



HAL
open science

Motifs de prescription d'une électrophorèse des protéines sériques, hors suivi, et conduite tenue par les médecins généralistes de Picardie

Rédoine Ben Alla

► **To cite this version:**

Rédoine Ben Alla. Motifs de prescription d'une électrophorèse des protéines sériques, hors suivi, et conduite tenue par les médecins généralistes de Picardie. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03389750

HAL Id: dumas-03389750

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03389750>

Submitted on 21 Oct 2021

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS



**MOTIFS DE PRESCRIPTION D'UNE ELECTROPHORESE DES
PROTEINES SERIQUES, HORS SUIVI, ET CONDUITE TENUE PAR
LES MEDECINS GENERALISTES DE PICARDIE**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine

Discipline : Médecine générale

Soutenue publiquement le 14 septembre 2021 par

BEN ALLA Rédoine

President du Jury : Pr SCHMIDT Jean

Membre du Jury : Pr COPIN Henri

Pr FARDELLONE Patrice

Dr SAUZAY Chloé

Directeur de Thèse : Dr HACHEMI Ali-Abdessamad

Année 2021

thèse n°2021 - 112.

Remerciements :

A **Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Médecine interne). Veuillez accepter mes remerciements pour votre disponibilité et votre présence. C'est un grand honneur de vous compter comme président du Jury. Soyez assuré de mon profond respect.

A **Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Rhumatologie), Pôle "Autonomie". Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et suis honoré par l'apport de vos connaissances à la critique de ce travail.

A **Monsieur le Professeur Henri COPIN** Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Chef du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction et CECOS de Picardie, Pôle « Femme-Couple-Enfant », Responsable de l'UF de Cytogénétique du Laboratoire de Génétique Constitutionnelle Pôle « Biologie, Pharmacie et Santé des Populations », Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques. C'est un privilège de vous compter parmi l'un des membres du jury. Je vous suis reconnaissant pour le temps précieux que vous m'accordez.

A **Madame le Docteur Chloé SAUZAY** Maître de Conférences Universitaire - Praticien Hospitalier, (Biochimie), Pole « Biologie et Pharmacie ». Soyez assuré de toute ma gratitude pour votre présence et votre disponibilité. C'est un honneur que vous me faites en jugeant ce travail.

A **Monsieur le Docteur Ali-Abdessamad HACHEMI** Chef du service de médecine polyvalente et des maladies infectieuses du CH de Soissons. Je te remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je te suis reconnaissant pour ta gentillesse, ton soutien et pour tes conseils avisés tant pour ce travail, que lors de mon internat au CH de Soissons.

Merci également :

A toute ma famille, à mes parents qui m'ont toujours soutenu et encouragé et qui ont toujours manifesté leur fierté à mon égard.

A **Majida**, qui a toujours été présente pour moi depuis que je suis tout petit, et sans qui je ne serais pas là.

A **Jamela**, sur qui j'ai toujours pu compter, ton aide m'a été très précieuse pour ce travail.

A **Fatia**, dont l'aide a été inestimable, je t'en suis vraiment reconnaissant.

A **Mohammed**, le meilleur des frères qu'on puisse avoir, merci pour ton soutien et pour tous les fous rires.

A **Mustapha**, pour ton aide et ta présence dans les situations problématiques.

A **Khadra**, pour ta bonne humeur et ta gentillesse à toute épreuve.

A **Maëva**, la plus belle rencontre de ma vie. Je te suis infiniment reconnaissant pour ta patience et ton soutien indéfectible, surtout pendant cette période assez difficile. Tu as été et tu es une source d'apaisement et de réconfort que je compte bien garder pour le reste de ma vie.

A **Constantin**, ta contribution à ce travail a été des plus importante. Merci pour ton temps, tes précieux conseils et tes corrections.

A **Thibault**, pour tes remarques et tes idées. Ton apport a été considérable.

A **Houceim**, un copain de toujours, associé à mes meilleurs moments de rigolades. J'ai hâte d'assister à ta soutenance.

A **Sahra** ma première co-interne qui est vite devenue une grande amie.

A **Celine**, tu es la gentillesse et la bonne humeur incarnée.

A mes anciens maitres de stage à **Maher**, au **Dr Nougéin**, au **Dr Lavrut** au **Dr Bocquet**... J'ai eu la chance d'être encadré par d'excellents médecins, malheureusement je ne peux tous les citer. Vous avez été une source d'inspiration tant sur le plan professionnel que sur le plan humain. J'espère, un jour pouvoir vous égaler.

J'ai toujours eu la chance d'être bien entouré, il m'est donc impossible de citer tout le monde. C'est pourquoi, à tous mes proches qui m'ont soutenu et encouragé au cours de ma vie je tenais à vous remercier du plus profond mon cœur.

Glossaire

ADN : acide désoxyribonucléique

AGP : α 1-glycoprotéine acide

AHAI : anémie hémolytique auto immune

ARN : acide ribonucléique

ASNM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AVC : accident vasculaire cérébrale

CAT : conduite à tenir

CMV : cytomégalovirus

CRP : C-Réactive protein

DICV : déficit immunitaire commun variable

EPS : électrophorèse des protéines sériques

EBV : Epstein-Barr virus

GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

HAS : Haute Autorité de Santé

Ig : immunoglobuline

IRA : insuffisance rénale aigue

IRC : insuffisance rénale chronique

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LNH : Lymphome non Hodgkinien

MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance

MSU : maitre de stage universitaire

SASPAS : Stage Ambulatoire en Soins Primaires en Autonomie Supervisée

SEP : sclérose en plaque

SDS : Sodium Dodecyl Sulfate

VAS : voies aériennes supérieures

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VS : vitesse de sédimentation

Sommaire

INTRODUCTION.....	9
I) Définition et historique	9
II) Techniques actuelles.....	10
1) Electrophorèse en gel d'agarose.....	10
2) Electrophorèse capillaire	11
3) Typage.....	12
III) Résultats possibles.....	14
1) Présentation	14
2) EPS normale.....	15
3) Description des anomalies des différentes fractions protéiques.....	16
IV) Indication et non indication d'une EPS.....	22
1) Dans la littérature	22
2) Recommandations	23
3) Cas de l'hypogammaglobulinemie.....	28
MATERIELS ET METHODE	29
I) Type d'étude	29
II) Population étudiée	29
III) Le questionnaire	29
1) Support du questionnaire.....	29
2) L'élaboration du questionnaire.....	30
3) Diffusion.....	30
IV) Données et analyse	30
1) Recueil.....	30
RESULTATS.....	32
I) Recueil des données	32
II) Population étudiée	33

1) Répartition selon le genre et la durée d'exercice	33
2) Modalités d'exercice	34
3) Maitre de stage (MSU)	34
4) Participation FMC sur le thème de l'EPS	35
5) Consultation des recommandations de la HAS	35
6) Maitrise de l'EPS.....	35
III) Motifs de prescription	35
1) Recueil :.....	35
2) Additions des motifs.....	39
3) Groupe se rapprochant des recommandations de la HAS	40
4) EPS systématique	40
5) Résultats attendus lors de la prescription d'une EPS	40
IV) Résultats des EPS et conduite tenue.....	41
1) Résultats majoritaires des EPS prescrites.....	41
2) Conduite tenue en fonction des résultats des EPS.....	41
3) Avis spécialisé.....	41
4) Avis spécialisé non sollicité malgré une EPS anormale.....	41
V) Analyse catégorielle	44
1) Analyse catégorielle des motifs de prescription.....	44
2) Analyse catégorielle de la conduite tenue et des résultats des EPS	46
DISCUSSION	49
I) Etude	49
1) Objectifs	49
2) Type de l'étude.....	49
II) Population étudiée	50
1) Genre, durée et lieu d'exercice.....	50
2) Maitre de stage (MSU).....	51
III) Motifs de prescription	51

1) Prescription systématique.....	51
2) Motifs concordants avec les recommandations.....	52
3) Motifs discordants.....	53
4) Résultats attendus d'une EPS.....	54
5) Facteurs influençant l'utilisation de l'EPS.....	55
IV) Résultats et conduite tenue.....	58
1) Résultats majoritaires déclarés.....	58
2) En cas d'EPS normale et persistance du tableau.....	59
3) Demande d'Avis spécialisé.....	59
V) Travaux antérieurs.....	66
1) Thèse portant sur 295 électrophorèses.....	66
2) Thèse portant sur 67 patients adressés pour avis spécialisé.....	66
CONCLUSION.....	68
BIBLIOGRAPHIE :	70
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	73
ANNEXES.....	75
RESUME.....	89

INTRODUCTION

I) Définition et historique

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est une méthode d'analyse basée sur la capacité des protéines chargées à migrer au travers des pores d'un gel lorsque l'on applique un courant électrique. La vitesse de déplacement et la distance parcourue dans la matrice diffèrent selon les caractéristiques des protéines, permettant ainsi de les distinguer et de les pondérer(1).

Cette technique a été imaginée par S.E. Linder et H. Picton en 1892, qui se sont inspirés des études de Hermann Von Helmholtz menées sur l'électro-osmose(2).

Von Helmholtz constate qu'il est possible, sous un champ électrique, de déplacer des particules chargées vers le pôle de signe opposé à leur charge.

C'est en 1937, que Arne Wilhelm Kaurin Tiselius, met au point la première électrophorèse : l'électrophorèse libre, en séparant les protéines du sérum sanguin en appliquant un champ électrique. Il obtient sur le pôle + des protéines de charge négative comme l'albumine et sur le pôle - des protéines de charge positive comme les globulines.

Cependant, cette technique ne permet pas de séparer totalement les protéines.

En 1952, Pierre Grabar et C.A. Williams développent une méthode connue sous le nom d'analyse immuno-électrophorétique, qui permet de préciser des mélanges très complexes d'antigènes.

Ils parviennent ainsi à déceler dans le sérum sanguin plus de 30 constituants indépendants. La méthode est rapidement utilisée dans de nombreux laboratoires médicaux.

En 1955, O. Smithies utilise un gel d'amidon comme milieu.

En 1957, Joachim Kohn adopte une membrane d'acétate de cellulose lui permettant de séparer les différents phénotypes de l'hémoglobine. Beber et Osborn introduisent l'agent dénaturant SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) pour séparer les différentes sous-unités protéiques en 1969.

II) Techniques actuelles

Deux techniques sont utilisées actuellement : l'électrophorèse sur gel d'agarose et l'électrophorèse capillaire.

Un rapport de 2013 de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), portant sur la qualité des EPS, décrit l'électrophorèse capillaire comme étant la méthode prédominante face à l'électrophorèse sur gel(3). Ce rapport portant sur 951 laboratoires fait état d'une utilisation de l'électrophorèse capillaire pour 66,6% des cas (2,3% en 2003), suivie par l'électrophorèse en gel d'agarose pour 32,5 % des cas (avec amidoschwarz ou avec bleu acide).

1) Electrophorèse en gel d'agarose

L'électrophorèse sur gel d'agarose permet la séparation des biomolécules (comme l'ADN, l'ARN et les protéines) en fonction de leur charge, taille et forme(4).

Le gel d'agarose est un polysaccharide dérivé de l'agar obtenue par la dissolution de poudre d'agarose dans une solution tampon bouillante.

Ce gel joue un rôle de tamis moléculaire, les grandes molécules progresseront moins vite que les petites. Cette solution est ensuite refroidie jusqu'à 60° C, puis est versée dans un plateau de support, où elle se solidifie.

Le support est placé dans une cuve d'électrophorèse horizontale équipée de 2 électrodes avant d'être submergée par une solution tampon (qui améliore les conditions de migration en augmentant la conductivité électrique).

En parallèle, afin de les préparer pour l'électrophorèse, les échantillons sont mélangés avec des composants pour leur donner une densité plus importante que la solution tampon de l'électrophorèse, tel le glycérol ou le sucrose.

Les échantillons sont déposés dans des encoches créées dans le gel. Du fait de leur densité, les échantillons sont submergés dans la solution tampon et demeurent dans les puits.

L'appareil est branché à une source de courant continu direct. Les molécules dont la charge nette est négative migrent vers l'anode (borne -), alors que les molécules dont la charge est positive migrent vers la cathode (borne +).

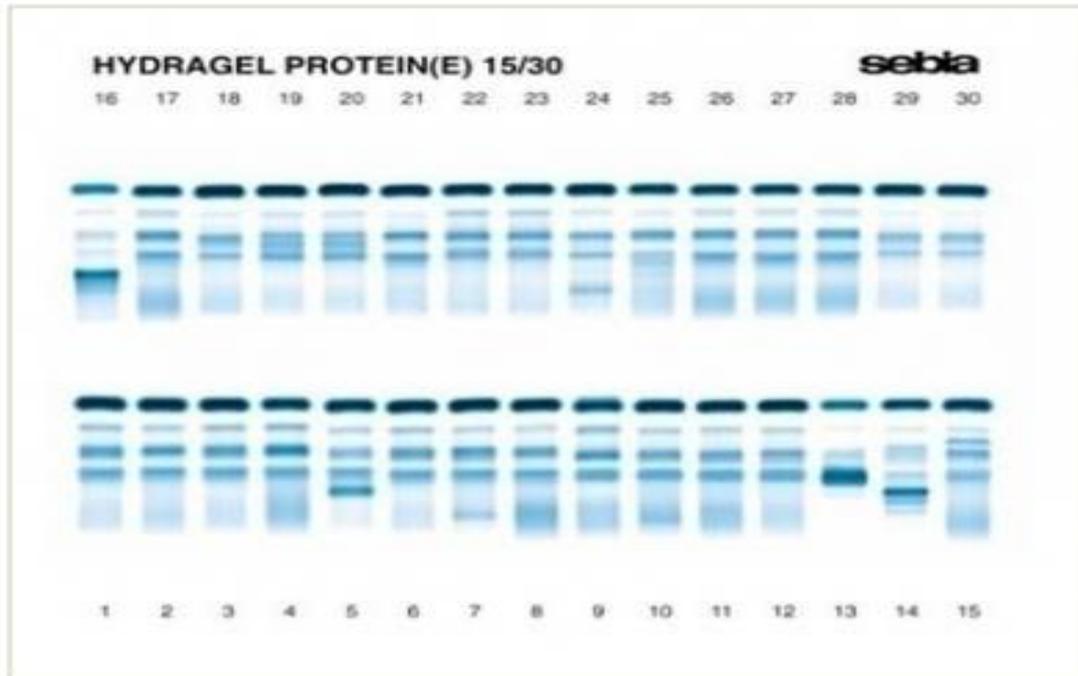
Plus le champ électrique est fort, plus les molécules migrent rapidement.

Les protéines ayant des charges et des tailles différentes, auront, pour un même temps donné, une distance de migration différente d'où l'apparition de bandes correspondant aux différentes

protéines. Ces bandes sont révélées par des phases successives de coloration et de décoloration : le gel est plongé dans un fixateur, puis dans un colorant, l'amido-schwartz, après séchage.

Ensuite, une succession de bains est réalisée dans une solution de décoloration, afin de ne laisser apparaître que les bandes de protéines séparées(5).

Figure 1 : électrophorèse sur gel en fin de procédure :



<https://labordiagnostika.eu/gel-electrophoresis-test-menu/>

La procédure dure 90 minutes(6)

2) Électrophorèse capillaire

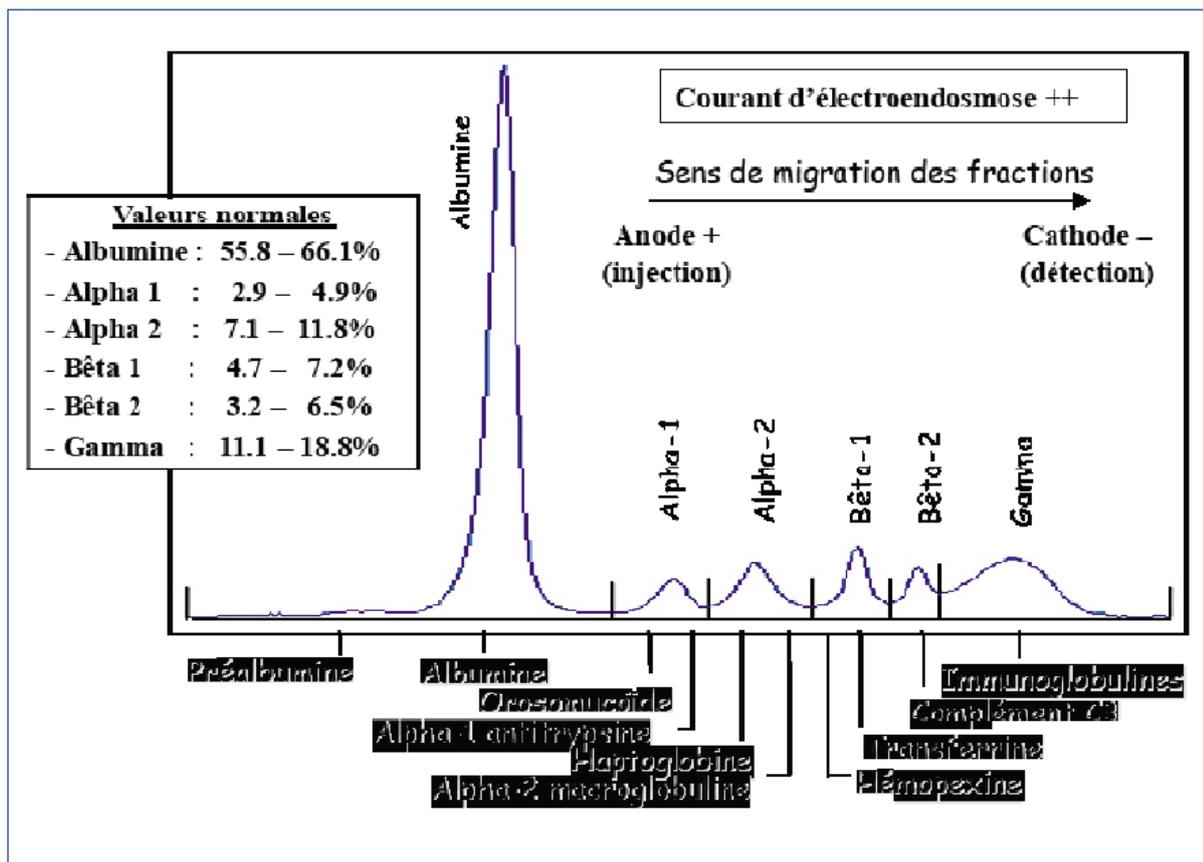
La migration s'effectue au travers de capillaire de silice dans un tampon de pH = 10, sous un voltage élevé(7).

