et 4.

Les MGUS doivent être considérées comme des états pré-cancéreux. L'abstention thérapeutique est la règle, mais les patients doivent être surveillés de façon régulière et à vie en raison d'un risque d'évolution vers une hémopathie maligne, qui est estimé à 1% par an et qui persiste avec le temps⁶.

Les MGUS forment un groupe très hétérogène, tous les patients n'ont pas le même risque de transformation maligne. Le principal risque des MGUS non IgM (IgG, IgA et chaînes légères) est la progression vers un myélome multiple, tandis que pour les MGUS IgM, le risque est la progression vers une maladie de Waldenström, ou plus rarement vers un lymphome non hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique (LLC). Une MGUS peut également se compliquer d'une amylose AL quelque soit son isotype.

Trois principaux facteurs prédictifs de transformation maligne ont été établis :

- le taux du composant monoclonal^{6,7}, avec une valeur supérieure à 15 g/l,
- l'isotype du composant monoclonal⁶ : les IgM et IgA présentent un risque de transformation maligne plus élevé que les MGUS IgG,
- un rapport anormal des chaînes légères libres sériques⁸.

Les gammopathies monoclonales et notamment les MGUS sont fréquentes dans la population générale et leur prévalence augmente avec l'âge. Elle est estimée à 3.2 % après 50 ans, passant de 1.7% entre 50 et 59 ans pour atteindre 6.6 % après 80 ans⁹. De plus, avec le vieillissement de la population, la généralisation de la prescription d'EPS et l'amélioration des techniques de détection, les découvertes de gammopathies monoclonales devraient augmenter¹⁰. Il s'agit donc d'un enjeu médico-économique important.

La découverte d'une gammopathie monoclonale et le suivi des patients porteurs est source d'inquiétude pour le médecin généraliste car la distinction entre hémopathie maligne et MGUS n'est pas toujours simple. De ce fait, le recours systématique au spécialiste reste une pratique répandue chez les médecins généralistes^{11,12}.

La haute autorité de santé (HAS) a publié en janvier 2017 des recommandations sous la forme d'une « fiche mémo »¹³ (annexe 5) qui établissait :

- les situations justifiant la prescription d'une EPS,

- la conduite à tenir après la découverte d'une gammopathie monoclonale, avec notamment les situations devant conduire à un avis spécialisé,
- les modalités de suivi des patients atteints de MGUS qui n'ont pas nécessité d'avis spécialisé.

La HAS propose une démarche diagnostique basée sur des éléments cliniques et biologiques simples. Cette stratégie permet dans la majorité des cas d'orienter le diagnostic vers une MGUS, ou bien vers la nécessité de réaliser des explorations spécialisées pour les patients présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'hémopathie maligne, ou des facteurs prédictifs de transformation maligne. Pour le reste des patients, le diagnostic de MGUS peut être établi. Ils nécessiteront un suivi régulier et à vie.

Cette fiche mémo de la HAS pose donc les bases de la conduite à tenir après découverte d'un pic monoclonal et du suivi des patients atteints d'une MGUS pour le médecin généraliste.

Nous avons réalisé une étude dans le Gers, département de la région Occitanie. Il s'agit d'un département rural, où l'accès aux soins peut être difficile¹⁴. Le centre hospitalier d'Auch (préfecture) est le seul établissement de santé du Gers à bénéficier des services d'un hématologue et d'un interniste, médecins les plus à même de donner un avis spécialisé concernant une gammopathie monoclonale.

Nous souhaitons observer la prise en charge des patients par les médecins généralistes dans ce département après découverte d'un pic monoclonal, et évaluer cette prise en charge avec les préconisations de la fiche mémo de la HAS 2017, après sa publication.

L'objectif de notre étude était d'observer, parmi les patients adressés en consultation spécialisée au CH d'Auch par le médecin généraliste pour premier avis concernant un pic monoclonal, la population qui aurait pu éviter un tel recours pour bénéficier d'une prise en charge uniquement par le médecin généraliste, selon la fiche mémo de la HAS.

Matériel et méthode

I - Etude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective monocentrique menée au centre hospitalier d'Auch.

II - Sélection des patients

Nous avons inclus dans notre étude les patients vus en consultation spécialisée (médecine interne et hématologie) entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018 au CH d'Auch pour pic monoclonal après avoir été adressés par un médecin généraliste.

Ont été exclus :

- Les patients âgés de moins de 18 ans ;
- Les patients adressés par un médecin spécialiste autre que généraliste ;
- Les patients qui consultaient dans le cadre d'un suivi de pic monoclonal découvert avant janvier 2017 ;
- Les patients adressés pour autre anomalie à l'EPS (hypo-gammagobulinémie, hyper-gammaglobulinémie polyclonale).

III - Recueil de données

Nous avons analysé, à partir du logiciel *Convergence*, les plannings de consultation et les courriers des spécialistes internistes et hématologues, susceptibles de donner des avis concernant un pic monoclonal au Centre Hospitalier d'Auch, entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018, pour inclure les patients.

Les données prises en compte au moment de l'avis spécialisé étaient :

- Données générales et démographiques : âge et sexe des patients ;
- Motif de prescription de l'électrophorèse des protéines sériques ;
- Données relatives au pic monoclonal :

- isotypes des chaînes lourdes et légères, classés en IgM et Ig non M ; les gammopathies bi-clonales étaient classées selon l'isotype du pic le plus important ;
 - taux du composant monoclonal ;
- Données cliniques : symptômes présentés par le patient pouvant faire évoquer une hémopathie maligne, ou une complication de l'Ig, les patients étaient alors considérés comme symptomatiques :
- signes cliniques évocateurs d'un myélome multiple : douleurs osseuses ou rachidiennes de type inflammatoire, signe neurologiques médullaires ou radiculaires, signes cliniques d'insuffisance rénale ou d'hypercalcémie ;
 - signes cliniques évocateurs d'un syndrome lymphoprolifératif : syndrome tumoral, signe d'évolutivité B (amaigrissement, sueurs nocturnes, fièvre) ;
 - signes cliniques évocateurs d'une amylose AL : syndrome du canal carpien, syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque inexpliquée, neuropathie périphérique inexpliquée, macroglossie, hypotension orthostatique inexpliquée ;
 - signes cliniques intrinsèques à la présence d'une immunoglobuline monoclonale: syndrome d'hyperviscosité sanguine (ralentissement cérébral, acouphènes, céphalées), signes liés à une possible activité auto-immune (neuropathie périphérique, purpura vasculaire, arthralgies), signes liés à la précipitation au froid de l'immunoglobuline tels qu'un syndrome de Raynaud ou une cryoglobulinémie symptomatique ;
- Données biologiques : anomalies faisant craindre une atteinte d'organe cible en fonction de l'isotype :
- Ig non M : anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie ;
 - IgM : cytopénies, insuffisance rénale, augmentation des LDH ;
- Examens complémentaires réalisés par le médecin généraliste :
- pour les Ig non M : l'hémogramme, la créatininémie, la calcémie corrigée par l'albumine, la protéinurie des 24 heures, ou sur échantillon, la protéinurie de Bence-Jones, le bilan radiologique recommandé incluant les radiographies du crâne, du rachis, du thorax,

du gril costal, du bassin, et des os longs (humérus et fémur) (ou holosquelette).

Nous avons considéré que le bilan était complet pour statuer sur le diagnostic et la nécessité d'un avis spécialisé, lorsqu'étaient réalisés au moins la NFS, la calcémie corrigée par l'albumine et la créatininémie, selon la fiche mémo de la HAS ;

- Pour les IgM : l'hémogramme, la créatininémie, la calcémie corrigée par l'albumine, les LDH, la protéinurie des 24h, ou sur échantillon, le couple échographie abdominale - radiographie thoracique.

Le bilan de première intention était considéré comme complet lorsqu'étaient réalisés au moins l'hémogramme, la créatininémie et les LDH, selon la fiche mémo de la HAS ;

- Examens complémentaires réalisés par le spécialiste à la suite de la première consultation : médullogramme, biopsie ostéo-médullaire (BOM), dosage des chaînes légères libres sériques, examens morphologiques tels que l'holosquelette ou le scanner, la protéinurie des 24 h ou sur échantillon, les LDH.

Nous avons défini les paramètres suivants pour notre étude :

- l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl ;
- l'insuffisance rénale est définie pour une créatininémie supérieure à 115 $\mu\text{mol/l}$;
- l'hypercalcémie est définie par une calcémie corrigée par l'albumine supérieure à 2.60 mmol/l ;
- la protéinurie significative correspond à une valeur supérieure 0.5 g/l.

Nous avons pris en compte les anomalies aux examens morphologiques lorsque ceux-ci étaient réalisés et si les anomalies étaient évocatrices d'une transformation maligne (lacunes osseuses pour le myélome ou syndrome tumoral pour la maladie de Waldenström).

IV - Evaluation de la prise en charge

Les dossiers ont été analysés par un seul examinateur et ont été rendus anonymes pour l'analyse statistique.

Nous avons établi la nécessité d'un avis spécialisé selon les préconisations de la HAS pour :

- les patients présentant des symptômes ou des signes cliniques évocateurs d'une hémopathie maligne, d'une amylose AL ou intrinsèques à l'immunoglobuline monoclonale ;
- les patients présentant des anomalies paracliniques :
 - Pour les Ig non M : anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, ou lésions ostéolytiques si des examens morphologiques étaient réalisés ;
 - Pour les IgM : anémie, thrombopénie, insuffisance rénale, hypercalcémie, syndrome tumoral ;
- ou un dosage pondéral du pic monoclonal :
 - supérieur à 15 g/L pour les IgG,
 - supérieur à 10 g/L pour les IgA et les IgM,
 - quelle qu'en soit la concentration pour les IgD et les IgE.
- les patients de moins de 60 ans.