Les ions positifs du solvant se fixent aux parois du capillaire en formant une couche mobile sous l'action du champ électrique. Cela crée un flux puissant d'endosmose qui entraîne les protéines vers la cathode(8).

La vitesse de migration varie en fonction de la charge des protéines : les gammaglobulines sortent en premier et l'albumine en dernier.

Un spectrophotomètre détecte les protéines à proximité de la cathode, générant un tracé sur ordinateur.

Figure 2 : tracé obtenu par électrophorèse capillaire :



http://admed.ne.ch/files/flhn/flhn-info/026_2006_06_Capillarys_FLHN_info.pdf

Les capillaires peuvent être mis en parallèle permettant des analyses simultanées. La durée d'une analyse est de 10 minutes.

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

- Pas d'interférences éventuelles liées à la présence d'une cryoglobuline puisque la migration a lieu à 35,5°C.
- Concentration de l'albumine est précise (+/- 2% contre 20% sur gel d'agarose)
- Meilleure sensibilité pour la détection d'une immunoglobuline monoclonale(9).
- Rapidité et reproductibilité de la procédure, diminuant le coût par analyse.

Ces avantages expliquent l'utilisation majoritaire de cette technique dans les laboratoires d'analyse.

3) Typage

En cas de pic étroit sur une EPS, faisant suggérer une gammopathie monoclonale, la caractérisation de ce pic par le typage est nécessaire. En France, le typage d'une immunoglobuline monoclonale est inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale. Il peut être réalisé à

l'initiative du directeur de laboratoire en présence d'un pic étroit à l'électrophorèse, sauf si l'immunoglobuline monoclonale est connue (10).

En pratique, 2 techniques sont utilisées : l'immunofixation sur gel et l'immunotypage capillaire (ou immunosoustraction).

En 2013, selon le rapport de l'ANSM, l'immunotypage capillaire était plus utilisé (54 %) que l'immunofixation (45 %), alors qu'en 2004 c'était l'immunofixation qui était majoritaire à 90%(3).

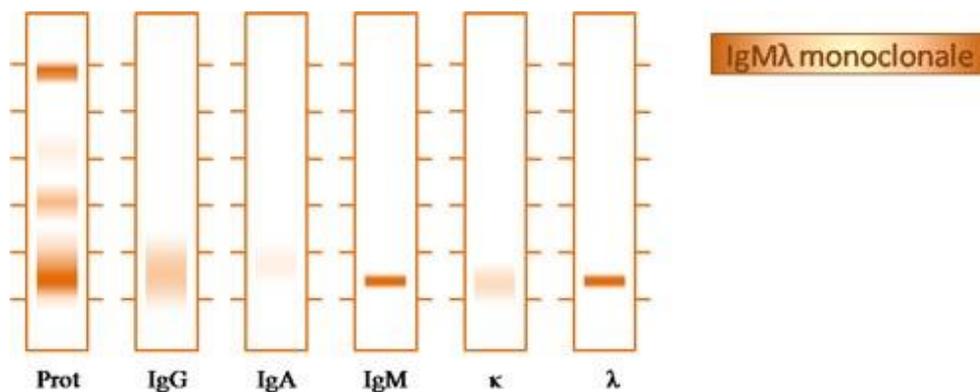
3.1) Immunofixation des protéines sériques

La procédure consiste en la séparation des protéines d'un échantillon par électrophorèse sur gel, suivie d'une incubation des anticorps monospécifiques (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti- κ , anti- λ) entraînant une précipitation des différentes immunoglobulines de l'échantillon analysé (11). Les immunoglobulines précipitées sont colorées après lavage(12).

Le gel est composé de six pistes différentes. La première piste sert de référence grâce à la précipitation de toutes les protéines. Les cinq autres pistes permettent de caractériser la ou les bandes monoclonales à l'aide des anticorps monospécifiques.

En cas de gammopathie monoclonale, une bande étroite est mise en évidence au niveau d'une piste correspondant à une chaîne lourde et/ou légère.

Figure 3 : exemple d'une immunofixation mettant en évidence une IgM λ monoclonale :



https://www.memobio.fr/html/immu/im_el_gmo.html

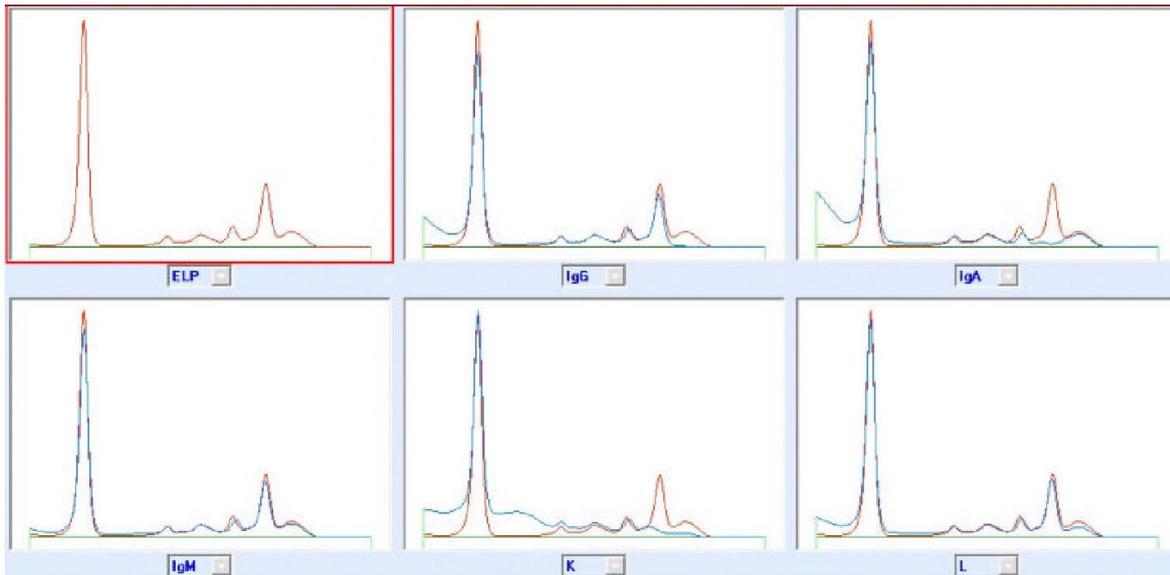
3.2) Immunosustraction ou immunotypage capillaire

L'échantillon à analyser est aspiré dans 6 capillaires. La première sert de référence et consiste en une électrophorèse capillaire classique(13). Dans les 5 autres on rajoute des antisérums monospécifiques (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti- κ , anti- λ), un pour chaque capillaire.

Les complexes immuns formés vont migrer en position anodique lors de l'électrophorèse(14). Les 5 courbes correspondants aux antisérums sont superposées à la courbe de l'échantillon de référence

sous la désignation « ELP ». En cas de pic gamma, il sera visualisé une disparition de ce pic au niveau des capillaires correspondant aux gammaglobulines à l'origine de ce pic.

Figure 4 : Exemple d'une gammapathie monoclonal IgA kappa :



http://admed.ne.ch/files/flhn/flhn-info/028_2007_02_Capillarys_IT_info.pdf

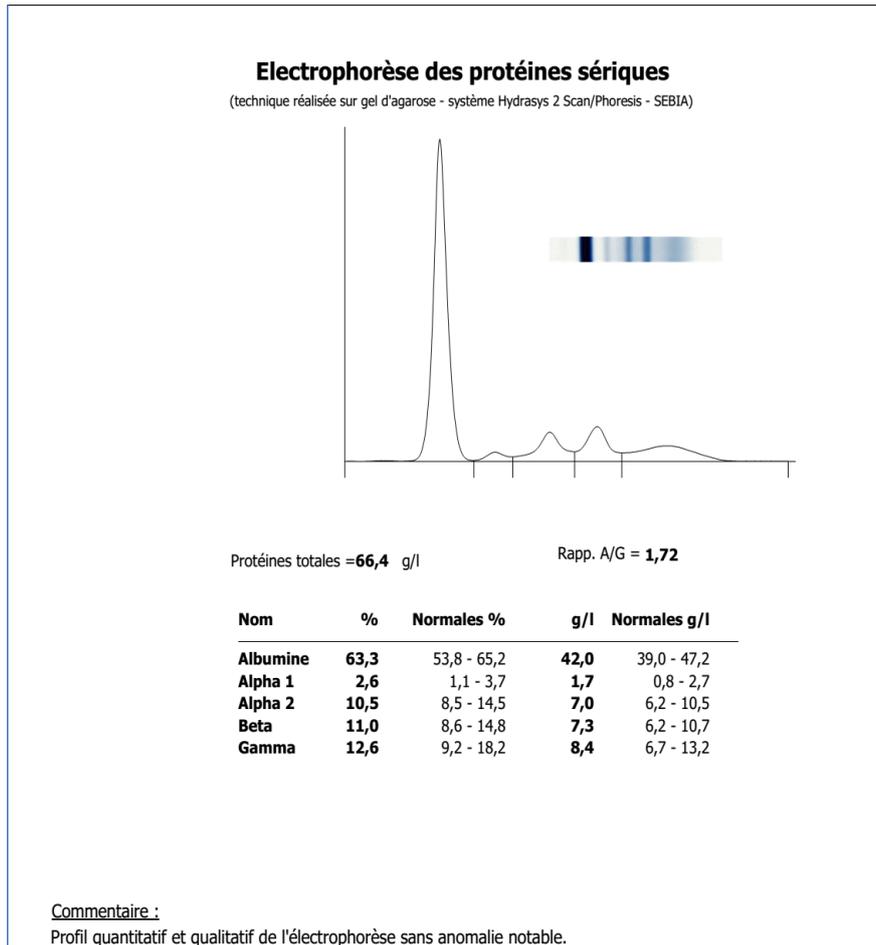
III) Résultats possibles

1) Présentation

En pratique le laboratoire transmet au médecin prescripteur les résultats de l'examen par un tracé électrophorétique (Figure 5) selon la répartition des protéines sériques en précisant :

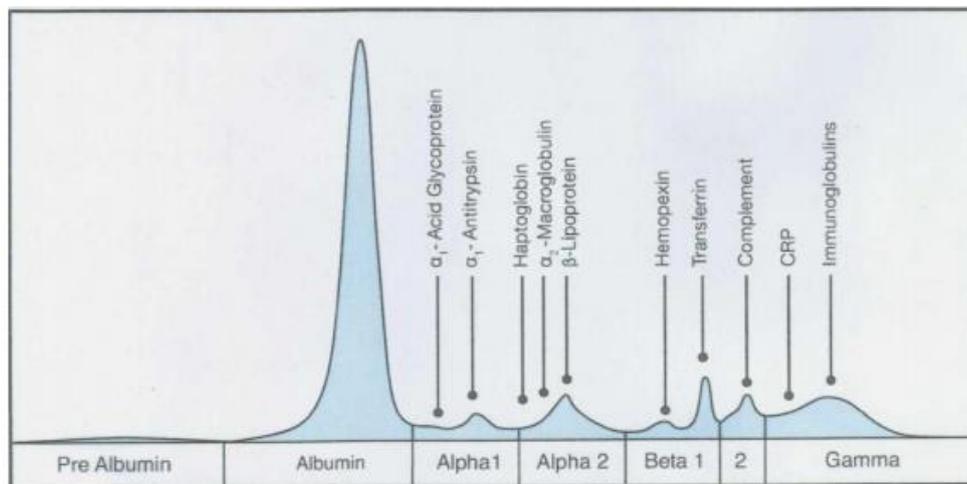
- la technique utilisée,
- la valeur absolue,
- le pourcentage de chaque protéine avec les normes de référence,
- une interprétation des résultats.

Figure 5 : exemple d'un résultat adressé au prescripteur



2) EPS normale

Figure 6 : Tracé électrophorétique normal(15) :



<https://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-protéines-sériques-R.pdf>

Les valeurs normales d'une EPS(16) :

- Albumine : 40 à 45 g/L
- Alpha1-globulines : 2 à 4 g/L
- Alpha2-globulines : 4,5 à 7 g/L
- Beta-globulines : 7 à 13 g/L
- Gammaglobulines (immunoglobulines): 5 à 15 g/L
- Fibrinogène : 2 à 4 g/L
- Protéine totale : 50 à 95 g/l

3) Description des anomalies des différentes fractions protéiques

2.1) Albumine

Principale protéine plasmatique, représentant 55 à 60 % des protéines plasmatiques totales (soit 40 à 45 g/L), elle est produite par le foie(17). Elle a un rôle dans :

- le maintien de la pression osmotique,
- le transport de substance insoluble en milieux aqueux, (de calcium, d'hormones thyroïdiennes, d'acides gras libres...)
- le contrôle de l'acidité,
- la réserve en acides aminés.

Quatre anomalies concernant l'albumine peuvent être décrites lors d'une EPS(18) (19)

2.1.1) Bisalbuminémie

Visible par un dédoublement du pic d'albumine sur le tracé. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une bisalbuminémie acquise et transitoire. Elle peut être induite par un traitement par Bêta-lactamine à forte dose ou une fistule pancréatique dans le cadre d'une pancréatite chronique.

Dans des cas plus rares elle est due à une mutation héréditaire sans expression pathologique connue à ce jour.

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

2.1.2) Hyperalbuminémie

Situation rare, cette anomalie peut être retrouvée en cas d'hémoconcentration (perte liquidienne, ou diabète insipide) ou de perfusion récente de plasma ou d'albumine.

2.1.3) Hypoalbuminémie

Plus fréquente, elle dépend de 3 mécanismes :

- Défauts de synthèse :
 - Insuffisance hépato-cellulaire
 - Syndrome inflammatoire
 - Carence d'apport par dénutrition ou malabsorption
- Perte accrue :
 - Digestive : entéropathie exsudative, protéolyse par la flore bactérienne intestinale
 - Rénale : syndrome néphrotique
 - Cutanée : brûlures étendues
- Hypercatabolisme :
 - Thyrotoxicose,
 - Hypercorticisme,
 - Syndromes tumoraux.

Une hypoalbuminémie est possible au cours de la grossesse due à l'hémodilution.

2.1.4) Analbuminémie

Il s'agit d'une affection congénitale très rare estimée à moins de 1 pour 1 million.

2.2) α 1-globulines

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

L' α 1-antitrypsine fait partie de la famille des serpins (Serin Protéase Inhibitor). Elle est sécrétée par le foie et inhibe l'action de l'élastase dans les poumons. Son déficit peut causer des tableaux d'emphysème pulmonaire pan-lobulaires et/ou de cirrhose.

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

La fraction α 1-globulines augmente dans les cas de syndrome inflammatoire biologique, associée à l'élévation de la fraction α 2 et parfois β 2. Dans les situations chroniques, une hypoalbuminémie s'y associe.

Le déficit de l' α 1-globulines est possible au cours d'une dénutrition sévère, d'une insuffisance hépato-cellulaire importante ou dans le cadre d'un syndrome néphrotique sévère.

Plus rarement, il existe un déficit congénital en α 1-antitrypsine qui peut être associé à une atteinte hépatique chez l'enfant ou pulmonaire chez l'adulte.

2.3) α 2-globulines

Cet ensemble de protéine comprend l' α 2-macroglobuline, l'haptoglobine et la céruléoplasmine.

2.3.1) α 2-macroglobuline

L' α 2-macroglobuline est une glycoprotéine de grande taille, produite par le foie, les macrophages, et les fibroblastes lors de processus inflammatoire (19).

Elle a un rôle de transporteur et d'inhibiteur de protéase (rôle dans la fibrinolyse).

Son taux peut diminuer lors d'une pneumopathie, d'ulcères gastroduodénaux, de gastrite et lors de certains cancers.

Son dosage est augmenté notamment lors d'un processus inflammatoire, d'un syndrome néphrotique, et en cas de fibrose hépatique (son taux avec d'autres marqueurs permet de calculer l'index de fibrose dans un FIBROTEST®)

2.3.2) Haptoglobine

L'haptoglobine est une glycoprotéine synthétisée également par le foie, son rôle est de neutraliser l'hémoglobine lors d'une hémolyse en se liant à celle-ci(20).

Son taux diminue au cours d'une hémolyse intravasculaire, d'une insuffisance hépatique sévère (un des marqueurs du FIBROTEST®), d'une malnutrition ou d'un syndrome néphrotique.

Etant une protéine de l'inflammation, son taux augmente lors d'un processus inflammatoire.

2.3.3). Céruléoplasmine

La céruléoplasmine, ou ferroxidase, fabriquée par le foie, assure 95% du transport du cuivre. Elle intervient dans la production du collagène et dans l'excrétion cellulaire du fer(21).

Elle est augmentée dans les syndromes inflammatoires, les infections aiguës ou chroniques, par les traitements oestrogéniques et en cas d'intoxications par les sels de cuivre.

Des maladies génétiques peuvent entraîner la diminution de cette protéine ; Maladie de Wilson, Maladie de Menkes et l'Acéruléoplasminémie.

2.3.4) Un dédoublement du pic α

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

- Prélèvement hémolysé

- Injection de produits de contraste iodé récente
- Variant phénotypique de l'haptoglobine

2.4) β 1-globulines

Il s'agit principalement de la transferrine ou sidérophiline, protéine synthétisée par les hépatocytes. Elle transporte le fer de l'intestin vers le foie et les réticulocytes.

Son taux augmente lors des anémies ferriprives, en cas d'hémolyse, et dans les causes monoclonales (myélome, maladie de Waldenström, myélomes à chaînes légères).

En revanche, cette fraction baisse dans les insuffisances hépatocellulaires sévères, la surcharge martiale, les transfusions répétées et les fuites protéiques d'origine digestive ou rénale.

2.5) β 2-globulines

Cette fraction regroupe le complément C3 et les Immunoglobulines A.

Elle augmente modérément dans les hypercomplémentémies d'origine inflammatoire ou secondaire à une obstruction biliaire (intra ou extra-hépatique). Elle diminue en cas de déficit en C3 (sérum vieilli, consommation du C3, présence d'un anticorps anti-C3 ou -C3Nef).

Une déformation est possible par la présence d'une immunoglobuline monoclonale (IgA le plus souvent).

Toute fraction β 2 supérieure à β 1 nécessite la recherche d'une gammopathie monoclonale IgG, IgM ou IgA, chaînes légères libres monoclonales ou plus rarement IgD ou IgE.

Un aspect de bloc β - γ est possible. Il traduit une augmentation de synthèse des IgA polyclonales, le plus souvent liée à une cirrhose alcoolique.

Un dédoublement de la fraction β 2 peut témoigner d'une migration du fibrinogène en début de zone γ . En pratique il s'agit des situations où la coagulation est incomplète :

- patient sous héparine,
- patient dialysé,
- échantillon prélevé sur tube avec anticoagulant puis transvasé,
- temps de coagulation avant la centrifugation, insuffisante,

Une élévation importante de la CRP peut simuler cet aspect de pic en début de zone γ . Dans ce cas de figure, un recontrôle dans un tube sec avec contrôle concomitant de la CRP serait judicieux afin d'écarter son implication, justifiant le typage de ce pic.

2.6) Gammaglobulines ou immunoglobulines (Ig)

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines présentes dans le sérum, les liquides extravasculaires, les sécrétions, et douées d'une activité anticorps(22).

Elles sont constituées d'unités structurales monomériques comportant deux moitiés identiques composées chacune d'une chaîne légère (kappa ou lambda) et d'une chaîne lourde.

Les chaînes lourdes définissent la spécificité de classe et de sous-classe des Ig. Globalement, les immunoglobulines interviennent dans la réponse immunitaire à médiation humorale. Mais chaque classe néanmoins a des fonctions particulières :

- Les immunoglobulines G (IgG) : interviennent surtout dans les processus d'élimination de l'antigène (par phagocytose, cytolysse à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou activation du complément). Elles fixent le complément et jouent un rôle dans la réponse mémoire, qui permet la vaccination. Elles peuvent traverser la barrière placentaire et apporter ainsi une immunité passive au fœtus.
- Les immunoglobulines M (IgM) : constituent le récepteur à l'antigène à la surface des lymphocytes B. Elles sont les premières à apparaître après une stimulation antigénique et les plus efficaces pour activer le complément.
- Les immunoglobulines A (IgA) : présentes dans les liquides sécrétoires (dans la salive, les larmes, les sécrétions respiratoires, digestives ou le lait maternel). Elles interviennent localement dans la protection contre un agent extérieur.
- Les immunoglobulines D (IgD) sont presque toujours attachées à la surface des lymphocytes B où elles fixent les antigènes.
- Les immunoglobulines E (IgE) : elles sont impliquées dans l'allergie (déclenchent la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles)

2.6.1) Hypogammaglobulinémie

Elle se définit par un taux de γ -globulines $< 5 \text{ g/l}$ (16). Elle peut être la conséquence d'un excès de perte ou d'un défaut de production des gammaglobulines(23). Une telle découverte doit faire évoquer les situations suivantes :

- Un déficit immunitaire B primitif :
 - Hypogammaglobulinémie constitutionnelle
 - Agammaglobulinémie (maladie de Bruton) : à l'origine d'un tableau d'infections récidivantes dès la naissance.
- Une hypogammaglobulinémie acquise :

- Déficit immunitaire B secondaire : syndrome lymphoprolifératif (LLC, lymphome) ou myélome (en particulier le myélome à chaînes légères).
- Prises de traitements : corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapies ou radiothérapie.
- Une infection virale (rougeole, rubéole, HSV, EBV, CMV...)
- Des pertes excessives rénales, digestives ou cutanées.
- Une carence nutritionnelle : malabsorption ou carence d'apport protéique.

2.6.2.) Hypergammaglobulinémie polyclonale

Les principales étiologies d'une hypergammaglobulinémie polyclonale sont(16) :

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

2.6.3). Immunoglobuline monoclonale

En pratique, cette anomalie, visible par un pic étroit au niveau des gammaglobulines, justifie le typage du composant monoclonal par immunofixation. Ce pic monoclonal peut être(15) :

- Une gammopathie maligne :
 - Myélome (IgG, IgA),
 - Maladie de Waldenström (IgM),
 - Autres syndromes lymphoprolifératifs : Lymphomes non Hodgkinien (LNH), leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- Gammopathie monoclonale réactionnelle ou secondaire :
 - Maladies auto-immunes : Lupus érythémateux systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren...
 - Infections virales (VIH, VHB, VHC, EBV, CMV), bactériennes (salmonelles, leptospires) ou parasitaires (paludisme, toxoplasmose)

- Immunodépression post transplantation
- Cirrhose, hépatopathie (IgA)
- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

IV) Indication et non indication d'une EPS

1) Dans la littérature

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) au Canada, précisait en 2014, que l'EPS ne devait pas être prescrite chez les personnes asymptomatiques ou d'emblée pour un bilan inflammatoire(24). Cet examen est indiqué en cas de suspicion de myélome multiple pour le diagnostic et le suivi, et pour le diagnostic de la maladie de Waldenström.

En France, une étude a été menée par Labruyère et Partouche entre février 2008 et mai 2009 avec pour objectif l'élaboration et la validation d'un référentiel de prescription et de décision lors de la découverte d'un pic monoclonal à l'EPS en médecine générale(25).

Cette étude était une concertation d'une dizaine d'experts des disciplines concernées au cours d'entretiens semi-directifs. Le but de ce travail était de proposer des éléments pouvant motiver la prescription d'une EPS pour mettre en évidence une gammopathie monoclonale pathologique. Les indications retenues sont celles qui ont obtenu un consensus pour plus de la moitié des experts.

Ces indications, par ordre de consensus, sont :

Figure 7 : liste consensuelle de Labruyère et Partouche

• Anomalie de l'hémogramme sans cause évidente	11
• Tassement vertébral suspect, fracture pathologique	11
• Hypercalcémie	10
• Protéinurie significative (> 0,5 g/l)	10
• Polyneuropathie périphérique inexpliquée	10
• VS élevée avec CRP normale en dehors de la grossesse	9
• Douleurs osseuses non traumatiques	9
• Insuffisance rénale récente (hors obstacle)	9
• Infections à répétition	9
• Purpura vasculaire	8
• Signes cliniques ou biologiques d'hépatopathie	8
• Adénopathies, splénomégalie	8
• Polyarthrite inexpliquée	6

Ces indications se sont voulues claires et adaptées à la pratique ambulatoire.

Certains points sont à souligner :

- Concernant les anomalies de l'hémogramme, selon l'avis des experts, l'exploration d'une anémie isolée ou d'une hyperlymphocytose ne devrait pas inciter à faire une EPS d'emblée. En revanche, une cytopénie et une hémolyse ont été citées.
- Pour la VS élevée, c'est surtout la discordance avec la CRP qui a été soulignée.
- Une neuropathie périphérique d'origine inexpliquée devrait être l'objet d'une exploration par EPS, même si le patient est diabétique, car il peut être intéressant d'éliminer une maladie de Waldenström.
- Des indications citées par certains experts n'ont pas obtenu de consensus : l'altération de l'état général, l'exploration d'une fièvre inexpliquée, les œdèmes des membres inférieurs inexpliqués, le syndrome d'hyperviscosité avec ralentissement cérébral, les acouphènes, les céphalées, et l'hyponatrémie inexpliquée.

L'EPS faisant intervenir différents complexes protéiques en lien avec diverses situations physiologiques et pathologiques, des perturbations peuvent facilement être mises en évidence. Cependant, un tel examen ne sera pas forcément pertinent pour toutes ces situations pathologiques. En effet, en cas de malnutritions, de pathologies inflammatoires ou infectieuses, et en cas de maladie chronique hépatique ou rénale ne devraient pas justifier une demande d'EPS(26). On peut apporter 2 raisons à cette idée :

- Selon les pathologies, des tests diagnostiques plus sensibles et spécifiques seront plus intéressants,
- L'EPS ajoute peu d'informations supplémentaires pour ces états cliniques.

2) Recommandations

2.1) Généralités

Les recommandations ont été établies par la Haute Autorité de Santé (HAS) sous l'intitulé « **Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale** » en 2017(10). C'est une liste consensuelle de situations justifiant la primo-prescription d'une EPS, avec une aide à l'interprétation des résultats en vue de clarifier les éléments motivant la sollicitation d'un médecin spécialiste en cas de découverte d'un pic monoclonal.

2.2) Précisions sur les gammopathies les plus fréquentes.

2.2.1) MGUS

Pour Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, ou Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée en français (GMSI). Sa définition stricte repose sur (16) :

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

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

Cependant, son caractère reste bénin, et ne nécessite pas de prise en charge particulière hormis une surveillance annuelle.

2.2.2) Myélome multiple

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler , correspond à une prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse(27).

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

Il peut être suspecté en cas :

- de douleur osseuse ou rachidienne, persistante malgré le repos et l'utilisation d'antalgique,
- de fracture pathologique en particulier vertébrale,
- de signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires,
- d'une hypercalcémie ,
- d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative,
- d'une insuffisance rénale aigue,
- d'une élévation de la VS avec une CRP normale ,
- d'une protéinurie,
- d'une hyperprotidémie,
- devant des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale à l'imagerie.

2.2.3) Leucémie lymphoïde chronique

C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte en France(28). L'âge moyen du diagnostic est de 70 ans avec une prédominance masculine (2/3 des cas). L'espérance de vie est variable, mais généralement, elle est peu modifiée par la maladie.

Cette hémopathie est la conséquence d'une accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate), de petits lymphocytes B monoclonaux.

Elle peut être suspectée devant des adénopathies superficielles, une splénomégalie, et plus rarement devant une complication infectieuse ou une anémie hémolytique auto immune (AHAI). Sa découverte reste le plus souvent fortuite avec une hyperlymphocytose à l'hémogramme.

2.2.4) Maladie de Waldenström

La maladie de Waldenström est définie par(16):

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

Les signes cliniques sont variés : splénomégalie et adénopathies, cytopénie , symptômes généraux (perte de poids, sueur nocturne), jusqu'à un purpura vasculaire, des arthralgies, une neuropathie périphérique(10).

2.2.5) Lymphome non hodgkinien (LNH)

Les LNH sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes(29). Plus fréquents chez les plus de 60 ans, mais peuvent apparaître à tout âge. Le pronostic est très variable selon les formes histologiques.

Le diagnostic peut être évoqué devant :

- des adénopathies superficielles persistantes, généralement non douloureuses et non inflammatoires, quelle que soit leur localisation,
- une hépatomégalie ou une splénomégalie en dehors d'un contexte connu d'hépatopathie chronique,
- des adénopathies profondes,
- des signes généraux : amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses,
- un syndrome inflammatoire biologique inexplicé, parfois une anomalie de l'hémogramme : cytopénie, hyperlymphocytose, etc.

- des manifestations cliniques extra-ganglionnaires en rapport avec la localisation du LNH au niveau d'un site spécifique (gastrique, cutané, cérébral,....),

2.2.6) Amylose AL primitive

Elle est caractérisée par l'agrégation des chaînes légères des Ig dans différents tissus(30). Ces dépôts peuvent toucher un ou plusieurs organes.

L'atteinte rénale, la plus fréquente, est révélée par une protéinurie (syndrome néphrotique), ou une insuffisance rénale.

Une insuffisance cardiaque inexpliquée, un syndrome du canal carpien, une neuropathie périphérique, une macroglossie, peuvent être des signes de manifestation de l'amylose.

2.2.7) Distribution de ces gammopathies

La prévalence des immunoglobulines monoclonales augmente avec l'âge. Dans une étude de la Mayo Clinic (Rochester, Etats Unis)(31) la répartition des affections, après découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines, était la suivante :

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

Une autre étude, en France cette fois-ci, sur une double population : l'une au CHU de Rennes et l'autre à l'hôpital de Blois, rapporte les chiffres suivant(32) :

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

Entre ces 2 études, l'amylose mise à part, la répartition reste équivalente et surtout la GMSI est fortement prépondérante.

2.3) Indications retenues par la HAS

Une EPS est indiquée en présence de signes faisant évoquer une maladie associée à une immunoglobuline monoclonale, en précisant que la recherche d'une MGUS n'est pas recommandée.

La découverte d'une GMSI peut être une source d'inquiétude inutile étant donné que le risque d'évolution vers une maladie maligne est faible. Avec le vieillissement de la population, la probabilité d'observer cette situation pourrait être de plus en plus fréquente.

Une EPS doit principalement être réalisée pour rechercher une immunoglobuline monoclonale pathologique, soit une hémopathie maligne :

- Myélome multiple,
- Leucémie lymphoïde chronique,
- Maladie de Waldenström,
- Lymphome non hodgkinien B,
- Amylose AL primitive,

Les différents signes cliniques de ces pathologies, constituant la liste ci-dessous correspondent à celle de Labruyère et Partouche.

Figure 8 : liste des indications de la HAS pour la prescription d'une EPS

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

« *Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale* » HAS janvier 2017

Il n'y a aucun argument pour la prescription systématique d'une EPS en l'absence de signe clinique ou biologique.

En pratique, les motifs de prescription doivent être précisés sur l'ordonnance, sauf en cas de refus du patient.

3) Cas de l'hypogammaglobulinémie

Les pathologies pertinentes en rapport avec une hypogammaglobulinémie sont(16) (33) :

- Les hémopathies malignes qui sont déjà commun avec celle des gammopathies monoclonales : leucémie lymphoïde chronique, LNH et myélome, en particulier le myélome à chaînes légères,
- Déficit immunitaire commun variable (DICV) qui s'exprime par infections récidivantes (atteignant principalement la sphère ORL et pulmonaire),

L'expression clinique et/ou biologique de ces pathologies sont donc en accord avec les recommandations. Ainsi, en suivant ces recommandations il est possible de diagnostiquer une hypogammaglobulinémie potentiellement révélatrice d'une hémopathie.

En plus de l'immunofixation, un dosage des chaînes légères est nécessaire pour ne pas méconnaître un myélome à chaîne légère.

Le DICV est une pathologie rare de révélation tardive touchant entre 1/50 000 à 1/100 000 à l'échelon mondial (34). Le diagnostic peut être posé à n'importe quel âge, mais le pic de fréquence se situe entre 20 et 30 ans. Les premiers épisodes infectieux surviennent le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence. Les lymphocytes B semblent immatures sans qu'on puisse clairement identifier d'anomalies intrinsèques, le défaut de production des Ig serait lié à des anomalies fonctionnelles de la coopération entre les lymphocytes T et B.

Son traitement repose sur des immunoglobulines et des antibiotiques selon les besoins pour traiter une infection.