Etaient donc classés rétrospectivement les patients qui justifiaient d'un avis spécialisé, et ceux qui auraient pu bénéficier d'une prise en charge intégralement par leur médecin généraliste. Il s'agissait du critère principal de notre étude.

V - Diagnostic

Nous avons classé rétrospectivement les patients selon le diagnostic, s'il a pu être établi : MGUS, myélome indolent, myélome multiple, maladie de Waldenstrom ou amylose AL selon les critères de l'IMWG 2014 décrits en annexe 2, 3 et 4.

Nous avons ainsi observé la prévalence des MGUS et des hémopathies malignes chez les patients adressés en consultation spécialisée en fonction de la présence ou de l'absence de critères cliniques ou biologiques évocateurs d'une transformation maligne selon la HAS.

VI - Suivi

Nous avons observé le devenir des patients atteints d'une gammopathie monoclonale après un avis spécialisé. Les modalités de suivi étaient : hospitalière, ambulatoire après un temps d'observation hospitalière, ou ambulatoire auprès du médecin généraliste.

Nous avons noté la date de la dernière consultation hospitalière, considérée comme les dernières nouvelles du patient.

Nous avons observé si le spécialiste détaillait sur son courrier de consultation les modalités de suivi et les conditions de ré-adressement pour les patients suivis ensuite par leur médecin généraliste.

Nous déclarons n'avoir aucun conflit d'intérêt dans cette étude.

Résultats

I - Recrutement

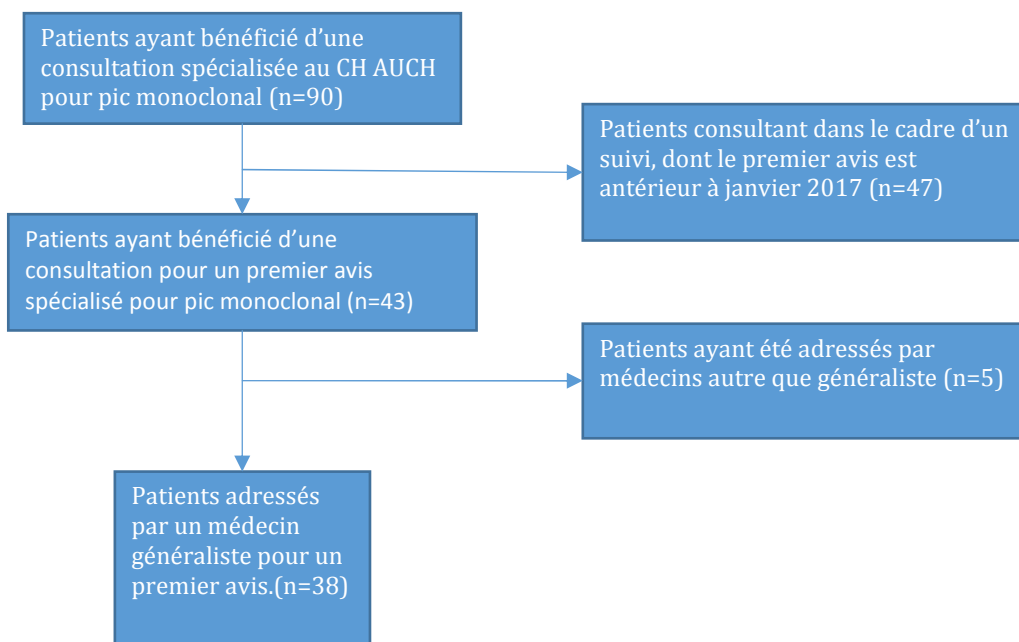


Figure 1 : Diagramme de flux.

Entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018, 90 patients ont bénéficié d'une consultation spécialisée au CH d'Auch concernant un pic monoclonal. Parmi eux, 47 patients ont consulté pour le suivi d'une gammopathie monoclonale antérieurement connue, et ont donc été exclus.

Pour les 43 patients ayant bénéficié d'un premier avis spécialisé, 5 patients étaient adressés par des médecins non généralistes (neurologues, néphrologues, rhumatologues et gastro-entérologues) et ont été exclus de notre étude.

Au total, 38 patients ont été adressés par le médecin généraliste pour bénéficier d'un premier avis spécialisé concernant un pic monoclonal sur la période étudiée, et ont été inclus dans notre étude.

A noter concernant 3 patients :

- un patient a été perdu de vue, celui-ci ne s'étant pas présenté à la consultation programmée pour compléter le bilan biologique, son diagnostic final n'a ainsi pas pu être établi ;
- une patiente est décédée d'une tumeur solide métastatique sans avoir pu confirmer le diagnostic étiologique du pic monoclonal, ni qu'un lien n'ait pu être établi entre la tumeur solide et la gammapathie monoclonale ;
- une patiente présentait un âge avancé et une démence sévère, les explorations diagnostiques à la recherche d'une hémopathie maligne n'ont pas été effectuées en accord avec la volonté de la famille. Cette patiente a bénéficié d'un suivi par son généraliste par la suite et le diagnostic n'a pas été confirmé.

Ces trois patients ont été inclus dans l'étude, car bien que le diagnostic n'ait pas pu être établi, nous avons les informations nécessaires pour statuer sur la nécessité d'un avis spécialisé.

II - Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont détaillées dans le tableau 1. À noter que les adresses des patients ont été recherchées, tous les patients inclus étaient domiciliés dans le Gers.

a. Données démographiques

Parmi les 38 patients inclus, la médiane d'âge à la première consultation était de 69.5 ans, la moyenne de 68 ans, les extrêmes étant de 41 ans à 90 ans.

Il y avait 7 patients âgés de moins de 60 ans.

Il y avait 18 hommes pour 20 femmes, soit un sex-ratio de 0.9.

b. Motifs de prescription de l'électrophorèse des protéines sériques

Chez 8 des 38 patients inclus (21%), nous avons retrouvé un motif de prescription de l'électrophorèse des protides sériques indiqué selon la fiche mémo HAS : neuropathie périphérique inexplicée (n= 2), insuffisance rénale récente sans obstacle (n=1), infections à répétition (n=1), adénopathies (n=1), signes biologiques d'hépatopathie (n=1), polyarthrite inexplicée (n=1), protéinurie significative (n=1).

Caractéristiques	n (%)
Age	
<60 ans	7 (18,4)
>60 ans	31 (81,6)
Age médian	69,5 [extrêmes: 41-90]
Sexe	
Hommes	18 (47,4)
Femmes	20 (52,6)
Sexe Ratio	0,9
Isotype	
IgG	26 (68,5)
IgM	7 (18,5)
IgA	1 (2,5)
IgD	1 (2,5)
Biclonale	3 (8,0)
Chaines légères	
Kappa	21 (57,5)
Lambda	17 (42,5)
Ratio	1,35
Taux du pic	
IgG > 15 g/L	2 (8 % des IgG)
IgA ou IgM > 10 g/L	1 (12,5% des IgM ou IgA)
Signes cliniques	
Présence	9 (24,0)
Absence	29 (76,0)
Signes biologiques	
Présence	4 (10,5)
Absence	34 (89,5)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Les autres motifs étaient la réalisation d'un bilan systématique chez 12 patients, une asthénie inexplicée chez 4 patients, une altération de l'état général chez 2 patients, et des lombo-sciatalgies pour 2 patients. Pour les 10 patients restants, les motifs étaient: œdème des membres inférieurs, pneumopathie, gonalgie commune, cervicarthrose, nodule thyroïdien, anomalie ophtalmologique, insuffisance rénale chronique sans aggravation, découverte dans le cadre d'un don du sang, anémie ferriprive, neutropénie résolutive.

c. Caractéristiques du pic monoclonal

L'isotype IgG était le plus représenté (n=26, soit 68.5 %), puis IgM avec 18.5% (n= 7), puis IgA et IgD avec 2.5 % (n =1 pour IgA et n=1 pour IgD).

Trois patients présentaient une gammopathie biclonale (IgA-IgA, IgG-IgG, IgG-IgM).

Concernant les chaînes légères, les chaînes Kappa étaient plus fréquentes (57.5 %) que les Lambda (42.5 %), le ratio était de 1.35. Aucun patient ne présentait de pic à chaînes légères.

La médiane du taux de composant monoclonal pour l'ensemble des patients était de 4.6 g/l et la moyenne était de 6.3 g/l.

Pour les IgG, la taille du pic monoclonal était de 6.7 g/l en moyenne, et la médiane était 4.75 g/l. Seulement 2 patients présentaient un pic IgG supérieur à 15 g/l.

Pour les IgM, la taille du pic monoclonal était en moyenne de 5.2 g/l et la médiane de 4.6 g/l. Un seul patient présentait un pic IgM supérieur à 10 g/l. Pour les IgA, il n'y avait pas de pic monoclonal supérieur à 10 g/l.

d. Signes cliniques lors de la consultation

Neuf patients (24%) présentaient des signes cliniques pouvant faire évoquer une hémopathie maligne ou une amylose AL selon la HAS. Ces symptômes étaient principalement une altération de l'état général avec perte de poids (n=2), une asthénie persistante (n=2), des polyarthralgies (n=2), des douleurs rachidiennes persistantes (n=1), une neuropathie périphérique (n=1) et des adénopathies (n=1).

Concernant le diagnostic porté chez ces 9 patients symptomatiques :

- 1 patient présentait un myélome multiple actif,
- 1 patient présentait une tumeur solide,
- 1 patient a été perdu de vue,
- 1 patient a présenté une altération de l'état général résolutive,
- pour les 5 autres patients, d'autres diagnostics ont été portés : lombarthrose, lombosciatique, arthrose, kyste articulaire, cholestase hépatique.

Une majorité de patients était asymptomatique (n=29), soit 76%.

e. Anomalies biologiques évocatrices d'une hémopathie maligne

Quatre patients présentaient des anomalies biologiques évocatrices d'atteinte d'un organe cible selon la HAS : 3 patients présentaient une insuffisance rénale, 1 patient avait une anémie associée à une thrombopénie. Parmi ces patients, 1 présentait également des signes cliniques évocateurs.

Pour ces 4 patients, les diagnostics portés ont été :

- 1 myélome multiple compliqué d'amylose AL,
- 1 insuffisance rénale non liée à la gammopathie monoclonale,
- 1 insuffisance rénale résolutive,
- 1 n'a pas été exploré du fait d'une limitation de soin.

Un patient présentait une protéinurie significative associée à une protéinurie de Bence-Jones sans anomalie biologique suspectes selon la HAS.

Un patient présentait une anémie expliquée initialement par une autre cause (anémie ferriprive) et une patiente présentait une insuffisance rénale qui était chronique sans aggravation récente de la clairance de la créatinine, en lien avec une néphro-angiosclérose connue et suivie. Ces deux derniers patients n'ont donc pas été considérés comme présentant des signes biologiques liés à la gammopathie monoclonale.

f. Anomalies cliniques et/ou biologiques

Au total, 12 patients sur les 38 (soit 31.6 %) présentaient des signes cliniques et/ou biologiques devant faire suspecter une hémopathie maligne selon la HAS.

68.4 % des patients (n=26) ne présentaient donc pas d'anomalie clinique ou biologique suspecte associée au pic monoclonal.

III - Examens complémentaires réalisés par le médecin généraliste

Les patients qui se sont présentés avec un bilan biologique réalisé par le médecin généraliste en complément de l'électrophorèse des protéines plasmatiques étaient au nombre de 36 soit 94.7 %.

a. Concernant les gammopathies monoclonales non IgM

Sur les 31 patients atteints d'une gammopathie monoclonale non IgM, 30 avaient bénéficié d'une biologie complémentaire demandée par le médecin généraliste :

- 29 patients avaient réalisé un hémogramme (93% des patients adressés),
- 27 patients avaient réalisé une créatinine plasmatique (87 %),
- 13 avaient réalisé une calcémie corrigée par l'albumine (42 %).

L'ensemble du bilan biologique préconisé par la HAS en cas de découverte de pic monoclonal non IgM a été réalisé par le médecin généraliste avant la consultation spécialisée chez 11 patients, soit 35 %.

La recherche de protéinurie a été réalisée chez 4 patients, la protéinurie de Bence Jones (PBJ) chez 6 patients. Pour une patiente, ces 2 examens avaient été réalisés.

Concernant l'imagerie : 2 patients avaient réalisé un holosquelette et 3 patients avaient réalisé un scanner TAP.

b. Gammopathies monoclonales IgM

Sur les 7 patients atteints d'une gammopathie monoclonale IgM, 6 se sont présentés avec un bilan biologique complémentaire réalisé par le médecin généraliste (86%). Six patients avaient bénéficié d'un hémogramme et d'une créatininémie (86 %), un seul patient avait bénéficié du dosage des LDH (14 %).

Un seul patient avait bénéficié de l'ensemble des examens biologiques recommandés par la HAS (14 %).

A noter que la calcémie corrigée a été réalisée chez 4 patients (57 %), une protéinurie des 24h a été réalisée chez un patient (12.5%) et la PBJ n'a été réalisé chez aucun des patients.

Pour les examens morphologiques, le couple radiographie thoracique – échographie abdominale n'a été réalisé chez aucun des patients par le médecin généraliste.

IV - Examens complémentaires réalisés par le spécialiste

a. Examens de première ligne

Pour les gammopathies monoclonales non IgM, 4 patients ont bénéficié d'une imagerie : 1 scanner lombaire et 3 scanners thoraco-abdomino-pelvien. Aucun patient ne s'est vu prescrire de radiographies.

Pour les gammopathies monoclonales IgM, le spécialiste a prescrit les LDH à un seul patient et le couple échographie abdominale-radiographie thoracique à 3 patients. Aucun scanner abdominal n'a été prescrit.

La recherche de protéinurie, qu'elle qu'en soit la méthode, a été demandée chez 5 patients.

b. Explorations diagnostiques spécialisées

Il a été réalisé un médullogramme ou une BOM chez 7 patients (18.5 %). Le dosage des chaînes légères libres sériques a été demandé chez 7 patients (18.5 %).

Chez 4 patients, ont à la fois été réalisés le dosage des CLL et une exploration médullaire.

V - Diagnostic

Sur l'ensemble des patients inclus :

- 29 patients ont été classés comme MGUS (76 %) ;
- 2 patients étaient atteints d'un myélome indolent (5.2%) ;
- 1 patient était atteint d'un myélome multiple (2.5%), compliqué d'une amylose AL ;

- 2 patients étaient atteints d'une tumeur solide (5.2%) : un cancer multi-métastatique et un cancer de la prostate ;
- Pour 3 patients, le diagnostic n'est pas établi, notamment une patiente non explorée du fait d'une situation de limitation de soin, un patient perdu de vue avant d'établir le diagnostic et une patiente décédée d'une tumeur métastatique, avec un myélogramme non contributif ;
- 1 patient a présenté une gammopathie monoclonale transitoire, avec normalisation de l'EPS au contrôle biologique.

Aucun diagnostic de maladie de Waldenström, de lymphome ou de LLC n'a été porté.

VI - Modalités de suivi

Il a été préconisé un suivi ambulatoire par le médecin généraliste dès la première consultation spécialisée pour 24 patients (63 %). Pour 6 patients, le suivi ambulatoire a été mis en place après un temps de surveillance en consultation spécialisée de 6 mois à 1 an. L'objectif de ce temps d'observation était de surveiller la stabilité du taux du composant monoclonal ou de compléter le bilan initial en vue de confirmer le diagnostic de MGUS.

Au total, 30 patients (78%) ont bénéficié d'un suivi ambulatoire par le médecin traitant à la suite d'un temps d'observation spécialisée ou non.

Un patient a été perdu de vue, alors qu'il était redevable d'une surveillance hospitalière. Une patiente a bénéficié d'un suivi ambulatoire, malgré un diagnostic non établi du fait d'une limitation de soin. Une patiente est décédée.

L'analyse du compte rendu de consultation a permis d'observer que les consignes de rythme, la modalité de la surveillance et le risque d'évolution étaient détaillées par le spécialiste pour chaque patient suivi en ambulatoire par la suite.

A ce jour, aucun patient suivi par leur médecin généraliste n'a été ré-adressé pour suspicion de transformation maligne.

VII - Nécessité d'un avis spécialisé

a. Pour les gammopathies monoclonales non IgM

Sur les 31 patients :

- 9 patients avaient des signes cliniques ou biologiques faisant craindre une hémopathie maligne selon la HAS ;
- 2 patients avaient un taux de composant monoclonal supérieur à 15 g/l pour les pics IgG ou supérieur à 10 g/l pour les pics IgA ; parmi ces deux patients, un était symptomatique ;
- 1 patient avait un pic monoclonal IgD, qui requiert un avis systématique au spécialiste, ce patient était d'ailleurs symptomatique ;
- 6 patients étaient âgés de moins de 60 ans, nécessitant un avis spécialisé systématique. Parmi ces patients, 2 étaient symptomatiques.

Nous pouvons considérer rétrospectivement que 14 patients avaient au moins un critère selon la HAS pour nécessiter une consultation spécialisée concernant leur pic monoclonal.

Rétrospectivement, 17 patients n'avaient aucun critère selon la HAS pour bénéficier d'une consultation spécialisée, soit 44.7 %. Le médecin généraliste avait réalisé l'ensemble du bilan recommandé par la HAS chez 7 de ces patients et pouvait donc statuer sur le diagnostic et la décision d'une prise en charge ambulatoire pour ceux-ci.

Parmi ces patients, une patiente était atteinte d'une gammopathie bi-clonale IgA-IgA associée à une protéinurie et à une PBJ sans aucun critère suspect selon la HAS. Elle a bénéficié d'un médullogramme qui n'a pas affirmé formellement le diagnostic de myélome multiple, et ne s'est pas présentée en consultation de suivi. Cette patiente est décédée d'une tumeur gastrique métastatique.

b. Pour les gammopathies monoclonales IgM

Sur les 7 patients inclus:

- 3 patients avaient des signes cliniques ou biologiques pouvant faire craindre une prolifération lympho-plasmocytaire ;

- Un patient avait un pic monoclonal supérieur à 10 g/l, et présentait des anomalies biologiques suspectes selon la HAS ;
- Deux patients étaient âgés de moins de 60 ans.

Rétrospectivement, 2 patients n'avaient aucun critère requérant un avis spécialisé selon la HAS. Le bilan recommandé par la HAS n'avait été réalisé chez aucun de des patients avant la consultation spécialisée, il n'était donc pas possible de statuer sur le diagnostic et la décision d'une prise en charge ambulatoire.

c. Critère de jugement principal

Au total, sur les 38 patients inclus, 19 (50%) ne présentaient aucun critère motivant un avis spécialisé selon les préconisations de la HAS.