MATERIELS ET METHODE

I) Type d'étude

Nous avons réalisé une enquête de pratique à travers un questionnaire déclaratif sur les motifs de prescriptions, hors suivi, d'une électrophorèse des protéines sériques et sur la conduite tenue d'un échantillon de médecins généralistes de Picardie. Il s'agissait d'une étude épidémiologique transversale descriptive et analytique.

II) Population étudiée

La population étudiée correspondait à un groupe de médecins généralistes de Picardie sélectionnés de manière aléatoire sur le site internet des Pages Jaunes®.

Il a été réalisé un échantillonnage de type volontaire, non probabiliste.

L'ensemble des médecins généralistes installés dans le département ayant une pratique médicale conventionnelle était inclus.

Les critères d'exclusion étaient :

- la pratique d'une médecine alternative comme activité principale (ostéopathie, homéopathie, acupuncture etc...).
- tout médecin non spécialisé en médecine générale, ainsi que les médecins remplaçants et les internes de médecine.

La diffusion du questionnaire s'est faite par mail (avec une demande de transmission) et par voie postale afin de maximiser le recrutement. Du fait d'une demande de diffusion parmi les médecins sollicités, le nombre total de praticiens ayant reçu le questionnaire n'est pas quantifiable.

III) Le questionnaire

1) Support du questionnaire

Le questionnaire a été réalisé initialement sur Word 365®. Il contenait 20 items répartis sur 3 axes : « données socio-professionnelles », « motifs de prescription », et « résultats et conduite tenue ».

Ce questionnaire a été retranscrit sur Google Forms®, dont le lien d'accès était transmis par mail. Pour cette version électronique, il était demandé si les participants souhaitaient avoir un retour.

2) L'élaboration du questionnaire

Le questionnaire a été élaboré à partir des recommandations de la HAS de 2017 :

« Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale »

La première partie de 8 questions (page 1 en version papier) vise à clarifier les caractéristiques socio-professionnelles : genre, durée et milieu d'exercice, activité en groupe ou isolée, maître de stage avec le cas échéant une précision sur le grade.

Les participants étaient questionnés sur la perception de leur maîtrise de l'EPS et s'ils avaient consulté les recommandations.

La deuxième partie portait sur les motifs de prescription comportait 4 items (page 2 en version papier). La première question portait sur l'utilisation de l'EPS dans un bilan systématique.

Le deuxième item consistait en une liste de signes cliniques en accord avec les recommandations (huit) et des signes discordants (onze). Il était possible d'ajouter d'autres indications.

Le troisième item concernait la biologie, incluant 6 signes concordants avec les recommandations et 7 signes discordants. Il était également possible d'ajouter d'autres motifs biologiques.

Le quatrième item visait à clarifier les résultats attendus lors de la prescription de l'examen.

La troisième partie composée de 8 items (page 3 en version papier), s'intéressait aux résultats des EPS, aux conduites tenues en fonction de ces derniers (incluant les recontrôles), du degré de sollicitation d'un spécialiste, et de la tendance qui se dégageait de ces avis.

3) Diffusion

Le questionnaire a été diffusé du 14/06/2021 au 01/08/2021 par voie électronique et par voie postale, via l'envoi conjoint du questionnaire en format papier et d'une enveloppe timbrée adressée pour le retour.

IV) Données et analyse

1) Recueil

Les données ont été compilées sur Excel 365®, permettant de dégager des moyennes et des proportions et d'établir les tableaux de contingences.

L'analyse catégorielle a été effectuée par le logiciel en ligne BiostaTGV®.

Le test de khi-deux était utilisé en priorité pour l'analyse catégorielle, en cas d'effectif attendu inférieur à 5, un test de Fisher était réalisé.

RESULTATS

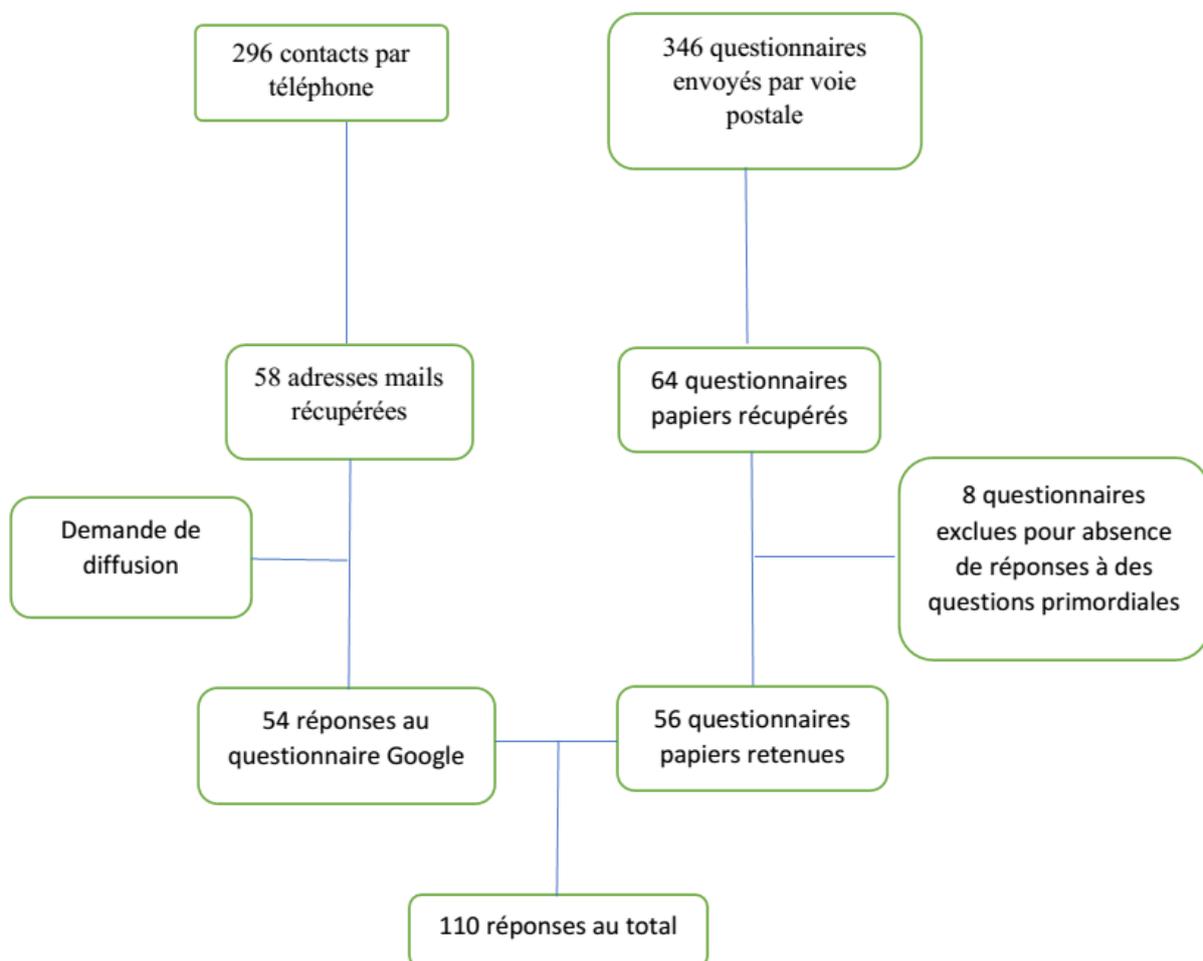
I) Recueil des données

Deux cent quatre-vingt-seize cabinets médicaux ont été contactés aboutissant à l'obtention de 58 adresses mails. Parmi ces contacts électroniques, 12 étaient des adresses mails de secrétariat qui ont diffusé le questionnaire parmi leurs médecins adhérents.

La demande de diffusion a rendu difficile d'établir le nombre précis de médecins sollicités.

En parallèle, 346 courriers comprenant un questionnaire papier et une enveloppe timbrée pour le retour ont été envoyés.

Figure 8 : échantillonnage



Au total 54 médecins ont répondu au questionnaire Google, et 64 sur le questionnaire papier. Parmi les retours de questionnaire papier, 8 ont été exclus : 5 n'ont pas répondu aux questions sur les motifs et 3 sur les conduites tenues.

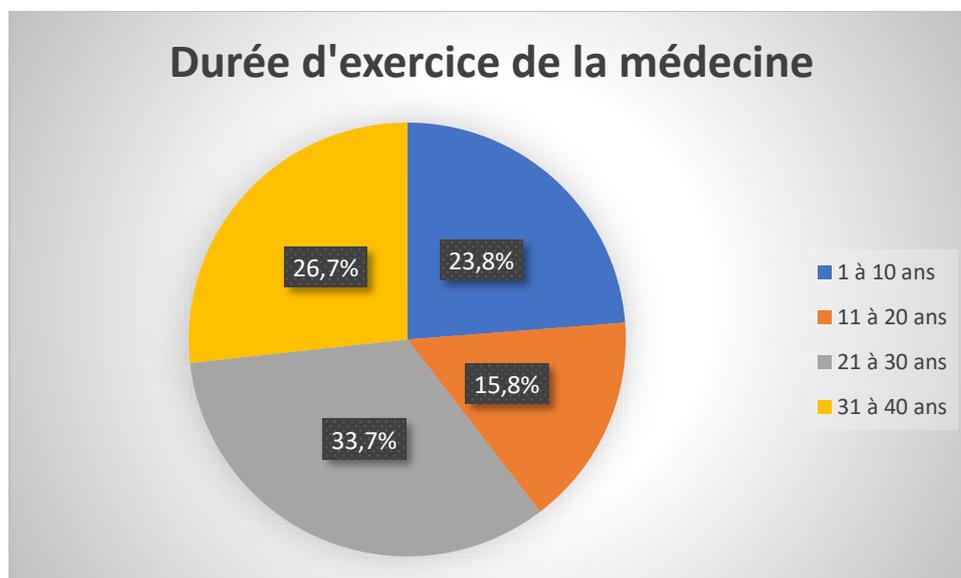
II) Population étudiée

1) Répartition selon le genre et la durée d'exercice

La répartition était équitable selon le genre : 50% (n=55) d'homme et 50% (n=55) de femme, soit un sexe ratio H/F à 1.

La durée moyenne d'exercice de notre échantillon, en incluant les remplacements, était d'environ 22.2 ans avec un écart type d'environ 11.4 ans. Les durées d'exercice déclarées allaient de 4 ans jusqu'à 40 ans.

Figure 9 : répartition selon la durée d'exercice



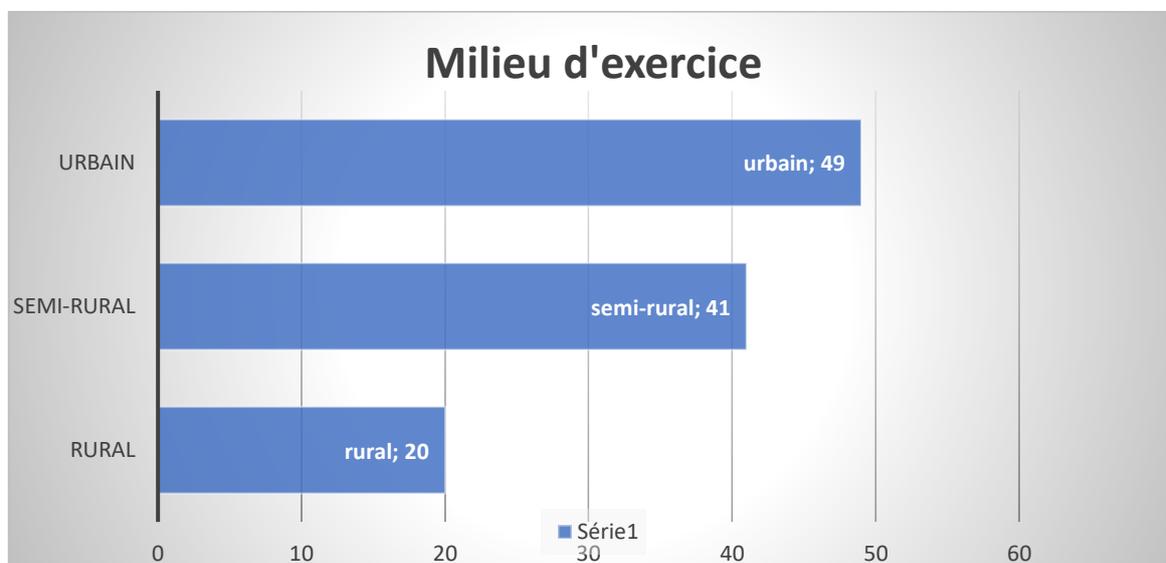
La tranche 21 à 30 années d'exercice était la plus représentée à 33.7% (n=34), à contrario la tranche 11 à 20 années d'exercice était la moins représentative à 15.8% (n=16). Les tranches 1 à 10 et 31 à 40 années d'exercice étaient relativement similaires en termes de proportion, soit 23.8% (n=24) pour l'une et 26.7% (n=27) pour l'autre.

Neuf médecins n'ont pas répondu à la question.

2) Modalités d'exercice

Les praticiens exerçant en zone rurale composaient la plus petite proportion à 18.2%(n=20), tandis que la zone semi-rurale et urbaine comportaient respectivement 37.3%(n=41) et 44.5%(n=49) des médecins.

Figure 10 : répartition selon le milieu d'exercice



Les confrères exerçant en collaboration s'élevaient à 64 (62.1%) contre 39 (37.9%) qui ont déclaré un exercice seul. Sept participants n'ont pas apporté de réponse à cette question.

3) Maitre de stage (MSU)

La grande majorité des médecins ayant répondu au questionnaire ont déclaré ne pas être MSU à 70% (n=77).

Parmi les MSU on retrouve :

- 12 maitres de deuxième cycle,
- 1 maitre qui associe étudiants de deuxième cycle et SASPAS,
- 5 maitres de troisième cycle,
- 9 maitres associant étudiants de troisième cycle et SASPAS,
- 1 maitre SASPAS,
- 5 maitres associant étudiants de deuxième et troisième cycle et SASPAS,

Soit un total de 18 maîtres de deuxième cycle, 20 de troisième cycle et 15 SASPAS

4) Participation FMC sur le thème de l'EPS

Dans notre panel, 20.2% (n=22) a déclaré avoir participé à une FMC sur le thème de l'EPS. Un médecin n'a pas donné de réponse.

5) Consultation des recommandations de la HAS

Concernant les recommandations de la HAS de 2017 « Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale », 20% (n=22) a déclaré les avoir consultées.

6) Maitrise de l'EPS

Trente-deux médecins ont déclaré maîtriser l'EPS. Un participant ne s'est pas prononcé.