VIII - Critères de la HAS 2017 et hémopathie maligne

La réalisation d'explorations diagnostiques spécialisées (myélogramme ou BOM) n'a été effectuée que chez des patients présentant un critère clinique ou biologique suspect selon la HAS. A l'exception de deux patients :

- un patient qui ne présentait initialement aucun critère suspect selon la HAS, néanmoins la biologie reconstruée par le spécialiste montrait un taux de composant monoclonal supérieur à 15 g/l, un médullogramme a été réalisé ;
- une patiente qui présentait une gammopathie biclonale IgA-IgA, à 5.2 g/l pour le taux le plus important, sans facteur clinique ou biologique suspect selon le bilan recommandé de la HAS ; la patiente avait cependant une protéinurie significative avec PBJ, le médullogramme a été réalisé sans apporter la preuve formelle d'un myélome multiple. La patiente a été perdue de vue et est décédée d'une tumeur solide.

Il n'a pas été découvert d'hémopathie maligne parmi les patients qui n'avaient pas de signe clinique ou biologique justifiant d'un avis spécialisé selon la HAS.

Discussion

I - Apports et limites de l'étude

Notre étude a permis d'effectuer un état des lieux sur la prise en charge des patients atteints de gammopathie monoclonale dans le Gers, à la suite de la publication de la fiche mémo de la HAS 2017. Il s'agit à notre connaissance de la première étude concernant la prise en charge des patients atteints de gammopathie monoclonale depuis la publication de la fiche mémo de la HAS.

Elle permet d'étudier un bassin de santé départemental, le CH d'Auch étant le seul centre hospitalier du Gers qui bénéficie des services de médecins spécialistes proposant des consultations concernant cette problématique. On peut donc considérer que la grande majorité des avis spécialisés ont été effectués au CH d'Auch.

Un des points faibles de notre étude est son petit effectif, conséquence de son caractère monocentrique, et de critères d'inclusions sélectifs mais nécessaires :

- seuls les patients consultant pour premier avis ont été inclus ;
- les patients adressés par les médecins spécialistes autres que généralistes ont été exclus.

Un biais d'information peut être pointé, car bon nombre d'informations (examens réalisés par le généraliste, indication de la prescription de l'EPS) ont été relevées à partir du compte rendu de la consultation du spécialiste, qui ne pouvait pas toujours préciser avec certitude ces éléments.

L'interprétation de l'étude peut faire discuter un biais de recrutement, notre étude n'étant portée que sur la pratique des médecins généralistes installés dans le Gers. On ne peut considérer avec certitude qu'elle soit représentative de la pratique des médecins généralistes français.

Dans notre étude, l'observation de la prise en charge des gammopathies monoclonales par le médecin généraliste prend un point de vue hospitalier, nous

avons seulement pu étudier les patients adressés chez le spécialiste, et non d'éventuels patients atteints d'immunoglobuline monoclonale pris en charge par le médecin généraliste sans recours au spécialiste. Pour limiter l'influence de ce biais, nous avons complété ce travail par un audit de pratique auprès des médecins généralistes du Gers.

II - Articulation avec un audit de pratique des généralistes du Gers

Nous avons souhaité interroger les médecins généralistes du Gers sur leurs pratiques concernant la prise en charge des gammopathies monoclonales à partir d'un questionnaire, qui a été adressé par e-mail aux médecins généralistes installés et inscrits au conseil départemental de l'ordre des médecins du Gers. Nous avons envoyé le questionnaire à partir du 17 décembre 2018, le recueil des réponses a duré 8 semaines, soit jusqu'au 11 février 2019.

Le questionnaire était composé de 12 questions fermées (annexe 6). Des réponses étaient obligatoirement attendues, sauf sur les questions démographiques. Il contenait différents items : le dépistage des gammopathies monoclonales, la conduite à tenir lors d'une découverte de pic monoclonal, le suivi des MGUS, la connaissance des recommandations et les caractéristiques de la population médicale interrogée.

Nous avons obtenu 81 réponses, sur les 172 questionnaires envoyés (soit un taux de réponse de 47.1%,) aux médecins installés qui avaient communiqué leur adresse mail au conseil départemental de l'ordre des médecins du Gers. Il s'agissait principalement de femmes (53.1%), âgées entre 50 et 60 ans (36.3%), installées depuis plus de 20 ans (55.8%) et travaillant principalement seules. La population médicale ayant répondu était sensiblement plus jeune et plus féminine que la population des médecins généralistes français selon l'Atlas de la démographie médicale au 1^{er} janvier 2014 ¹⁵.

Les résultats principaux montraient que 100 % (n=81) des médecins ayant répondu avaient déjà prescrit une EPS, le plus souvent en cas d'anomalie clinique (95.1%, n=77) ou biologique (86.4%, n=70) et dans 9.9% des cas dans le cadre d'un bilan systématique.

Suite à la découverte d'un pic monoclonal, 59.3 % avaient réalisé des examens complémentaires, et dans 40.7% des cas, le patient était systématiquement adressé chez le spécialiste. 25.9 % avaient des difficultés pour obtenir un avis spécialisé pour cette problématique. 92.6 % des médecins étaient favorables à l'idée de suivre eux-mêmes leurs patients porteurs d'une MGUS, et 86.4 % considéraient que le compte rendu du spécialiste avait été suffisamment explicite pour effectuer ce suivi.

71.6 % des généralistes ayant répondu n'avaient pas connaissance de la fiche mémo de la HAS et 93.8 % souhaitaient une formation sur la conduite à tenir après la découverte d'un pic monoclonal et le suivi des patients porteurs d'une MGUS.

III - Résultats principaux

a. Conditions d'adressage et prise en charge ambulatoire

Dans notre étude, 50% des patients avaient les critères pour être pris en charge sans recours au spécialiste. Les médecins généralistes avaient réalisé l'ensemble du bilan recommandé chez 7 de ces patients et aurait donc pu effectuer le diagnostic et le suivi sans recours au spécialiste.

Une patiente n'avait aucun critère nécessitant un avis spécialisé selon la HAS mais présentait une protéinurie des 24 heures positive associée à une protéinurie de Bence-Jones. La patiente a bénéficié d'un médullogramme, qui n'a pas affirmé formellement le diagnostic de myélome multiple. La place des analyses urinaires dans le bilan initial des gammopathies monoclonale pourrait alors se discuter (voir partie IV-a. de la discussion)

Une étude similaire a été réalisée dans un service de médecine interne à Marseille de 2011 à 2012 sur 112 patients, avant la publication du rapport de la HAS. Cette étude observait les caractéristiques des patients adressés par le médecin généraliste en consultation spécialisée après découverte de gammopathie monoclonale IgG. Elle montrait que, suivant un algorithme comprenant l'isotype IgG et le taux de composant monoclonal inférieur à 15g/l pour statuer sur un diagnostic de MGUS de faible risque, 37.5 % des patients auraient pu éviter un recours chez le spécialiste¹⁶.

Les médecins généralistes du Gers qui ont répondu à notre audit adressaient systématiquement le patient chez le spécialiste après la découverte d'un pic monoclonal pour 40.7% d'entre eux, contre 59.3% qui réalisaient des examens complémentaires. Nous n'avons pas pu préciser si ceux qui réalisaient des examens complémentaires adressaient leurs patients systématiquement par la suite. Donc au moins 40.7% des généralistes ayant répondu adressaient leurs patients systématiquement chez le spécialiste.

Il est nécessaire d'aborder les éléments qui conduisent à de telles proportions de recours aux spécialistes, alors que la prise en charge peut paraître bien codifiée : tout d'abord, la fiche mémo de la HAS est récente, sa diffusion est probablement imparfaite parmi les médecins généralistes (dans notre audit, seulement 28.4 % des médecins généralistes avaient connaissance de la fiche mémo) ; de plus, Lefèvre O. a montré que malgré la mise à disposition d'un algorithme décisionnel simple, les généralistes préféraient avoir recours au spécialiste pour éliminer le diagnostic d'hémopathie maligne¹¹.

b. Examens complémentaires réalisés par le médecin généraliste

La quasi-totalité des patients adressés par leur médecin généraliste étaient munis d'un bilan complémentaire (96 %). Cependant, il nous était impossible de déterminer si le bilan complémentaire était réalisé à la suite de la découverte du pic monoclonal pour l'interprétation de celui-ci, ou s'il s'agissait d'un bilan concomittant à la réalisation de l'EPS dans le cadre d'un bilan systématique.

Pour apporter des éléments de réponse, notre audit montrait que 59.3% des médecins généralistes ayant répondu réalisaient des examens complémentaires à la suite d'une découverte de pic monoclonal. Cependant nous n'avons pu explorer avec précision la connaissance des médecins généralistes quant aux examens biologiques à réaliser en cas de découverte de pic monoclonal.

Dans notre étude, les généralistes avait réalisé le bilan initial recommandé par la HAS pour 12 patients sur les 38 soit dans 31.6 % des cas.

Pour les gammopathies monoclonales Ig non M, le bilan biologique complet recommandé par la HAS n'a été réalisé par les généralistes que dans 35 % des cas.

C'est la calcémie qui manquait le plus souvent, dans près de 60 % des cas. Pour les gammopathies IgM, seulement 1 patient a bénéficié du bilan biologique complet comportant la formule sanguine, la créatinine plasmatique et les LDH (14%).

La protéinurie de Bence Jones était encore réalisée dans certains cas par les médecins généralistes, celle-ci n'est pourtant pas recommandée par la HAS.