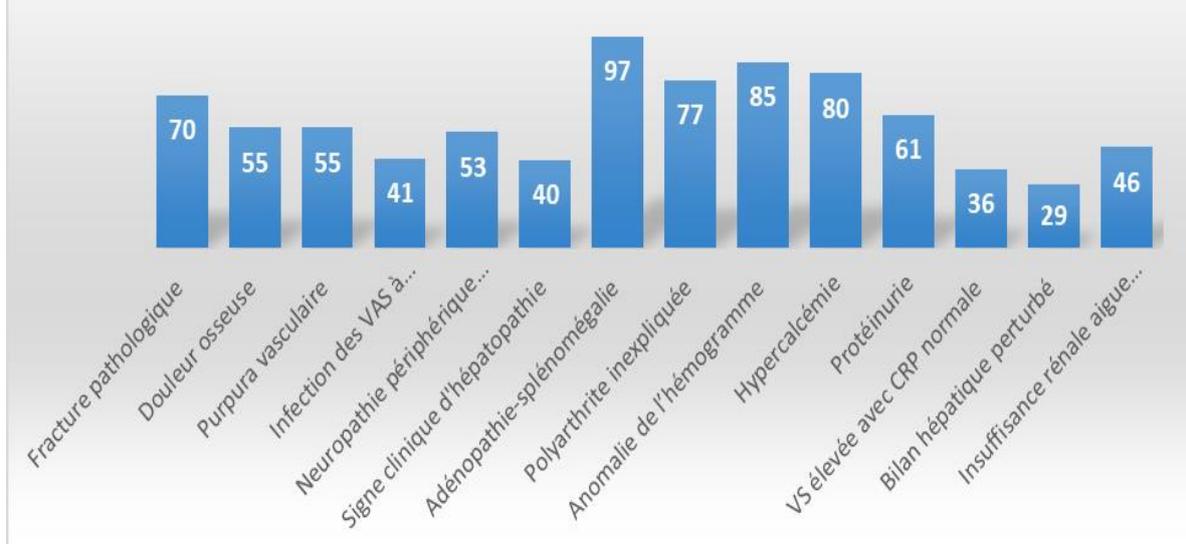
III) Motifs de prescription

1) Recueil :

Les motifs cités par les médecins généralistes concordant avec les recommandations de la HAS sont les suivants, par ordre croissant :

- Adénopathie-splénomégalie : 88.2% (n=97),
- Anomalie de l'hémogramme : 77.3% (n=85),
- Hypercalcémie : 72.7% (n=80),
- Polyarthrite inexpliquée : 70% (n=77),
- Fracture pathologique : 63.6% (n=70),
- Protéinurie : 55.5% (n=61),
- Douleur osseuse : 50% (n=55),
- Purpura vasculaire : 50% (n=55),
- Neuropathie périphérique inexpliquée : 48.2% (n=53),
- Insuffisance rénale aiguë (sans obstacle) : 41.8% (n=46),
- Infection des VAS à répétition : 37.3% (n=41),
- Signe clinique d'hépatopathie : 36.4% (n=40),
- VS élevée avec CRP normale : 32.7% (n=36). Une VS élevée a été citée 87 fois mais il a été retenu uniquement la VS élevée quand la proposition « CRP élevée » n'a pas été cochée.
- Bilan hépatique perturbé : 26.40%(n=29),

Figure 11 : motifs concordants avec les recommandations

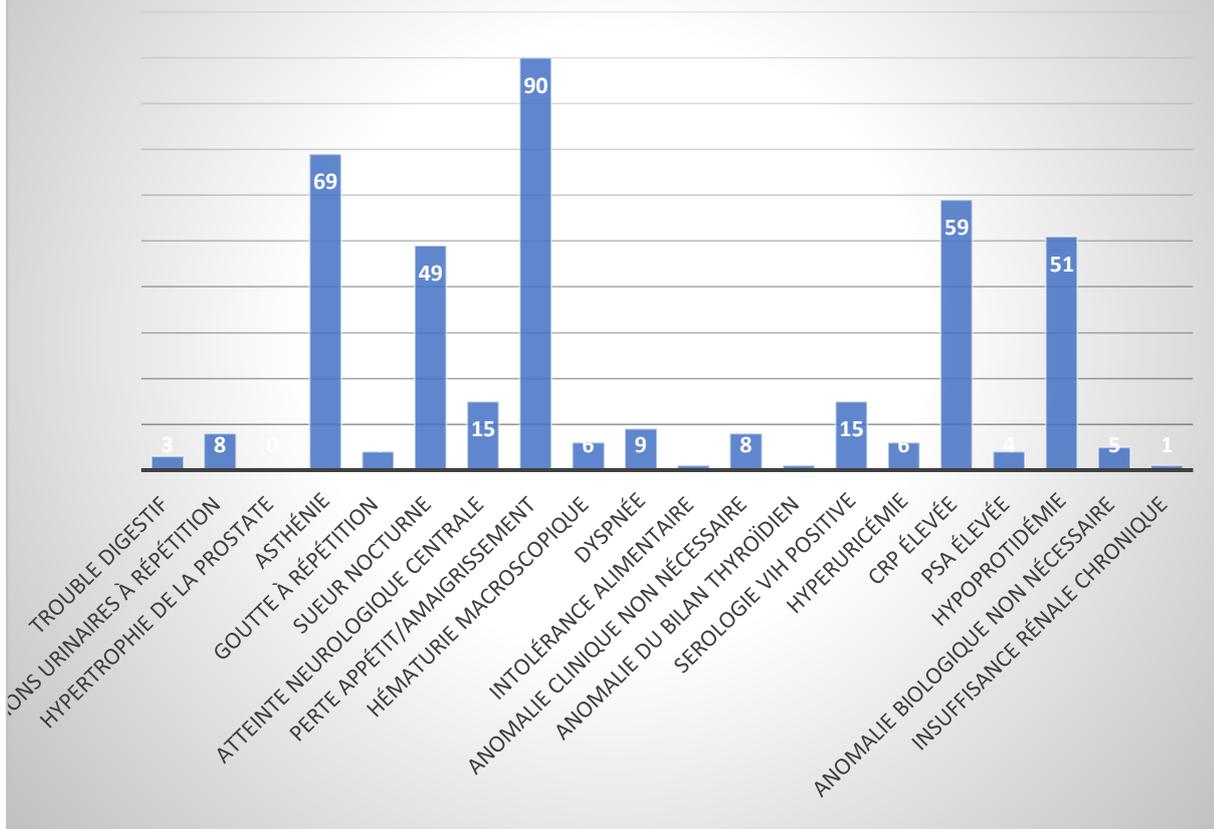


Les motifs cités par les médecins généralistes non concordant avec les recommandations de la HAS par ordre croissant :

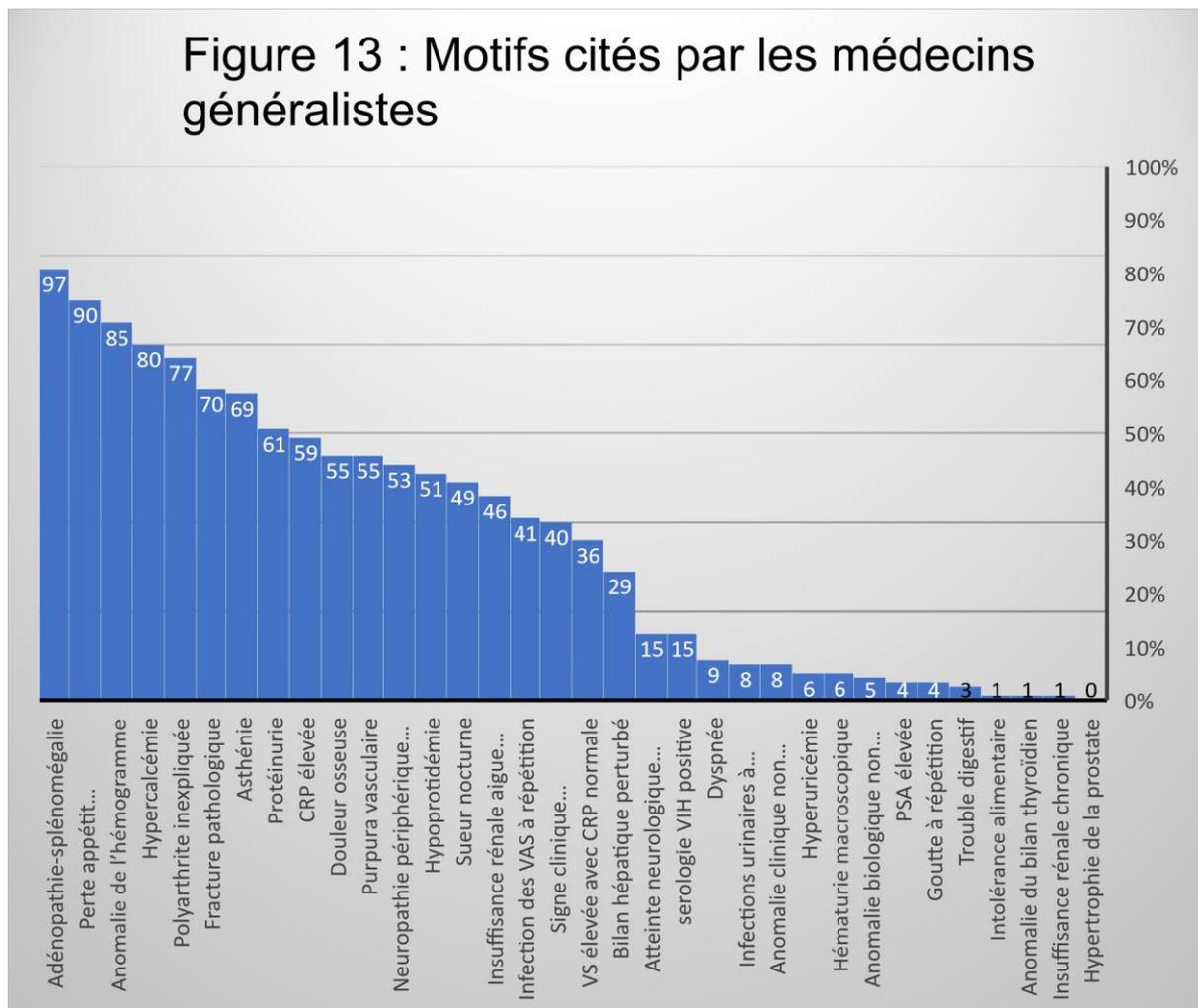
- Perte appétit/amaigrissement : 81.8% (n=90),
- Asthénie : 62.7% (n=65),
- CRP élevée : 53.6% (n=59),
- Hypoprotidémie : 46.4% (n=51),
- Sueurs nocturnes : 44.5% (n=49),
- Atteinte neurologique centrale : 13.6% (n=15),
- Dyspnée : 8.2% (n=9),
- Infections urinaires à répétition : 7.3% (n=8),
- Anomalie clinique non nécessaire : 7.3% (n=8),
- Hématurie macroscopique : 5.5% (n=6),
- Hyperuricémie : 5.5% (n=6),
- Anomalie biologique non nécessaire : 4.5% (n=5),
- Goutte à répétition : 3.6% (n=4),
- PSA élevée : 3.6% (n=4),
- Trouble digestif : 2.7% (n=3),
- Anomalie du bilan thyroïdien : 0.9% (n=1),
- Autre :

- L'intolérance alimentaire a été mentionnée 1 fois,
- L'altération de l'état général a été citée fois 1 fois mais a été comptabilisée comme asthénie et perte d'appétit/amaigrissement,
- L'insuffisance rénale chronique a été citée 1 fois,
- L'hypertrophie de la prostate : 0

Figure 12 : Motifs cités non concordant avec les recommandations



Au total :



Parmi les indications, 9 ont été retenues par plus de la moitié du panel. Parmi ces indications, 6 étaient en accord avec les recommandations et 3 ne l'étaient pas :

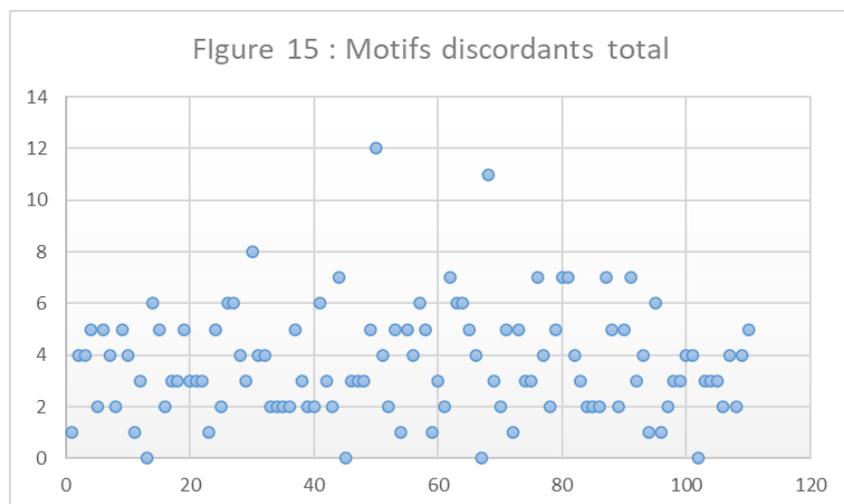
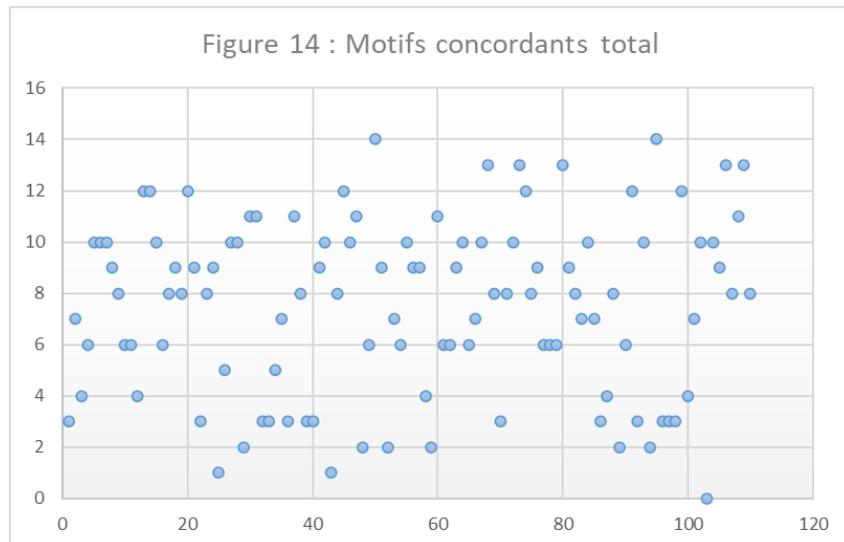
- Adénopathie-splénomégalie : 88.2% (n=97),
- Perte appétit/amaigrissement : 81.8% (n=90),
- Anomalie de l'hémogramme : 77.3% (n=85),
- Hypercalcémie : 72.7% (n=80),
- Polyarthrite inexpliquée : 70% (n=77),
- Fracture pathologique : 63.6% (n=70),
- Asthénie : 62.7% (n=65),
- Protéinurie : 55.5% (n=61),
- CRP élevée : 53.6% (n=59),

A noter que « perte d'appétit/amaigrissement » était le 2ième motif le plus cité.

2) Additions des motifs

Dans un souci de catégoriser et d'optimiser l'analyse, pour chaque médecin, ont été additionnés les motifs retenus selon s'ils étaient concordants ou discordants avec les recommandations. Ce qui a permis d'établir une moyenne, un écart type et une médiane selon ces 2 critères :

- Motifs concordants :
 - Moyenne : 7.5,
 - Écart type 3.4,
 - Médiane 8,
- Motifs discordants :
 - Moyenne : 3.7,
 - Ecart type : 2.1,
 - Médiane : 3,



3) Groupe se rapprochant des recommandations de la HAS

Les médecins ayant retenu au moins 8 indications en accord avec la HAS sans avoir cité plus de 3 motifs discordants, ont été mis en relief sous l'intitulé « proche reco ».

Ces critères ont été basés par les médianes obtenues précédemment.

Ce groupe s'élève à 26 soit 23.6% du panel.

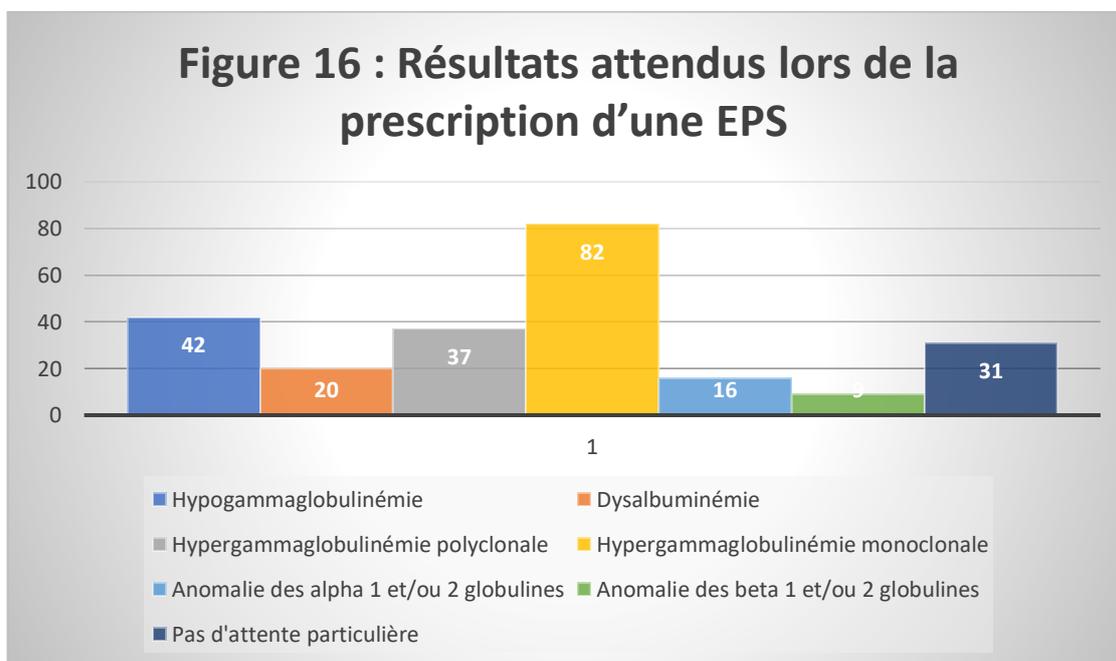
4) EPS systématique

Parmi les interrogés, 10%(n=11) a déclaré utiliser l'EPS pour un bilan systématique.

5) Résultats attendus lors de la prescription d'une EPS

Les résultats attendus lors de la prescription d'une EPS sont :

- Une hypergammaglobulinémie monoclonale a été citée par 74.5%(n=82) des médecins,
- Hypogammaglobulinémie :38.2%(n=42),
- Hypergammaglobulinémie polyclonale : 33.6%(n=37),
- Pas d'attente particulière : 28.2%(n=31), incluant 2 médecins ayant coché tous les résultats possibles,
- Dysalbuminémie : 18.2%(n=20),
- Anomalie des alpha 1 et/ou 2 globulines : 14.5%(n=16),
- Anomalie des beta 1 et/ou 2 globulines : 8.2%(n=9),



Les participants ayant répondu uniquement une gammapathie monoclonale, correspondaient à 13.6% du panel (n=15) et ceux ayant répondu une gammapathie monoclonale avec une hypogammaglobulinémie, 10.9% (n=12).