Il serait utile d'améliorer la diffusion de la fiche mémo HAS, notamment pour la réalisation du bilan initial recommandé en vue de permettre aux médecins généralistes de statuer sur le diagnostic de MGUS ou sur la nécessité d'un avis spécialisé.

c. Examens complémentaires réalisés par le spécialiste

Peu d'explorations diagnostiques ont été réalisées par le spécialiste dans notre échantillon : seulement 7 explorations médullaires (soit chez 18.4 % des patients). Ces patients avaient tous des signes cliniques ou biologique suspects décrits par la HAS, sauf une patiente qui présentait un pic IgA associé à une protéinurie significative et une PBJ.

d. Indication de l'électrophorèse des protéines plasmatiques

Les EPS dont les patients avaient bénéficié n'ont pas toutes été prescrites par le médecin généraliste, seul l'adressage était systématiquement effectué par celui-ci. La réalisation de l'EPS chez les patients adressés en consultation spécialisée était indiquée dans 21 % des cas selon le référentiel de la HAS.

Nous remarquons que dans notre effectif, un nombre non négligeable (n= 12) de patients avaient bénéficié d'une EPS dans le cadre d'un bilan systématique.

Au contraire, nous observons dans notre audit une faible proportion de prescription d'EPS dans le cadre d'un bilan systématique (9.9 % des réponses). En majorité, les médecins généralistes du Gers prescrivaient une EPS dans le cadre d'une anomalie clinique ou d'une anomalie biologique.

e. Diagnostic et suivi

Dans notre échantillon, peu d'hémopathies malignes ont été diagnostiquées. Les MGUS étaient plus fréquentes (76 %) que dans les autres études, où le pourcentage est habituellement plus proche des 60 %^{2,3,4,10,17}.

Devant notre faible effectif, il n'y a pas de conclusion épidémiologique possible pour le Gers, mais cela nous conforte dans l'idée de limiter les explorations diagnostiques et les recours aux avis spécialisés. Nous remarquons aussi la présence de deux gammopathies monoclonales associées à la découverte de tumeurs solides par la suite (une tumeur prostatique et un cancer au stade multi-métastatique).

Une notion importante dans notre étude est la forte proportion de suivi par le médecin généraliste à la suite de l'avis spécialisé (78 % des patients). Parmi ceux-ci, 63% ont bénéficié d'un suivi ambulatoire directement à la suite du premier avis spécialisé, le spécialiste ayant pu statuer dès la première consultation sur le diagnostic et l'absence d'indication à une surveillance spécialisée.

Pour certains d'entre eux, un temps d'observation de 6 mois à 1 an a été effectué par le spécialiste pour des raisons diverses, comme l'appréciation de la stabilité du pic ou la réalisation d'un complément de bilan.

Ces données sont confortées par notre questionnaire, où nous retrouvons une large adhésion des médecins généralistes pour effectuer eux-mêmes le suivi de leurs patients porteurs d'une MGUS (92.6 %). Les médecins généralistes considéraient pour la plupart que le compte rendu de consultation était suffisamment informatif pour effectuer le suivi en ambulatoire (86.4 % des médecins).

Aucun patient de notre étude n'a été ré-adressé au spécialiste pour suspicion de transformation maligne, néanmoins le recul dans le temps est très faible, notre étude portant sur des données récentes.

Il est déterminant que les médecins généralistes puissent suivre ces patients porteurs de MGUS, car ceux-ci sont exposés au risque d'évolution vers une hémopathie maligne, mais aussi à une augmentation du risque global de mortalité par cancer,

infection bactérienne, néphropathie, affection hépatique et cardiopathies ischémiques^{6,18}. Le risque d'ostéoporose, de neuropathie périphérique et de thrombose veineuse profonde est aussi augmenté en cas de MGUS¹⁸. La prise en charge dépasse donc la seule spécialité hématologique et les médecins généralistes semblent dans ce contexte les mieux placés pour effectuer ce suivi transversal.

f. Caractéristiques des patients de l'étude et consultations hospitalières

Sur la période étudiée, 90 patients ont bénéficié d'une consultation spécialisée pour pic monoclonal dans le cadre d'un suivi ou d'un premier avis, entraînant un nombre non négligeable de consultations, d'autant que les spécialistes à l'hôpital d'Auch ne sont pas nombreux à consulter dans le cadre de ces problématiques. Dans notre questionnaire, les médecins généralistes, pour 25.9 % d'entre eux, ressentaient des difficultés pour obtenir un avis spécialisé pour leurs patients porteurs de pic monoclonal.

Ces éléments confortent la nécessité de limiter quand cela est possible les avis spécialisés.

L'âge moyen des patients de notre étude (68 ans) est comparable aux données de la littérature, ainsi que la répartition des isotypes des immunoglobulines^{9,10}.

IV – Fiche mémo de la HAS 2017 : mise en pratique

Au vu de leur prévalence importante dans la population générale, le parcours de soins des patients atteints d'immunoglobuline monoclonale revêt un enjeu double :

- limiter les explorations diagnostiques et les avis spécialisés chez les patients à faible risque, et leur proposer une surveillance par le médecin généraliste ;
- repérer les patients à risque pour mettre en place une prise en charge et un suivi précoce adapté.

Plusieurs études ont montré que la combinaison de plusieurs facteurs prédictifs (isotype et taux de composant monoclonal selon Fouquet¹⁹, associés au ratio des CLL selon Rajkumar⁸) permet de classer les patients en différents groupes avec des niveaux de risque de transformation maligne très différents. Ces scores pronostiques identifient une population à très faible risque de transformation maligne, ces patients

étant nombreux parmi les découvertes de gammopathies monoclonales (55.3% selon Fouquet et 39.1% selon Rajkumar). Ceux-ci peuvent être pris en charge par leur médecin généraliste sans recourir à des explorations médullaires systématiques ainsi qu'à des avis spécialisés.

D'après une étude italienne portant sur un échantillon de 1217 patients²⁰, le risque de méconnaître un diagnostic de myélome multiple s'il n'est pas réalisé d'exploration médullaire chez un patient asymptomatique est très faible. Cette étude a montré que le risque de passer à côté d'une infiltration plasmocytaire supérieure à 10 % était de l'ordre de 7.3 % chez les patients asymptomatiques. Ce risque dépendait là encore de l'isotype (4.7% pour les IgG et 20.5% pour les IgA) et du taux de l'immunoglobuline monoclonale. Des taux inférieurs à 15 g/l, 10 g/l et 5 g/l avaient des risques respectifs de 7.3%, 5% et 2.8%.

Toutes ces études appuient donc la possibilité d'une prise en charge ambulatoire sans recours systématique au spécialiste, en limitant les explorations et les avis spécialisés, sans pour autant exposer le patient à une perte de chance.

Devant ces enjeux, il pourrait être utile d'établir une prise en charge standardisée sous forme d'algorithme décisionnel. En 2011, Labruyère et Partouche¹² ont élaboré un algorithme, puis avaient réalisé une enquête de faisabilité auprès de médecins généralistes. Tous les médecins généralistes considéraient ce référentiel de décision applicable en médecine générale.

Par la suite la HAS en 2017¹³ s'est inspirée de cette étude, entre autres, pour établir les indications de l'EPS, la conduite à tenir en cas de découverte de pic monoclonal et les critères devant conduire à un avis spécialisé.

La fiche mémo de la HAS est intéressante pour plusieurs raisons :

- les critères de décision sont simples à retenir, peu nombreux et tous utilisables en médecine générale ;
- ils se basent sur des critères cliniques et biologiques évocateurs d'hémopathie maligne, et sur les critères prédictifs de transformation maligne bien établis, tels que l'isotype du pic monoclonal et le taux du composant monoclonal.

Toutefois, certaines interrogations peuvent être émises :

- la place des analyses urinaires ;
- la place du dosage des LDH dans le bilan initial des patients atteints de gammopathies monoclonales type IgM ;
- la place de l'imagerie ;
- l'âge inférieur à 60 ans comme critère d'adressage systématique.

a. Place des analyses urinaires

La HAS, dans sa fiche mémo ne propose pas de réaliser d'analyse urinaire. Dans notre étude, nous avons pu observer qu'une patiente porteuse d'une gammopathie monoclonale IgA associée à une protéinurie significative ainsi qu'une protéinurie de Bence-Jones, n'ayant par ailleurs aucun critère selon la HAS pour être adressée chez le spécialiste, avait bénéficié d'un médullogramme, qui n'a cependant pas affirmé formellement un myélome multiple.

La recherche de protéinurie permet de détecter des complications rénales en lien avec une hémopathie maligne, tels que le myélome multiple ou l'amylose AL, mais aussi des complications glomérulaires sans lien avec une transformation maligne, que l'on nomme MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance), entité définie récemment, correspondant à une gammopathie monoclonale associée à des complications rénales²¹.

Ces dernières années, le dosage des chaînes légères libres sériques (CLL) tend à remplacer les analyses urinaires dans l'exploration initiale des gammopathies monoclonales. Ce dosage est plus sensible pour la détection des CLL et moins contraignant ^{22,23}. L'IMWG en 2010 recommande de réaliser ce dosage de façon systématique pour stratifier le niveau de risque d'évolution maligne et adapter ensuite la prise en charge diagnostique ainsi que le suivi du patient ²⁴.

Ce dosage étant non inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale, il n'est pas remboursé, possiblement en raison de son coût et de la prévalence des MGUS dans la population générale. Sa prescription systématique n'apparaît pas justifiée selon la HAS.

En l'absence de prescription du dosage des CLL, il paraît important d'avoir un outil de dépistage peu contraignant et peu coûteux comme la recherche de protéinurie sur

échantillon et en cas de positivité, la caractériser par une électrophorèse de protéines urinaires (EPU) et une immunofixation urinaire (IFU). La bandelette urinaire qui ne détecte que principalement l'albuminurie, ne paraît pas être un outil de dépistage suffisant.

b. Place du dosage des LDH

L'élévation du taux sérique des LDH est un facteur pronostic et un marqueur de la masse tumorale des lymphomes, établi dans le score pronostique pré-thérapeutique des patients atteints d'un lymphome²⁵. Il n'en est toutefois pas spécifique, de nombreuses autres étiologies sont associées à une augmentation du taux sérique : l'hémolyse, l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, les pathologies musculaires, les traumatismes, les pathologies hépatiques, et autres²⁶.

Néanmoins, la fiche mémo de la HAS 2017 comme l'algorithme décisionnel de Labruyère et Partouche¹² recommandent la réalisation des LDH dans le bilan initial des patients atteints d'une IgM.

Nous supposons que ces recommandations considèrent qu'une augmentation du taux sérique de LDH orienterait vers une augmentation du risque de lymphome non hodgkinien ou une maladie de Waldenström (lymphome lympho-plasmocytaire).

Les spécialistes consultants de notre étude n'ont pas réalisé de LDH chez les patients atteints d'IgM, ils ont pourtant pu statuer sur la nécessité ou non d'explorations diagnostiques, et sur les modalités de surveillance de ces patients.

En général, les spécialistes n'ont pas cherché à affirmer le diagnostic de maladie de Waldenström ou de MGUS par des explorations complémentaires, car dans ces situations où le pic monoclonal était faible et le patient asymptomatique, il n'existait pas d'indication à un éventuel traitement, même si le diagnostic de maladie de Waldenström était porté. Les critères de traitement pour les gammopathies monoclonales IgM sont résumées dans le tableau en annexe 7²⁷.

Devant ces éléments, la place de la réalisation systématique des LDH dans le bilan initial des patients présentant un pic IgM peut se discuter.

c. Place de l'imagerie

La place des examens d'imagerie reste à définir dans le bilan initial des gammopathies monoclonales. Ils sont réalisés pour rechercher des arguments pour une hémopathie maligne, soit des lésions ostéolytiques pour le myélome multiple, soit des adénopathies profondes ou une hépato-splénomégalie dans les proliférations lymphocytaires. Donc suivant le risque d'évolution, les examens à réaliser sont différents :

- en cas de pic IgM, certains auteurs recommandent la réalisation d'une échographie abdominale et d'une radiographie thoracique de façon systématique¹² ; l'IMWG²⁴ recommande de réaliser un scanner abdominal systématique à la recherche d'adénopathies rétro-péritonéales non décelables cliniquement ; certains auteurs ne les recommandent pas en première intention comme Grosbois²⁸ ou l'UKMF (l'UK myeloma forum)²⁹ ;
- en cas de pic non IgM, certains auteurs recommandent un bilan radiologique complet (holosquelette) comprenant des radiographies du crâne, du bassin, du thorax, du gril costal, du rachis et des os long de façon systématique¹² ; pour d'autres, le bilan radiologique est nécessaire seulement en cas de facteurs de risque ou de signes cliniques comme l'IMWG²⁴, ou UKMF²⁹ ou Grosbois²⁸.

La tomodensitométrie à faible dose en coupes osseuses tend à s'imposer comme une nouvelle référence en terme de dépistage des lésions osseuses, et devrait peu à peu supplanter la radiologie conventionnelle, du fait de sa meilleure sensibilité et de sa faible irradiation. En effet, les radiographies standards ne détectent de lésions lytiques que tardivement. Cet examen ne nécessite pas d'injection de produit de contraste, et impose une moindre mobilisation des patients qui peuvent être douloureux du fait des lésions osseuses.

Dans notre étude, les spécialistes n'ont réalisé aucun scanner abdominal pour les patients atteints d'une IgM, et dans moins de la moitié des cas une échographie abdominale et une radiographie thoracique, toujours en cas de signe clinique ou biologique suspect.

Pour les patients atteints d'Ig non M, les spécialistes n'ont réalisé aucun holosquelette, préférant la réalisation d'un scanner si des signes cliniques ou para-cliniques étaient présents.

Dans l'étude italienne citée précédemment²⁰, le risque d'observer des lésions osseuses radiologiques était négligeable pour les patients asymptomatiques ayant une gammopathie monoclonale d'un taux inférieur à 15 g/l quel qu'en soit l'isotype.

Comme le suggère la HAS, l'imagerie ne semble donc pas devoir être systématique dans le bilan initial des gammopathies monoclonales, notamment chez les patients asymptomatiques, mais discutée au cas par cas.

d. Place de l'âge

Selon la HAS, les patients de moins de 60 ans doivent être adressés systématiquement chez le spécialiste.

Dans notre étude, 7 patients étaient âgés de moins de 60 ans, leur prise en charge n'a pas différé des autres patients. Une exploration médullaire n'a été réalisée qu'en cas de signes cliniques ou biologiques de suspicion d'hémopathie maligne. En l'absence de facteur de risque, le suivi a été réalisé par leur médecin généraliste.

Il paraît donc licite de se poser la question de cette limite d'âge, néanmoins cette attitude d'adresser systématiquement les patients de moins de 60 ans est appuyée par bon nombre de données de la littérature^{12,30}.

V - Prise en charge en médecine générale : problématiques et perspectives

Notre étude a montré un nombre important de prescriptions d'EPS non indiquées selon la HAS, notamment dans le cadre de bilans systématiques, ainsi que des recours à un avis spécialisé pas forcément indispensables. Le diagnostic de MGUS était le plus fréquent, établi par le spécialiste sans réalisation d'exploration spécialisée pour la majorité des cas. Le suivi a été effectué par le médecin généraliste le plus souvent après un seul avis spécialisé.

Ces éléments tendent à montrer que le rationnel de la fiche mémo est toujours d'actualité : au vu de la prévalence des gammopathies monoclonales, et notamment des MGUS dans la population générale, il est nécessaire de limiter les découvertes fortuites de gammopathies monoclonales en encadrant la prescription d'EPS. Il convient aussi de limiter les avis spécialisés pour favoriser une prise en charge de proximité et moins coûteuse.

La HAS a défini le cadre de prise en charge de ces patients par le médecin généraliste ainsi que les conditions qui doivent conduire à un avis spécialisé. Cette fiche peut être considérée comme un « aide mémoire », permettant d'éviter d'avoir à retenir de nombreux critères pour poser le diagnostic de MGUS ou orienter le patient vers un spécialiste.

Cependant, pour plusieurs raisons, cette prise en charge diagnostique peut rester difficile :

- bien que la prévalence des gammopathies monoclonales soit élevée, elle reste rare dans une patientèle de médecine générale ;
- les hémopathies malignes à éliminer sont aussi des pathologies peu rencontrées par les médecins généralistes^{31,32} ;
- les symptômes et les signes biologiques à rechercher, comme les douleurs rachidiennes, l'anémie ou l'insuffisance rénale, sont fréquents chez les personnes âgées, bien souvent sans être le reflet d'une hémopathie maligne, et sans lien avec la gammopathie monoclonale ;
- le patient, inquiet du diagnostic de MGUS et du contexte pré-cancéreux, peut aussi être demandeur d'un avis spécialisé.

Pour toutes ces raisons, il paraît tout à fait recevable que les médecins généralistes puissent avoir recours à l'avis initial d'un spécialiste, qui permettra de rassurer le patient et de confirmer la prise en charge du médecin généraliste.

Le suivi des patients porteurs de MGUS en médecine générale est bien codifié par la HAS. Selon notre audit, la majorité des médecins généralistes sont prêts à suivre leurs patients dans ce contexte. Le risque de transformation maligne est prolongé mais faible, environ 8% des patients évolueront vers une hémopathie maligne⁶. Cependant, une MGUS expose à de nombreux risques autres que la transformation maligne, et

augmente la mortalité globale des patients^{6,18}. Les médecins généralistes ont toute leur place dans ce suivi transversal.

Nous pouvons envisager certaines perspectives pour rendre la prise en charge des patients atteints de gammopathie monoclonale plus efficiente : tout d'abord, il paraît nécessaire de permettre une meilleure diffusion de la fiche mémo de la HAS, qui pourrait se faire sous forme d'information auprès des médecins généralistes dans le cadre de la formation médicale continue, en partenariat éventuel avec un spécialiste interniste ou hématologue. Nous avons prévu une information de ce type auprès des médecins généralistes gersois en présence des médecins spécialistes du CH d'Auch. L'objectif sera la présentation de la fiche mémo HAS puis une mise en pratique avec discussion sur d'éventuelles difficultés de part et d'autre, en vue de renforcer le réseau ville-hôpital.

La place d'un examen simple tel que la protéinurie pourrait être rediscutée, tout comme celle de la réalisation systématique du dosage des LDH en cas de pic IgM, examen d'interprétation non aisée en médecine générale. De plus, nous avons pu voir que même en cas de syndrome lymphoprolifératif de type maladie de Waldenström, un traitement n'est pas systématiquement proposé (annexe 7).

Il pourrait être intéressant de prolonger ce travail en interrogeant les médecins généralistes afin de connaître les raisons les conduisant à demander un avis spécialisé systématique après la découverte d'un pic monoclonal. S'agit-il d'un manque de connaissance, d'information ou de temps ? D'une inquiétude venant des patients ?

Un travail rétrospectif sur des patients pris en charge avant janvier 2017 serait également intéressant pour évaluer l'impact du rapport de la HAS sur les pratiques des médecins généralistes.

Conclusion

La découverte d'un pic monoclonal conduit le plus souvent au diagnostic de MGUS, mais il est nécessaire d'éliminer une hémopathie maligne par une stratégie diagnostique fondée sur des données cliniques et biologiques simples, réalisables en médecine ambulatoire.