Soit un total de 22.5%(n=27) des généralistes qui était en accord avec la littérature si on retient l'hypergammaglobulinémie monoclonale et l'hypogammaglobulinémie comme anomalies à rechercher.

IV) Résultats des EPS et conduite tenue

1) Résultats majoritaires des EPS prescrites

102 médecins, soit 92.7% des interrogés, ont déclaré avoir majoritairement des résultats d'EPS définies comme normaux, contre 8 médecins qui ont rapporté recevoir majoritairement des résultats anormaux.

2) Conduite tenue en fonction des résultats des EPS

En cas de résultat décrit comme normal et de persistance du tableau ayant motivé la prescription de l'EPS, 47 médecins ont déclaré refaire un contrôle de l'EPS à distance. Parmi ces médecins, 57.4%(n=27) a évoqué un contrôle à 3mois, 34%(n=16) à 6 mois et 8.5%(n=4) à 1 an.

Devant une EPS anormale, 20%(n=22) du panel a confirmé envoyer de façon systématique les patients concernés vers un spécialiste, alors que 52.7%(n=58) de façon majoritaire, et 27.3%(n=30), de façon minoritaire.

3) Avis spécialisé

Quinze participants ont affirmé que les spécialistes sollicités ont majoritairement confirmé une hémopathie maligne, contre 93 qui ont rapporté une tendance à une GMUS. 2 des interrogés ne se sont pas prononcés et aucun n'a fait mention d'une autre conclusion.

4) Avis spécialisé non sollicité malgré une EPS anormale

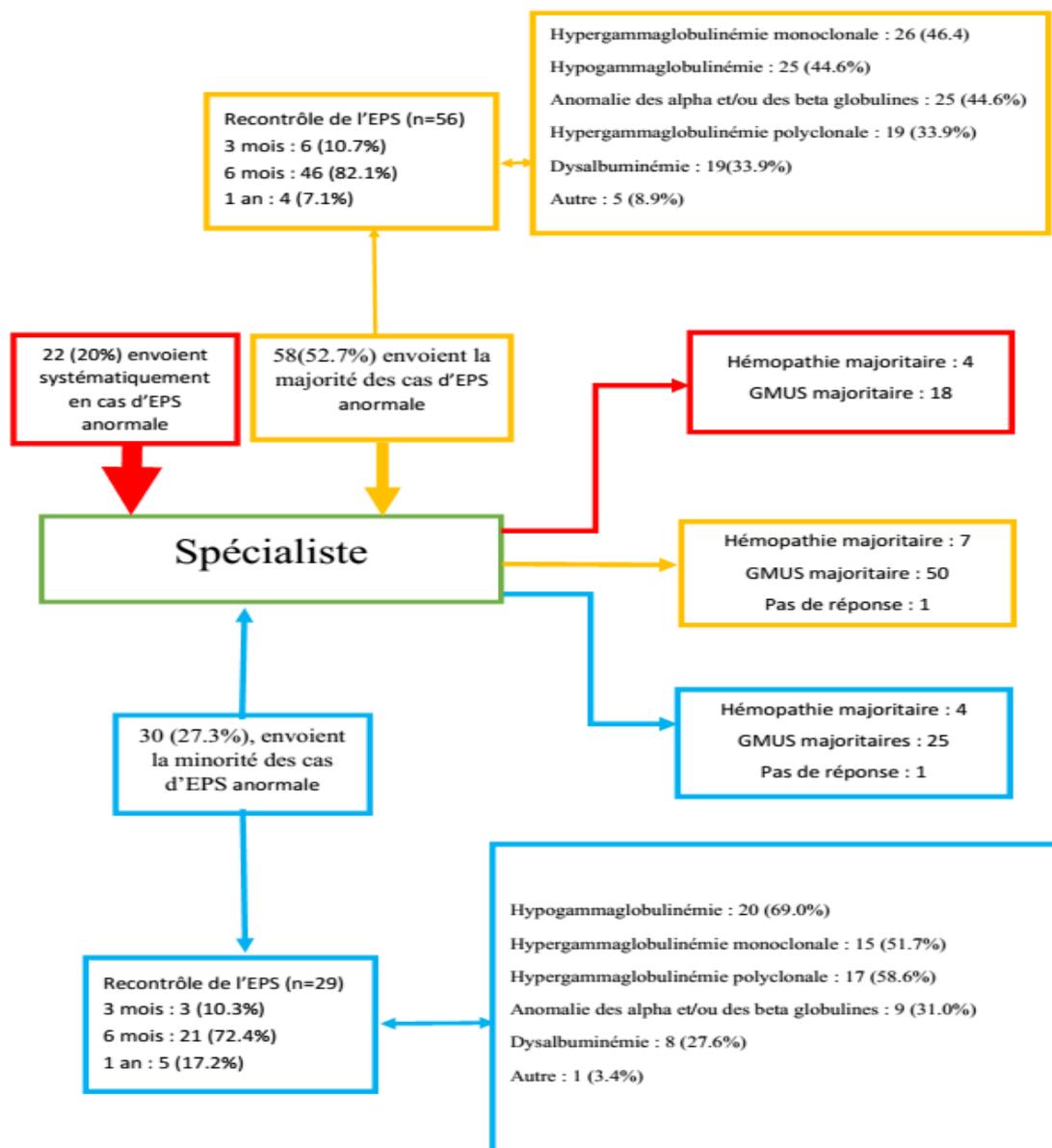
Pour les situations d'EPS décrites comme anormales mais non envoyées vers un spécialiste, 85 médecins ont mentionné faire un recontrôle de l'EPS contre 3 praticiens qui ne renouvellent pas l'examen. Parmi ces recontrôles, la majorité avec 78.8%(n=67) ont précisé le faire dans un délai de 6 mois, et 10.6%(n=9) à 1 an et tout autant à 3 mois.

Les EPS anormales non envoyées à un spécialiste étaient :

- Hypogammaglobulinémie pour 45 des praticiens,
- Hypergammaglobulinémie monoclonale : 41,
- Hypergammaglobulinémie polyclonale : 41,
- Anomalie des alpha et/ou des beta globulines : 34,
- Dysalbuminémie pour 30.7% : 27,
- 3 médecins ont coché « autre » sans apporter de précision, 2 ont noté que ça dépendait de l'âge et du contexte du patient, et 1 a fait mention de la situation où le patient est asymptomatique avec une anomalie modérée.

A partir de ces données il était possible de déduire le parcours de soins des confrères :

Figure 17 : parcours de soins



Il en ressortait que les cas non envoyés vers un spécialiste par « les médecins sollicitant un avis spécialisé de façon majoritaire » correspondaient à :

- Hypergammaglobulinémie monoclonale : 26 (46.4%),
- Hypogammaglobulinémie : 25 (44.6%),
- Anomalie des alpha et/ou des beta globulines : 25 (44.6%),
- Hypergammaglobulinémie polyclonale : 19 (33.9%),
- Dysalbuminémie : 19(33.9%),
- Autre : 5 (8.9%),

Les cas non envoyés vers un spécialiste par « les médecins sollicitant un avis spécialisé pour la minorité de leurs EPS anormales » correspondaient :

- Hypogammaglobulinémie : 20 (69.0%),
- Hypergammaglobulinémie monoclonale : 15 (51.7%),
- Hypergammaglobulinémie polyclonale : 17 (58.6%),
- Anomalie des alpha et/ou des beta globulines : 9 (31.0%),
- Dysalbuminémie : 8 (27.6%),
- Autre : 1 (3.4%),

De plus il était possible de constater que :

- Parmi les 22 médecins envoyant systématiquement vers un spécialiste, il était déclaré une majorité :
 - d'hémopathie pour 4 d'entre eux
 - de GMSI pour les 18 autres
- Pour les 58 praticiens sollicitant un spécialiste de façon majoritaire, il était déclaré une majorité :
 - d'hémopathie pour 7 d'entre eux
 - de GMSI pour 50

Un était sans réponse

- Pour les 30 confrères demandant un avis spécialisé de façon marginale, il était déclaré une majorité :
 - d'hémopathie pour 4 d'entre eux
 - de GMSI pour 25

Un sans réponse

V) Analyse catégorielle

Le but était de déterminer si les caractéristiques socio-professionnelles des médecins interrogés étaient corrélées, de manière statistiquement significative, avec les motifs de prescriptions.

Ainsi le panel a été catégorisé sous différents critères :

- Médecins ayant cité au moins 8 motifs concordants avec les recommandations, intitulé « concordants ≥ 8 » (n=61),
- Médecins n'ayant pas cité plus de 3 motifs non concordants avec les recommandations, intitulé « discordant ≤ 3 » (n=57),
- Médecins ayant cité au moins 8 motifs concordants avec les recommandations sans citer strictement plus de 3 indications non recommandées : « proche reco » (n=26),
- Médecins ayant cité une hypergammaglobulinémie monoclonale uniquement ou avec une hypogammaglobulinémie, comme résultats attendu, intitulé « hyperG-mono+/-hypoG) » (n=27),

1) Analyse catégorielle des motifs de prescription

1.1) Médecins « concordants ≥ 8 »

La proportion de praticiens dans ce critère était significativement plus élevée parmi ceux ayant déclaré maîtriser l'EPS : 75,0% contre 46,8%, $p=0.0069$

Une différence significative a également été constatée parmi les collègues ayant consulté les recommandations : près de 90,9% de cette portion ont cité au moins 8 motifs concordants avec les recommandations, contre 46,6% pour la portion n'ayant pas consulté les recommandations, $p=0,00018$.

En revanche, les autres critères socio-professionnels sont indépendants puisque la valeur de p était supérieure à 0,05 :

Tableau 1 : valeur de p en fonction des critères socio-professionnels et « concordants ≥ 8 »

	genre	durée d'exercice par tranche	lieu d'exercice	FMC	exercice en collaboration	MSU
concordants ≥ 8	0,084	0,72	0,39	0,67	0,46	0,59

1.2) Médecins « discordants <=3 »

Dans ce groupe aucun éléments ne montraient d'influence sur ce critère.

Tableau 2 : valeur de p : critères socio-professionnelle / « discordants <=3 »

	genre	durée d'exercice par tranche	lieu d'exercice	FMC	exercice en collaboration	MSU	maitrise déclarée de l'EPS	consultations des recommandations
discordants <=3	0,34	0,55	0,31	0,41	0,56	0,71	0,54	0,25

1.3) Médecins « proche reco »

La proportion de médecin « proche reco » ayant consulté les recommandations (40,9%) était significativement différente de la proportion de médecin « proche reco » n'ayant pas consulté les recommandations (19.3%), p=0.033

Les autres caractéristiques ne montraient pas de corrélation avec ce groupe :

Tableau 3 : valeur de p : critères socio-professionnels / « proche reco »

	genre	durée d'exercice par tranche	lieu d'exercice	FMC	exercice en collaboration	MSU	maitrise déclarée de l'EPS
proche reco	0,34	0,55	0,31	0,41	0,56	0,71	0,54

1.4) Médecins « hyperG-mono+/-hypoG »

Deux critères semblent être corrélés à l'évocation de résultats corrects à attendre d'une EPS :

- La durée d'exercice : 50% des confrères ayant entre 11 et 20 ans de pratique se retrouvaient dans ce groupe, contre 29.4% pour la tranche entre 21 et 30 ans, 18.5% pour la tranche entre 31 et 40 ans et seulement 8.3% pour les collègues ne dépassant pas les 10 ans de pratiques, p=0.022.
- A la différence des autres groupes où la participation à une FMC ne montrait pas de lien, ici la proportion de médecin ayant assisté à une FMC et ayant rapporté des résultats à attendre corrects était de 45.5% contre 19.5% pour ceux n'ayant pas participé à une FMC, p=0.012

Cependant les autres éléments ne montrent pas de liens.

Tableau 4 : valeur de p : critères socio-professionnels / « hyperG-mono+/-hypoG »

genre	lieu d'exercice	exercice en collaboration	maitre de stage ou non	maitrise déclarée de l'EPS	consultations des recommandations
0,82	0,077	0,48	0,96	0,86	0,44

1.5) Prescription systématique d'une EPS

Selon l'analyse catégorielle de ces éléments déclaratifs, il a été constaté un taux significativement plus élevé de prescription d'une EPS dans un cadre systématique chez les femmes que chez les hommes, respectivement 16.4% contre 3.6%, $p=0.026$.

La participation à une FMC serait en faveur d'une prescription systématique d'une EPS puisque 22.7% des médecins ayant participé à une FMC ont déclaré ce type de prescription contre 6.9% des médecins n'ayant pas assisté à une FMC, $p=0.043$.

En revanche, les autres paramètres socio-professionnels ne semblent pas influencer cette prescription systématique

Tableau 5 : valeur de p : critères socio-professionnels / EPS systématique

durée d'exercice par tranche	lieu d'exercice	exercice en collaboration	maitre de stage ou non	maitrise déclarée de l'EPS	consultations des recommandations
0,37	0,12	0,2	0,17	0,5	1

2) Analyse catégorielle de la conduite tenue et des résultats des EPS

2.1) EPS majoritairement anormales

L'analyse des données a fait ressortir une prépondérance de résultats d'EPS majoritairement anormaux parmi ceux ayant une durée de pratique entre 11 et 20 ans (25,0%) contre 4.2% pour les moins de 10 ans, 2.9% pour les confrères ayant entre 21 et 30 ans d'expérience, et 3.7% pour la tranche comprise entre 31 et 40 ans d'exercice, $p= 0.046$.

Les autres critères cités dans le tableau qui suit, n'étaient pas en lien avec le cas où les EPS sont majoritairement anormales. La composante motifs cités et résultat attendu a été incluse. Afin de déterminer si les caractéristiques d'une « bonne » utilisation d'une EPS avaient une influence, ces caractéristiques pourraient se définir par :

- une proportion majoritaire d'indications citées en accord avec les recommandations,
- une proportion minoritaire d'indications citées en désaccord avec les recommandations,
- ou par des résultats attendus évoqués, correcte.

Tableau 6 : valeur de p : critères socio-professionnels avec composante motifs cités et résultats attendus / EPS anormale

	genre	lieu d'exercice	FMC	exercice en collaboration	MSU	maitrise déclarée de l'EPS	consultation des recommandations	concordants >=8	discordants <=3	proche reco	hyperG-mono+/- hypoG
EPS anormale	1	0,2	0,35	1	0,43	0,23	1	1	0,48	0,68	0,68

2.2) Sollicitation d'un spécialiste

L'analyse des données montre une indépendance des différents critères socio-professionnels, des motifs cités et des résultats attendus à l'EPS sur le degré de sollicitation d'un spécialiste.

Tableau 7 : valeur de p : critères socio-professionnels avec composante motifs cités et résultats attendus / degré de sollicitation

	genre	durée d'exercice par tranche	lieu d'exercice	FMC	exercice en collaboration	MSU	maitrise déclarée de l'EPS	consultation des recommandations	concordants >=8	discordants <=3	proche reco	hyperG-mono+/- hypoG
degré de sollicitation	0,33	0,87	0,71	0,77	0,5	0,62	0,4	0,66	0,47	0,059	0,94	0,71

2.2) Avis spécialisé

Concernant la prépondérance à avoir des hémopathies malignes confirmées par un spécialiste, l'analyse catégorielle a fait ressortir que la proportion d'homme (21.8%) était statistiquement supérieure à la proportion de femme (5.5%) dans cette situation, $p=0.024$.

En revanche, les autres critères testés dans le tableau qui suit, ne montraient pas de corrélation avec ce qui pourrait être nommé une affinité à avoir des hémopathies.

Tableau 8 : valeur de p : critères socio-professionnels avec composante motifs cités et résultats attendus / avis spécialisé

	durée d'exercice par tranche	lieu d'exercice	FMC	exercice en collaboration	MSU	maitrise déclarée de l'EPS	consultation des recommandations	concordants >=8	discordants <=3	proche reco	hyperG-mono+/- hypoG	Resultat majoritaire des EPS	degré de sollicitation
Affinité hémopathie	0,51	0,62	0,73	0,38	0,77	0,14	0,73	0,85	0,5	0,75	1	1	0,76

Les critères « résultats des EPS » et le degré de sollicitation ont été testé afin de déterminer s'il y avait un lien. Ce qui n'était pas le cas.

Tableau 9 : valeur de p : critères socio-professionnels avec composante motifs cités, résultats attendus, résultat EPS, degré de sollicitation / degré de sollicitation

	genre	durée d'exercice par tranche	lieu d'exercice	FMC	exercice en collaboration	MSU	maitrise déclarée de l'EPS	consultation des recommandations	concordants >=8	discordants <=3	proche reco	hyperG-mono+/-hypoG
degré de sollicitation	0,33	0,87	0,71	0,77	0,5	0,62	0,4	0,66	0,47	0,059	0,94	0,71

DISCUSSION

I) Etude

1) Objectifs

Des travaux antérieurs portant principalement sur des résultats d'EPS ayant motivés un avis spécialisé non justifié, ont mis en avant une mauvaise utilisation de cet examen (35) (36).

Ce travail visait à une évaluation plus en amont, en s'intéressant aux habitudes de pratiques des médecins généralistes.

Il s'agissait d'une enquête de pratique via un questionnaire déclaratif sur les motifs de primo-prescription d'une EPS, et sur la conduite tenue en cas d'anomalie retrouvée, la population étudiée se focalisait sur les médecins généralistes installés.

L'objectif principal était d'évaluer l'adéquation de la pratique déclarée des médecins généralistes de Picardie, concernant les motifs de prescription d'une EPS, hors suivi, et sur la conduite tenue par rapport aux recommandations de la HAS de 2017.

Les objectifs secondaires :

- Déterminer les principaux motifs d'une primo-prescription de l'EPS par les médecins généralistes,
- Déterminer la conduite tenue en cas d'EPS normale et anormale,
- Déterminer la proportion de confirmation d'hémopathie maligne ou de GMSI. –
- Déterminer si les éléments suivants : le sexe, l'âge, le lieu, le type et la durée d'exercice, la pratique seul ou en groupe, le fait d'être maître de stage et le fait d'avoir participé à une ou des Formation(s) Médicale(s) Continue(s) (FMC) sur le thème de l'EPS, influent sur les habitudes de pratiques concernant cet examen.

2) Type de l'étude

Le but de cette étude était de déterminer l'utilisation faite de l'EPS.

Le type de l'étude consistait en une enquête de pratique.

2.1) Limites de l'étude

Nous avons fait intervenir un échantillonnage de type volontaire, non probabiliste ce qui constitue un biais de sélection et ne favorise pas la représentativité exhaustive de la population.

La méthode déclarative constitue un biais de déclaration évident car il ne s'agit pas d'une réalité scientifique objective constatée, mais donne une idée de la façon dont le praticien appréhende l'EPS.

Par souci de simplicité, il était préférable d'introduire des questions avec des réponses restreintes, d'autant que les items sur les motifs de prescription comportaient 34 propositions. L'idée était de favoriser le recrutement par l'accessibilité du questionnaire afin de pouvoir dégager des conclusions significatives.

Les questions tranchées concernant les résultats déclarés des EPS et avis spécialisés nous apparaissent comme inadaptées. Nous avons pensé lors de l'élaboration du questionnaire que le taux exprimé de médecin déclarant une majorité d'EPS anormales et une majorité d'hémopathies, pourrait être représentatif du taux général. Sur la base des résultats obtenus cette idée s'avère inexacte (nous avons un taux d'hémopathie de 14% contre 86% de GMSI, alors que des études font plutôt mention d'environ 70% de GMSI pour 30% d'hémopathie).

Cependant, ces données peuvent donner un certain aperçu de la réalité.

Pour recueillir les motifs de prescription d'une EPS des médecins, il a été choisi des questions à réponses multiples intégrant des indications propres aux recommandations avec des éléments non recommandés. Il est probable que la lecture des indications recommandées influence les réponses des médecins.

2.2) Avantages de cette étude :

- **L'échantillonnage**, réalisé par voie postale et électronique limitait les biais de sélection.
- **Le nombre relativement conséquent de participants** donne une certaine puissance à notre étude.
- **Le questionnaire** tentait de détailler au mieux les critères socio-professionnels, afin de caractériser davantage les médecins.
- **La liste des motifs de prescription était exhaustif** et intégrait des motifs discordant connue dans la littérature.

II) Population étudiée

1) Genre, durée et lieu d'exercice

La population étudiée était parfaitement bien répartie au niveau du genre. La population médicale de médecine générale recensée par l'Ordre au 1er janvier 2020 était de 56% d'hommes contre 44% de femmes(37). Sur ce plan, notre échantillon était représentatif.

Sur le critère de l'expérience, il existe une légère prépondérance pour ceux dont la durée d'exercice était comprise entre 21 et 30 ans, alors que ceux ayant 11 et 20 de pratique étaient légèrement moins représentés. L'ensemble du panel était bien réparti, avec une moyenne expérience conséquente de 22.2 ans.

Les médecins exerçant en milieu rural étaient les moins représentés à 18.2%(n=20), alors que les praticiens en milieu urbain à 37.3%(n=41) et semi urbain à 44.5%(n=49) étaient représentés de la même manière. Finalement, ce critère n'a pas montré d'influence concernant les motifs de prescription et sur les conduites tenues. En dépit de leur lieu d'exercice, les médecins ont une utilisation de l'EPS similaire.

2) Maitre de stage (MSU)

Les participants étaient majoritairement non maitres de stage (70%).

Au vu des 6 catégorisations possibles, avec pour la plupart des effectifs réduits, il a été choisi de ne prendre en compte que si les médecins étaient MSU ou non.

Sur ce critère, les différents calculs effectués n'ont pas mis en relief de corrélation avec les motifs de prescription et la conduite tenue.

Les MSU reçoivent des formations supplémentaires qui restent axées sur l'encadrement des étudiants. En restant sur cet élément, il paraît logique que l'utilisation de l'EPS soit similaire entre les médecins maitres et non maitres de stage.

Un travail de thèse portant sur l'influence de la fonction de maitre de stage sur les compétences des médecins généralistes(38), rapportait une tendance à la remise en question de leurs pratiques avec une réactualisation de leurs connaissances. De plus, il était rapporté que le seul fait d'être en contact avec des étudiants en cours de formation était source d'enrichissement. La fonction de MSU a des influences positives, mais elle ne semble pas avoir d'influence sur l'utilisation faite de l'EPS.

III) **Motifs de prescription**

1) Prescription systématique

Une telle pratique reste rare selon les déclarations, mais pas inexistante.

La question du bilan systématique ne concerne pas uniquement l'EPS, mais est plus générale. Un travail de thèse s'est penché sur cette question(39), les éléments pouvant motiver un bilan de routine sont :

- en réponse à une demande d'un patient souhaitant un « check-up »,

- crainte médico-légale en cas de refus,
- le désir de ne pas omettre une pathologie évoluant à bas bruit (expérience antérieure d'une telle situation),
- habitudes prescriptions.

On peut éventuellement supposer que les médecins femmes sont plus sensibles aux éléments énumérés plus haut.

Il y a une remise en question de cette pratique qui reste toujours présente dans le quotidien d'un médecin généraliste.

2) Motifs concordants avec les recommandations

Plus d'un praticien sur 2 ont cité plus de la moitié des indications de la HAS. Les médecins ont donc tendance à utiliser l'EPS quand le tableau l'indique, avec une nette prépondérance pour les médecins ayant consulté les recommandations.

Selon la tendance qui s'est dégagée des indications retenues par les médecins, il semblerait que les praticiens soient surtout sensibles aux signes de la LLC et du LNH (adénopathie/splénomégalie (88.2%), anomalie à l'hémogramme (77.3%).

Le myélome, loin d'être négligé, est tout de même un peu moins recherché, (hypercalcémie (72.7%), fracture pathologique (63.6%), protéinurie (55.5%).

Il semblerait que nos confrères soient moyennement sensibilisés aux signes de l'amylose (protéinurie (55.5%), IRA (41.8%), neuropathies inexplicées (48.2%).

La VS est bien connue, citée à 87 fois, mais la dissociation VS élevée avec CRP normale qui est moins connue par les médecins, citée uniquement 36 fois (32.7%). Cette dissociation est importante d'autant que les situations d'avoir une CRP élevée sont nombreuses.

Les signes cliniques et biologiques d'hépatopathie comme critères de prescription d'une EPS sont les moins connus. Or, en médecine de ville ces signes sont loin d'être rares, ils sont le plus souvent en rapport avec une consommation d'alcool, une stéatose hépatique, ou induits par un médicament. L'origine infectieuse (VHB, VHC) et carcinologique, plus rares, sont facilement suspectées. Ainsi, il paraît très probable que ces signes inspirent plutôt ces pathologies nommées plus haut.

Les infections des VAS à répétition, révélatrices d'un myélome, d'une LLC ou d'une maladie de Waldenström, sont citées moyennement (41 fois). Elles peuvent également être annonciatrices d'un DICV qui va se manifester par une hypogammaglobulinémie. Bien que les recommandations n'en fassent pas mention, il paraît pertinent d'évoquer cette pathologie car l'hypogammaglobulinémie est

typique dans un DICV, dont l'évolution, si elle n'est pas prise en charge, peut être source de morbidité.

Les douleurs osseuses, le purpura vasculaire, et les neuropathies périphériques inexplicables sont cités moyennement. Ces situations ne sont pas fréquentes en médecine de ville, hormis les neuropathies périphériques qui sont relativement présentes chez les patients diabétiques ou ayant une consommation chronique d'alcool.

3) Motifs discordants

Les médecins ont une facilité à prescrire cet examen pour des indications qui ne devraient pas les y inciter. C'est notamment le cas pour l'anorexie/amaigrissement (81.8%) et de l'asthénie (62.7%). Ces signes peuvent décrire une altération de l'état général (AEG).

Cette tendance se voit également parmi les médecins ayant consulté les recommandations de la HAS. Ceci doit très certainement venir du fait que l'AEG est un signe très commun des processus tumoraux.

Il est important de rappeler que l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement ne sont pas des éléments suffisants à la prescription d'une EPS.

En effet, l'amaigrissement peut se retrouver dans beaucoup de pathologies différentes (40): hyperthyroïdie, diabète décompensé, hyperparathyroïdie, insuffisance surrénalienne, affections néoplasiques (notamment digestif et ORL), insuffisance pancréatique ou hépatobiliaire, maladie inflammatoire chronique intestinale, maladie de Parkinson, AVC, démence Alzheimer, tuberculose, VIH, insuffisance cardiaque, consommation d'alcool chronique, polymédication, cause psychologique (dépression, anorexie mentale).

Les causes d'anorexie et d'amaigrissement sont multiples si bien qu'on risque de constater une anomalie à l'EPS non contributive sur le plan diagnostique. De plus, ces anomalies peuvent poser des problèmes au niveau de l'interprétation.

Dans ce genre de situation, il serait plus intéressant de faire un bilan de première intention comprenant Hémogramme VS, CRP, Natrémie, kaliémie, calcémie, phosphorémie Albumine Créatinine Transaminases, gamma-GT, TSH, Glycémie.

Dans le cas précis de l'asthénie, la situation peut être biaisée, ce n'est pas un signe objectif, il est donc difficile à mesurer. Comme l'anorexie et l'amaigrissement, les origines de ce trouble sont très nombreuses (41) (42): la plupart des pathologies infectieuses, endocriniennes, inflammatoires, néoplasique (incluant bien des hémopathies), les maladies neurologiques (comme la SEP ou la

myasthénie). Là aussi, il y a un risque de constater une anomalie non contributive, et posant des problèmes de la prise en charge.

Il est important de rappeler que la CRP, citée 59 fois (53.6%), ne devrait pas motiver une EPS. En effet, sa présence manifeste une inflammation, dans cette situation une altération du tracé de l'EPS est prévisible (augmentation possible des fractions α_1 et α_2 -globulines +/- β_2). Et pour rappel, une élévation importante de la CRP peut simuler un aspect de pic en début de zone γ , en revanche sa prescription conjointe avec une EPS peut être intéressante pour écarter son implication si ce cas de figure se présentait.

L'hypoprotidémie qui a été citée 51 fois (46,4%), n'a pas sa place comme indication à une EPS. Dans l'absolu, l'EPS pourrait guider sur quelques origines possibles :

- Hypoalbuminémie avec une hypergammaglobulinémie polyclonale serait en faveur d'une cirrhose,
- Hypoalbuminémie avec élévation des α_2 serait en faveur d'un syndrome néphrotique,

Cela étant, la pertinence d'une telle démarche est discutable. La clinique devrait nous orienter sur une pathologie particulière (cirrhose : ATCD contexte clinique, hépatomégalie, syndrome néphrotique : œdèmes des membres inférieurs bilatéraux mous, déclives, avec protéinurie(43). De plus, l'EPS ne permet pas de quantifier précisément l'ampleur de ces troubles, d'autres examens seraient plus pertinents. D'ailleurs, les étiologies d'une hypoprotidémie ne se résument pas à ces 2 pathologies.

Les sueurs nocturnes citées 49 fois (44.5%), à l'instar de l'asthénie et de l'anorexie/amaigrissement, sont peu spécifiques et ne devraient pas être suffisantes à une EPS pour les mêmes raisons.

Les autres propositions discordantes sont citées de manière très minoritaire (atteinte neurologique centrale à 13.6%, dyspnée à 8.2%, infections urinaires à répétition à 7.3%, anomalie clinique non nécessaire à 7.3%, hématurie macroscopique à 5.5%, hyperuricémie à 5.5%, anomalie biologique non nécessaire à 4.5%, goutte à répétition à 3.6%, PSA élevée à 3.6%, trouble digestif à 2.7%, anomalie du bilan thyroïdien à 0.9%, 1 cas d'intolérance alimentaire, 1 cas d'IRC). Ainsi, pour la grande majorité des médecins il est clair que ces motifs ne justifient pas, à juste titre, une EPS.

4) Résultats attendus d'une EPS

L'hypergammaglobulinémie monoclonale a été citée par la grande majorité à 74.5%(n=82) des praticiens, et semble faire consensus.

Ce résultat est suivi par l'hypogammaglobulinémie qui a été citée 42 fois (38.2%), donc sans atteindre la majorité. Ce qui nous laisse penser que cette anomalie et ses étiologies n'étaient pas bien connues par notre panel.

Finalement, seulement 22.5%(n=27) des généralistes étaient en accord avec la littérature si on retient l'hypergammaglobulinémie monoclonale et l'hypogammaglobulinémie comme anomalies à rechercher.

Il apparaît que les médecins reconnaissaient l'intérêt principal d'une EPS, tout en négligeant légèrement l'hypogammaglobulinémie. Cependant, le taux de praticiens ayant parfaitement défini ces 2 cibles, était plus restreint.

L'hypergammaglobulinémie polyclonale a été citée 37 fois (33.6%), l'absence d'attente particulière 31 fois (28.2%), la dysalbuminémie 20 fois (18.2%), l'anomalie des alpha 1 et/ou 2 globulines 16 fois (14.5%) et l'anomalie des beta 1 et/ou 2 globulines 9 fois (8.2%).

Cela montrait une certaine tendance au mésusage de l'EPS.

5) Facteurs influençant l'utilisation de l'EPS

5.1) Consultation des recommandations

La consultation des recommandations de la HAS, a une incidence positive sur la prescription des EPS. En effet 90.9% des médecins ayant consulté les recommandations ont cité au moins 8 motifs concordants avec la HAS, contre 46.6% pour la portion ne les ayant pas lus, $p = 0,00018$. La consultation des recommandations montre une tendance nette à citer plus de la moitié des indications recommandés

Cependant, les médecins ont toujours tendance à être incités à faire une EPS pour des motifs discordants.

De plus, les recommandations ne semblent pas inciter les praticiens à restreindre leur recherche à une gammopathie monoclonale ou une hypogammaglobulinémie.

Le rapport complet de la HAS fait 39 pages au total. Il inclut notamment un préambule, des données générales, la liste des indications pour une EPS, et la conduite à tenir en fonction des résultats de cet examen.

Les médecins généralistes ont une mission très large (prévention, dépistage, suivi de maladies chroniques, prise en charge de décompensation...) pour un temps limité. Leur priorité est de se

concentrer sur les informations jugées les plus importantes, le risque étant d'omettre des informations pertinentes.

Concrètement, ce rapport, bien qu'intéressant, paraît peu pratique dans la transmission d'informations importantes. C'est pourquoi il existe une fiche mémo(44).

Cette fiche ne fait que 2 pages et synthétise les informations pertinentes du rapport. Elle est plus accessible, mais elle ne précise pas suffisamment les points d'intérêts de cet examen (les hémopathies visibles par un pic monoclonal ou pour dans certains cas par une hypogammaglobulinémie).

Si le rapport total précise bien qu'une EPS est injustifiée chez un patient asymptomatique, la fiche mémo ne le mentionne pas. De plus, le rapport et la fiche n'appuient pas suffisamment sur les critères de non-indications.

5.2) FMC

Les médecins ayant participé à une FMC dont le thème est l'EPS, avaient une légère tendance à user d'EPS dans un bilan systématique (22.7% contre 6.9% $p=0.043$).

Le fait de participer à une FMC ne semble pas avoir d'incidence sur les motifs déclarés de prescriptions. En revanche ces FMC arrivent à faire passer le message de l'intérêt principal d'une EPS, c'est-à-dire à rechercher une gammapathie monoclonale et une hypogammaglobulinémie. A la question « que recherchez-vous ? » il a y une proportion significative de praticiens ciblant ces résultats (45.5% contre 19.5% pour ceux n'ayant pas participé à une FMC, $p=0.012$).

Ces FMC doivent se focaliser sur les hémopathies et leurs caractéristiques visibles sur une EPS, sans préciser leurs signes cliniques et biologiques de manifestation.

Il est possible que ces médecins sensibilisés aux hémopathies malignes sans réellement savoir quand les évoquer cliniquement ou biologiquement, viseraient la prudence en faisant des EPS de manière systématique.