L'adressage systématique chez un médecin spécialiste reste une pratique répandue, générant des consultations parfois non indispensables. La prise en charge des patients atteints de gammopathies monoclonales est un enjeu médico-économique non négligeable.

La HAS a publié en 2017 une fiche mémo sur les indications de prescription de l'électrophorèse des protéines sériques, la conduite à tenir en cas de découverte de pic monoclonal et sur les situations nécessitant un avis spécialisé. Notre étude a montré que la moitié des patients adressés au spécialiste pour découverte de pic monoclonal répondaient aux critères établis par la HAS pour être pris en charge par leur médecin généraliste sans recours au spécialiste.

Il existe certains freins conduisant à adresser systématiquement le patient vers un spécialiste, néanmoins cet aspect pourrait être amélioré par des moyens simples, notamment meilleure diffusion de la fiche mémo HAS, et un renforcement de l'information des médecins généralistes en collaboration avec les spécialistes.

Vu
Toulouse le 26/02/2019



Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale

Toulouse, le 26/02/2019

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D.CARRIE



Bibliographie

- 1 Tiselius A. Electrophoresis of serum globulin: electrophoretic analysis of normal and immune sera. *Biochem J.* 1937;31:1464-77.
- 2 Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13:1181-202.
- 3 Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997;11:71-87.
- 4 Ong F, Hermans J, Nooordijk EM et al. A population-based registry on paraproteinaemia in the Netherlands. *Br. J. Haematol.* 1997;99(4):914-20.
- 5 Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):538-48.
- 6 Kyle R.A, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. « A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance ». *New Engl. J. Med.* 2002;346(8):564-69.
- 7 Decaux O, Cuggia M, Ruelland A, et al. Suivi évolutif des gammopathies monoclonales de signification indéterminée: Étude rétrospective de 190 patients. *La Presse Med.* 2006;35(7):1143-50
- 8 Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independant risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106:812-7
- 9 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9
- 10 Decaux O, Rodon P, Ruelland A, et al. Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales. Expérience d'un centre hospitalier général et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire . *Rev. Med. Interne.* 2007;28(10):670-76
- 11 Lefebvre O, Pouchot J, Ranque B. Utilisation d'un algorithme simple pour améliorer la prise en charge diagnostique des gammopathies monoclonales en médecine de ville. *Rev. Med. Interne.* 2012;33:A47
- 12 Labruyère A, Partouche H. Elaboration et validation d'un référentiel de prescription et décision en cas de pic monoclonal. *Exercer.* 2011; 97:68-74.
- 13 Haute Autorité de Santé. Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale. Fiche mémo. 2017.

- 14 Bontron JC, Voisin LM. Les soins hospitaliers en milieu rural, éléments d'un débat. 2012;214(2):57-64.
- 15 Le Breton G. Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1^{er} janvier 2014. Conseil national de l'ordre des médecins. 2014
- 16 Julien M, Meunier B, Retornaz F, et al. Prise en charge des gammopathies monoclonales dépitées en médecine générale : étude des pratiques en médecine interne. Rev de Med Interne. 2015;36:A50
- 17 Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders . Best Pract. Res. Cl. Ha. 2007;20(4):637-64
- 18 Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17.398 patients. Mayo Clin Proc. 2009;84:685-93.
- 19 Fouquet G, Amouzou K, Renaud L, et al. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée ne nécessitent pas systématiquement un recours à une consultation spécialisée . Revue Med. Interne. 2015;36(7):444-49
- 20 Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. Eur J Haematol. 2013;91:356-60.
- 21 Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. International kidney and monoclonal gammopathy research group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. When MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood 2012; 87:698-711.
- 22 Kyle RA. The monoclonal gammopathies. Clin Chem. 1994;40:2154-61.
- 23 Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem. 2001;47:673-80.
- 24 Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) and Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma: IMWG Consensus Perspectives Risk Factors for Progression and Guidelines for Monitoring and Management. Leukemia. 2010; 24(6):1121-27.
- 25 Gordon LI, Andersen J, Colgan J et al. Advanced Diffuse Non-Hodgkin's Lymphoma. Analysis of Prognostic Factors by the International Index and by Lactic Dehydrogenase in an Intergroup Study. Cancer. 1995;75(3):865-73.
- 26 S. Berthier et al, Signification d'une augmentation des lactates-deshydrogenases sériques Presse Med. 2002;31:107-112.
- 27 Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. Br. J. Haematol.2016;175:77-86.

- 28 Grosbois B, Decaux O, Guenet L, et al. Nosologie et prise en charge des gammopathies monoclonales. Bull Acad Natl Med 2009;193(5):1069-85.
- 29 Bird J, Behrens J, Westin J, et al. « UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): Guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) ». Br. J. Haematol. 2009 ;147(1):22-42
- 30 Fermand JP, Decaux O, Talbot A. Myélome et autres gammopathies monoclonales : pas mal de progrès et beaucoup d'espairs. Rev. Praticien;18(68):775-802
- 31 Arnulf B. Myélome multiple des os ;Rev Praticien. 2013;63:101-8
- 32 Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Br J Haematol. 2015;169:81-9.

Annexes

Annexe 1 : Répartition des étiologies associées à une gammapathie monoclonale

Annexe 2 : Critères diagnostiques des MGUS, myélome indolent et myélome multiple actif selon l'IMWG 2014

Annexe 3 : Critères diagnostiques des gammapathies monoclonales selon l'isotype selon l'IMWG 2014

Annexe 4 : Critères diagnostiques de l'amylose AL selon l'IMWG 2014

Annexe 5 : Fiche mémo de la HAS de janvier 2017

Annexe 6 : Questionnaire de l'audit de pratiques adressé aux médecins généralistes du Gers

Annexe 7 : Critères d'intervention thérapeutique pour les gammapathies monoclonales IgM

Annexe 1 : Répartition des étiologies associées à une gammapathie monoclonale^{3,4}

Étiologies	Fréquence
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée	60 %
Myélome multiple	20 %
Autres hémopathies lymphoïdes : maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, amylose, lymphome non hodgkinien, etc.	6 %
Hémopathies malignes non lymphoïdes : myélodysplasie, leucémie myélomonocytaire chronique, syndrome myéloprolifératif, etc.	2 %
Tumeurs solides : carcinome des voies biliaires, de la vessie, du sein, du foie, du poumon, de l'ovaire, de la prostate, de l'utérus, mélanome malin, angiosarcome, etc.	6 %
Maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, périartérite noueuse, lupus, etc.	2 %
Infections : tuberculose, ostéomyélite, pyélonéphrite, infection à cytomégalovirus, infection à <i>Helicobacter pylori</i> , etc.	1 %
Hépatopathies : hépatite B, hépatite C, cirrhose, etc.	1 %
Déficits immunitaires, suites de greffe hématopoïétique	1 %
Autres : porphyrie aiguë, sarcoïdose, maladie de Gaucher, maladie de Paget, hyperparathyroïdie, fibrose pulmonaire, pyoderma gangrenosum, etc.	1 %

Annexe 2 : Critères diagnostiques des MGUS, myélome indolent et myélome multiple actif selon l'IMWG 2014⁵

Nom	Définition
GMSI	<p><i>Les trois critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline monoclonale sérique < 30 g/l - Plasmocytes ou lymphoplasmocytes clonaux médullaires < 10 % - Absence d'atteinte d'organe cible imputable à la prolifération plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire ni d'amylose
Myélome multiple indolent	<p><i>Les deux critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline sérique monoclonale (IgG ou IgA) \geq 30 g/dl ou protéinurie de chaînes légères \geq 500 mg/24 h et/ou plasmocytes clonaux médullaires 10-60 % - Absence d'« événement définissant myélome » ou d'amylose
Myélome multiple actif	<p><i>Présence des trois critères :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Envahissement médullaire par au moins 10 % de plasmocytes clonaux, ou un plasmocytome osseux ou extraosseux prouvé par une biopsie - Preuve de la clonalité prouvée par une restriction des chaînes légères kappa ou lambda en cytométrie de flux, ou immunohistochimie - Présence d'au moins un événement définissant le myélome (anciennement myélome symptomatique) : <ul style="list-style-type: none"> (a) atteinte d'organe cible attribuable à la prolifération plasmocytaire, ou critères CRAB : <ol style="list-style-type: none"> 1. hypercalcémie : calcémie > 2,75 mmol/l (> 110 mg/l) ou plus de 0,25 mmol/l (10 mg/l) au-dessus de la limite supérieure 2. insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatinine sérique > 177 μmol/l (> 20 mg/l) 3. anémie : hémoglobine < 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure 4. lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies standards du squelette entier, un scanner, ou un TEP-scan (b) ou biomarqueurs de malignité : <ol style="list-style-type: none"> 1. \geq 60 % de plasmocytes clonaux médullaires 2. ratio des chaînes légères libres sériques \geq 100 3. > une lésion focale d'au moins 5 mm sur une IRM

Annexe 3 : Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales selon l'isotype selon l'IMWG 2014⁵

Isotype	Atteinte pré-maligne à faible risque de progression (1-2 % par an)	Atteinte pré-maligne à haut risque de progression (10 % par an)	Hémopathie maligne	
IgG et IgA	<p>GMSI non IgM <i>Les trois critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline monoclonale sérique < 30 g/l - Plasmocytes clonaux médullaires < 10 % - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, définie par l'absence de critères CRAB 	<p>Myélome multiple indolent <i>Les deux critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l ou protéinurie de chaînes légères ≥ 500 mg/24 h, et/ou plasmocytes clonaux médullaires 10-60 % - Absence d'« événement définissant le myélome » ou d'amylose 	<p>Myélome multiple symptomatique <i>Les trois critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Envahissement médullaire par au moins 10 % de plasmocytes clonaux, ou un plasmocytome osseux ou extraosseux prouvé par une biopsie - Preuve de la clonalité prouvée par une restriction des chaînes légères kappa ou lambda en cytométrie de flux, immunohistochimie ou immunofluorescence - Présence d'au moins un « événement définissant le myélome » (cf. tableau 2) 	
IgM	<p>GMSI IgM <i>Les trois critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline monoclonale sérique < 30 g/l - Lymphoplasmocytes clonaux médullaires < 10 % - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération lymphoplasmocytaire, telle que : anémie, signes d'évolutivité B, hyperviscosité, adénomégalies, hépatosplénomégalie 	<p>Maladie de Waldenström indolente <i>Les deux critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline monoclonale sérique (IgM) ≥ 30 g/l et/ou lymphoplasmocytes clonaux médullaires ≥ 10 %) - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération lymphoplasmocytaire, telle que : anémie, signes d'évolutivité B, hyperviscosité, adénomégalies, hépatosplénomégalie 	<p>Maladie de Waldenström <i>Les trois critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gammopathie monoclonale IgM (quelle que soit la taille du pic) - Infiltration médullaire lymphoplasmocytaire ≥ 10 %, par de petits lymphocytes ayant une différenciation plasmocytaire ou plasmacytoïde, et un immunophénotypage typique (IgM de surface+, CD5⁺, CD10⁻, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁻) - Présence d'anémie, signes d'évolutivité B, hyperviscosité, adénomégalies, ou hépatosplénomégalie, pouvant être attribués à la prolifération lymphoplasmocytaire 	<p>Myélome multiple à IgM <i>Les trois critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gammopathie monoclonale IgM symptomatique (quelle que soit la taille du pic) - Plasmocytes clonaux médullaires ≥ 10 % - Présence de lésions ostéolytiques imputables à la prolifération plasmocytaire, et/ou d'une translocation t(11;14) en FISH

Annexe 4 : Critères diagnostiques de l'amylose AL selon l'IMWG 2014⁵

Amylose AL systémique primitive

Tous les critères doivent être présents

- Tableau clinique compatible avec une amylose (atteinte rénale, hépatique, cardiaque, digestive, neuropathie périphérique, etc.)
- Coloration rouge Congo positive sur une biopsie (biopsie d'organe, de graisse, ostéomédullaire, etc.)
- Preuve que la protéine amyloïde est une chaîne légère (par immunofluorescence directe ou immunohistochimie)
- Gammapathie monoclonale (immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines, ou anomalie du ratio kappa/lambda des chaînes légères libres sériques), ou présence de plasmocytes clonaux médullaires
- En cas de plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ et/ou d'atteinte d'organe cible de type myélomateux, le diagnostic à retenir est celui de myélome multiple avec amylose AL et non d'amylose primitive

Fiche Mémo

Electrophorèse des protéines sériques (EPS) : indications de prescription et conduite à tenir en cas de suspicion d'immunoglobuline monoclonale

Préambule

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

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

Cette fiche a pour objectif de préciser les indications de prescription de l'EPS et les conduites à tenir en cas de découverte d'un « pic étroit ».

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

La primo-prescription d'une EPS à la recherche d'une immunoglobuline monoclonale est justifiée dans les situations suivantes :

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

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

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

Conduite à tenir par le biologiste médical

- La caractérisation d'une anomalie de l'électrophorèse suspecte d'être une immunoglobuline monoclonale est réalisée à l'initiative du biologiste médical. Actuellement elle est réalisée par immunofixation ou immunotypage (technique non remboursée en ville car non inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale), qui ont supplanté l'immunoélectrophorèse dans cette indication. Elle ne doit pas être répétée quand l'immunoglobuline monoclonale est connue.
- La quantification de l'immunoglobuline monoclonale est directement réalisée sur l'électrophorèse des protéines par la mesure de l'aire sous la courbe.

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

Quel commentaire joindre aux résultats biologiques ?

Le biologiste doit noter sans autre commentaire :

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

Conduite à tenir par le prescripteur

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

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

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

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

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

Quand demander un avis complémentaire ?

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

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

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

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

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

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

Annexe 6 : Questionnaire de l'audit de pratique adressé aux médecins généralistes du Gers

Question 1 : Avez-vous déjà prescrit une électrophorèse des protéines plasmatiques ?

Oui / Non

Question 2 : Dans quelle(s) situation(s) la prescrivez vous ? (plusieurs réponses possibles) :

- Lors d'un bilan de routine ;
- Devant des anomalies cliniques (AEG, douleurs osseuses... ;
- Devant des anomalies biologiques (anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale...;
- Autre réponse

Question 3 : Suite à la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse, que faites-vous ?

- Vous réalisez des examens complémentaires
- Vous adressez le patient systématiquement chez le spécialiste

Question 4 : Avez-vous des difficultés pour obtenir un avis spécialisé après la découverte d'un pic monoclonal ?

Oui / Non

Question 5 : Considérez-vous que le suivi de gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) ou anciennement appelées gammopathies « bénignes » peut être réalisé par un médecin généraliste ?

Oui / Non

Question 6 : Après recours au spécialiste, le courrier de consultation est-il habituellement suffisamment explicite pour proposer un suivi ambulatoire par un médecin généraliste ?

Oui / Non

Question 7 : Avez-vous connaissance du rapport de la HAS de janvier 2017 concernant l'électrophorèse des protides et la conduite à tenir devant un pic monoclonal ?

Oui / Non

Question 8 : Est-ce qu'une information sur le dépistage, la conduite à tenir et le suivi concernant les gammopathies monoclonales vous intéresserait ?

Oui / Non

Question 9 : Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

Question 10 : Agé(e) de :

- Moins de 30 ans
- Entre 30 et 40 ans
- Entre 40 et 50 ans
- Entre 50 et 60 ans
- Plus de 60 ans

Question 11 : Installé(e) depuis :

- Moins de 2 ans
- Entre 2 et 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Entre 10 et 20 ans
- Plus de 20 ans

Question 12 : Etes-vous installé(e) :

- Seul(e)
- Avec un ou plusieurs médecins

Annexe 7 : Critères d'intervention thérapeutique pour les gammopathies monoclonales IgM, d'après²⁷.

**CRITÈRES D'INDICATION À L'INITIATION D'UN
TRAITEMENT POUR LES MGUS IGM
ET LES MALADIES DE WALDENSTRÖM INDOLENTES**

- Signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement...)
- Hépatomégalie et/ou splénomégalie symptomatique
- Adénopathies symptomatique ou volumineuse (bulky)
- Neuropathie périphérique*
- Cryoglobulinémie symptomatique
- Cytopénies symptomatiques
- Amylose AL
- Néphropathie*
- Anémie hémolytique avec agglutinines froides
- Syndrome d'hyperviscosité

** La neuropathie périphérique et la néphropathie doivent être en lien avec la gammopathie monoclonale.*

LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS D'UN PIC MONOCLONAL
SANS RECOURS AU SPÉCIALISTE EST-ELLE POSSIBLE ? ÉTUDE
RÉTROSPECTIVE DANS LE GERS.

INTRODUCTION : Le recours à un spécialiste est une attitude fréquente après découverte d'un pic monoclonal en médecine générale. La HAS a publié en 2017 une fiche mémo sur les situations motivant un avis spécialisé dans ce contexte.

MATERIEL ET METHODE : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les patients adressés par leur médecin généraliste en consultations spécialisée au CH d'Auch entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018 pour premier avis concernant un pic monoclonal.

RESULTATS : 38 patients ont été inclus. 50% répondaient aux critères de la HAS pour être pris en charge par leur médecin généraliste sans recours au spécialiste. Dans 76% des cas, le diagnostic de MGUS a été porté, et 78% ont finalement été pris en charge par leur médecin généraliste. 18.5% des patients ont bénéficié d'explorations médullaires, ceux-ci répondaient tous aux critères d'adressage émis par la HAS, à l'exception d'une patiente qui présentait une protéinurie.

CONCLUSION : La prise en charge des gammopathies monoclonales en médecine générale sans recours au spécialiste est possible. Pour être efficiente, le rapport de la HAS doit être mieux diffusé auprès des généralistes.

Mots clés : Gammopathie monoclonale, MGUS, médecine générale

IS THE CARE OF PATIENTS CARRYING A MONOCLONAL GAMMAPATHY WITHOUT
RECOURSE TO THE SPECIALIST POSSIBLE? RETROSPECTIVE STUDY IN GERS.

INTRODUCTION : The use of a specialist is a common attitude after the discovery of a monoclonal gammopathy in general practice. The HAS published in 2017 a fact sheet on the situations motivating a specialized consultation in this context.

METHODS: We conducted a retrospective study of patients referred by their general practitioner in specialized consultations at CH d'Auch between January 1, 2017 and December 31, 2018 for monoclonal peak discovery.

RESULTS: 38 patients were included. 50% met the criteria of the HAS to be looked after by their general practitioner without recourse to the specialist. In 76% of cases, the diagnosis of MGUS was made, and 78% were eventually returned to the care of their GP. 18.5% of the patients benefited from bone marrow aspiration, all of which met the addressing criteria issued by the HAS, with the exception of one patient who had proteinuria.

CONCLUSION: The management of monoclonal gammopathies in general practice without recourse to the specialist is possible. To be efficient, the report of the HAS must be effectively disseminated among general practitioner.

Key-words : Monoclonal gammopathy, MGUS, general practitioner.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Faculté de Médecine Rangueil
133 route de Narbonne
31062 TOULOUSE Cedex 04 – France.

DIRECTEUR DE THESE : Dr Thomas FAURIE