Les FMC, bien qu'intéressantes sur l'actualisation des connaissances, ne semblent pas adaptées à une pratique ambulatoire.

5.3) Entre 11 et 20 ans d'exercice

Les confrères ayant participé à une FMC ou ayant entre 11 et 20 années d'exercice, ont une prépondérance à déclarer les bonnes anomalies à rechercher à l'EPS.

Concernant les médecins qui avaient entre 11 et 20 ans d'expérience, seul 12.5%(n=2) avaient participé à une FMC. Ainsi, cette influence, chez ces médecins, était indépendante d'une éventuelle participation à une FMC.

Ces praticiens étaient en équilibre entre expérience pratique, plus de 10 ans, et leurs connaissances théoriques issues de la faculté de médecine, n'excédant pas 20 ans. L'EPS est une technique connue depuis de nombreuses années.

Il semblerait que leurs connaissances théoriques non obsolètes, se soient affinées avec l'expérience.

5.4) Cas des médecins ayant déclaré maîtriser l'EPS

La majorité des médecins interrogés, environ 71%, admettent un manque de connaissances par rapport à cet examen.

Concernant la portion évoquant une maîtrise, d'un certain point de vue, cette déclaration apparaît justifiée. Nous avons constaté que 75% de cette portion citait des indications justes avec une différence significative par rapport au reste de la population étudiée (46.8%, $p=0.0069$). En revanche, ils retenaient autant les motifs ne justifiant pas une EPS que le reste du panel. Il en est de même pour les résultats corrects à attendre d'une EPS.

Il semblerait qu'il y ait une mauvaise appréciation de la complexité de l'EPS pour quelques médecins. S'ils savent quand l'utiliser, avec tout de même une tendance à la prescription hors recommandations, ils semblent ignorer les cibles à rechercher. Ce point de vue est conforté par le fait qu'à l'instar de leurs autres confrères, la majorité des avis spécialisés demandés concluait à une GMSI et qu'ils requéraient un avis spécialisé tout aussi facilement.

5.5) Sources discordantes

Des sources font mention d'indications d'une EPS qui peuvent être à l'origine d'un mésusage de cet examen.

Dans La Revue du Praticien, l'article « Asthenie : conduite à tenir », fait mention l'EPS en deuxième ligne du bilan biologique (42).

Un document produit par la société SEBIA, fait mention d'une liste d'indication pour une EPS(45) :

- Altération de l'état général,
- Syndrome inflammatoire (zones $\alpha 1$ et $\alpha 2$),
- Une carence martiale (zones β),
- Une hémolyse intra-vasculaire (zone $\alpha 2$),
- Cirrhose (zones $\beta \gamma$),
- Maladie infectieuse, auto-immune ou de système (zones $\alpha 1, \alpha 2, \beta$ et surtout γ),
- Un déficit congénital ou acquis des immunoglobulines ou autres protéines (albumine, $\alpha 1$ antitrypsine et gammaglobulines notamment),

- Evaluer le retentissement d'une pathologie connue, voire d'en assurer le suivi : atteinte hépatique, atteinte rénale (dont un syndrome néphrotique), digestives.

Ce document avance que cet examen permet le dépistage des GMSI, ce qui est contre indiqué par les indications.

Dans le Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, l'Item 126 : Immunoglobuline monoclonale, il y est fait mention qu'une suspicion d'un syndrome inflammatoire et éventuellement une cirrhose peuvent être des indications à un EPS (16).

L'EPS peut effectivement apporter des informations pour les indications citées. Mais avec la difficulté d'interprétation, il serait judicieux de limiter son utilisation.

Il est difficile de déterminer l'impact de ces publications sur la prescription des médecins généralistes. Cependant ces publications sont facilement consultables, et ce ne sont que quelques exemples.

IV) Résultats et conduite tenue

1) Résultats majoritaires déclarés

Dans la grande majorité des cas, 92.7% (n=102), les EPS étaient énoncées comme majoritairement normales.

Les médecins entre 11 et 20 ans d'exercice déclaraient une certaine prépondérance à avoir des EPS anormales en plus de citer justement les cibles à rechercher par une EPS.

Cet élément par sa tournure, ne permet pas une représentation au plus juste de la réalité. Cependant, elle permet une certaine appréciation de l'état des choses. En l'occurrence, dans notre étude, la grande majorité des EPS revenait normale. Cela est en accord avec un travail antérieur(36), dans lequel est évoqué un taux de 62% d'EPS normale sur un échantillon de 295 EPS.

Ces résultats, à la fois antérieurs et provenant de notre étude, plaident pour une mauvaise indication de l'examen.

Ce qui apparaît comme discordant est cette prédominance à avoir des EPS normales évoquée presque unanimement par les médecins, même pour ceux se rapprochant des recommandations. Une explication possible serait en lien avec les motifs non indiqués par les recommandations, notamment l'asthénie et la perte d'appétit/amaigrissement qui sont très fréquentes en médecine de ville. Ainsi, même si les praticiens énoncent des indications correctes ils peuvent être amenés à faire

plus souvent des EPS injustifiées, revenant normales, du fait de la fréquence importante de ces symptômes.

2) En cas d'EPS normale et persistance du tableau

47 médecins ont déclaré refaire un contrôle de l'EPS à distance. Parmi ces médecins 57.4%(n=27) a évoqué un contrôle à 3mois, 34%(n=16) à 6 mois et 8.5%(n=4) à 1 an.

Devant cette situation les avis sont mitigés, presque la moitié refait un contrôle, généralement à 3mois, ou sinon à 6 mois. L'autre moitié ne voit pas l'intérêt de reconstrôler l'EPS.

3) Demande d'Avis spécialisé

2.1) Précisions des conduites à tenir (CAT) en fonction des résultats possibles à l'EPS

2.1.1) CAT en cas d'Hypogammaglobulinémie

Selon l'étiologie, les cas d'hypogammaglobulinémie ne nécessitent pas systématiquement un avis. Cependant, des examens complémentaires sont nécessaires.

Devant des œdèmes associées à une hypoalbuminémie, l'hypogammaglobulinémie est la conséquence d'une perte protéique (rénale, digestive ou cutanée)(46). Si le taux d'albumine reste normal, la cause peut être iatrogène (chimiothérapie, immunosuppresseur...).

Des adénopathies superficielles et une hépatosplénomégalie, surtout si elles sont associées à une anomalie de l'hémogramme, un syndrome inflammatoire et une élévation des LDH, doivent faire évoquer une pathologie lymphomateuse. Les explorations comporteront un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une biopsie ostéo-médullaire.

Tandis que des douleurs osseuses, d'autant si elles sont associées à une insuffisance rénale, une hypercalcémie ou à des lésions osseuses sans contexte traumatique à l'imagerie, feront évoquer un myélome à chaînes légères. Dans ce cas, un dosage pondéral des immunoglobulines est indispensable.

Les causes primitives d'hypogammaglobulinémies sont beaucoup plus rares. On distingue :

- les rarissimes déficits complets de l'immunité humorale plus ou moins combinés à une atteinte de l'immunité cellulaire responsables d'accidents infectieux graves dans la petite enfance,

- les déficits en gammaglobulines d'apparition plus tardive, les DICV, se manifestent par des infections à répétition. Elles majorent l'incidence de néoplasies (carcinomes gastriques et lymphomes) et de maladie inflammatoire (par exemple : thrombopénie auto-immune, anémie hémolytique, lupus érythémateux disséminé...). Le diagnostic repose sur le dosage des différents isotopes d'immunoglobulines voire de certaines sous-classes.

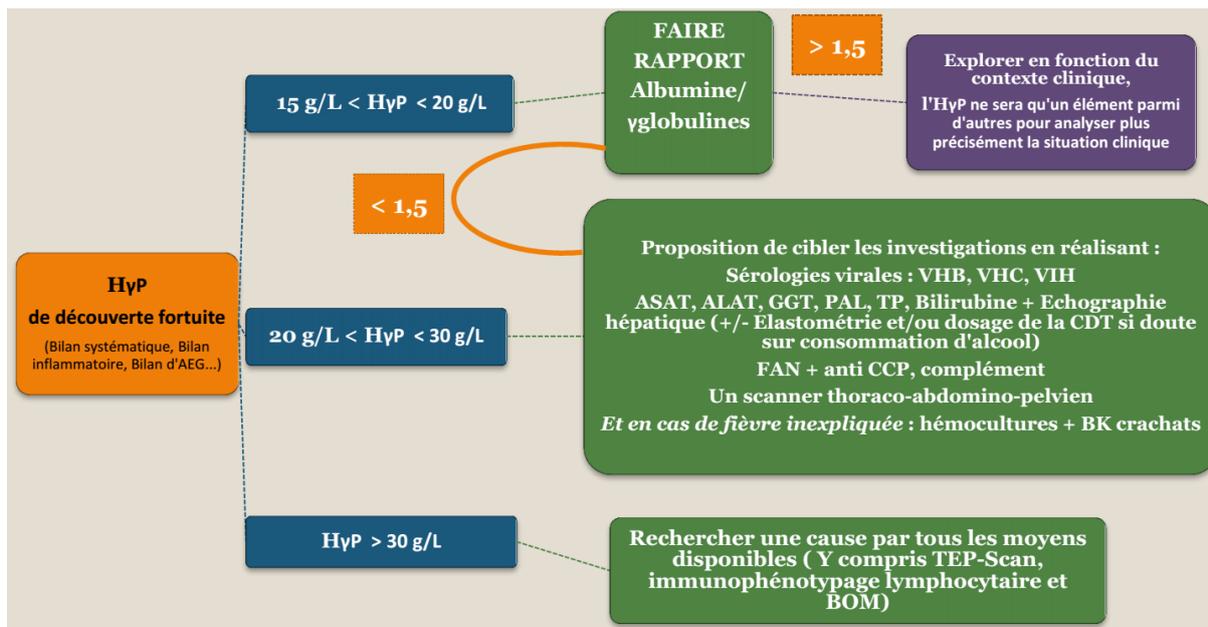
La découverte d'une hypogammaglobulinémie est une situation peu fréquente. La démarche diagnostique doit être orientée par le tableau clinique et paraclinique. Par les causes possibles, le diagnostic étiologique peut nécessiter une prise en charge spécialisée.

2.1.2) CAT devant une hypergammaglobulinémie polyclonale

L'hypergammaglobulinémie polyclonale peut être une situation assez complexe. Elle est le plus souvent en lien avec une hépatopathie chronique, une infection ou une maladie inflammatoire, donc à nombreuses pathologies d'expression différente.

D'un point de vue pratique, le tableau devrait pouvoir orienter vers une pathologie particulière. Dans ce cas l'EPS est peu pertinent et d'autres examens devraient avoir plus de sens (sérologie, marqueur inflammatoire, bilan hépatique...). Dans le cas d'une découverte fortuite sans contexte évocateur, il est proposé un algorithme indiquant une prise en charge diagnostique(47) :

Figure 18 : proposition d'un algorithme décisionnel devant une hypergammaglobulinémie polyclonale



Au vu de la complexité que peut engendrer une telle situation, il serait préférable de ne pas y être confronté.

Un avis spécialisé ne paraît pas indispensable pour la démarche diagnostique. Evidemment selon l'étiologie mise en évidence, une prise en charge spécialisée peut s'avérer nécessaire.

2.1.3) CAT devant une hypergammaglobulinémie monoclonale

Pour rappel, la nature du pic est révélé par le typage qui est fait directement par le laboratoire en cas de suspicion de gammopathie monoclonale. La présence d'une IgG ou A monoclonale doit faire rechercher en priorité un myélome. La présence d'une IgM monoclonale doit faire priorisé la recherche une maladie de Waldenström(10).

Il est également nécessaire de distinguer une GMSI d'une hémopathie maligne. La GMSI est un diagnostic d'élimination. Ainsi en première intention, il est recommandé

- au niveau biologique :
 - un hémogramme
 - une créatininémie
 - une calcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie) si IgG ou IgA
 - LDH si IgM
- au niveau radiologique:
 - des radiographies osseuses systématiques en cas d'IgG et d'IgA
 - une échographie abdomino-pelvienne à la recherche d'adénopathies profondes ou d'un syndrome tumoral en cas d'IgM monoclonale

Un avis complémentaire est recommandé en cas :

- de présence de symptômes ou de signes évocateurs d'un myélome (douleurs osseuses fractures pathologiques, anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie), d'une prolifération lymphoplasmocytaire (adéno-splénomégalie, cytopénie ou d'une amylose AL (notamment, protéinurie, neuropathie périphérique)
- d'absence de symptômes mais présence :
 - de résultats d'examens anormaux (par exemple : anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, lésions ostéolytiques ou ostéoporose fracturaire à l'imagerie),
 - d'une immunoglobuline monoclonale :
 - de type IgG > 15 g/L
 - de type IgA ou IgM > 10 g/L (23, 28)
 - de type IgD ou IgE quelle qu'en soit la concentration

Pour les patients de moins de 60 ans la situation est mitigée, pour certains auteurs un avis doit être systématique, tandis que pour d'autre ce n'est pas le cas. A noter que sur la fiche memo de la HAS, il est stipulé que l'âge de moins de 60 ans est un critère pour adresser à un spécialiste.

En cas d'absence d'éléments motivant un avis complémentaire, une surveillance régulière et prolongée, compte tenu du risque évolutif en une pathologie maligne avec le temps (1 % par an), est

nécessaire. Cette surveillance est semestrielle puis annuelle. Elle est clinique (état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral) et biologique (hémogramme, calcémie (si IgG ou IgA), LDH (si IgM), créatininémie, EPS).

La répétition du typage est inutile. Le composant monoclonal est suivi sur l'EPS dans le même laboratoire avec la même technique et les mêmes modalités d'estimation initiale du pic. La survenue de symptômes suspects, de modifications évocatrices des examens de première ligne (hémogramme, calcémie corrigée, créatininémie), une augmentation confirmée d'au moins 25 % de l'immunoglobuline monoclonale, justifient l'avis d'un hématologue.

2.1.4) Cas des dysalbuminémies, et des anomalies des α et β globulines

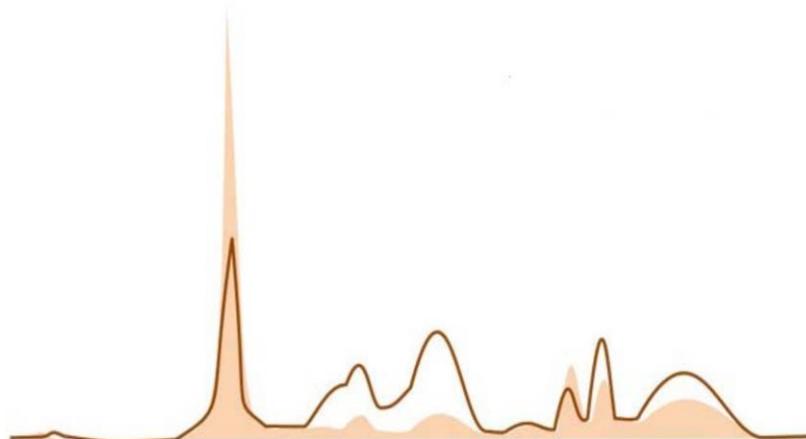
Ces groupes protéiques ont en commun que les pathologies qui les influencent sont surtout des inflammations, des carences, des maladies génétiques.

De plus, des situations pathologiques peuvent avoir une expression sur l'EPS intéressant plusieurs groupes de protéines. Par exemple un syndrome néphrotique va s'exprimer par une baisse de l'albumine et une augmentation des alpha 2 globuline.

On peut citer :

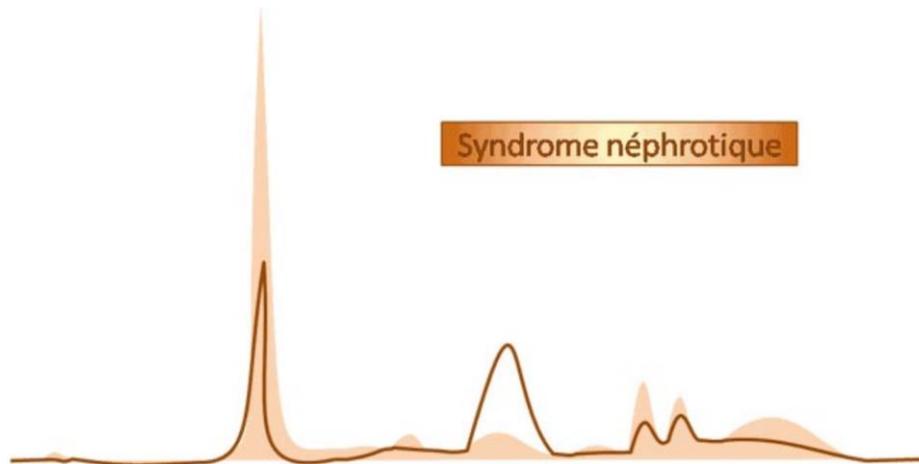
- inflammation aiguë ou chronique : diminution de l'albuminémie, augmentation des α_1 et α_2 (15)

Figure 19 : inflammation



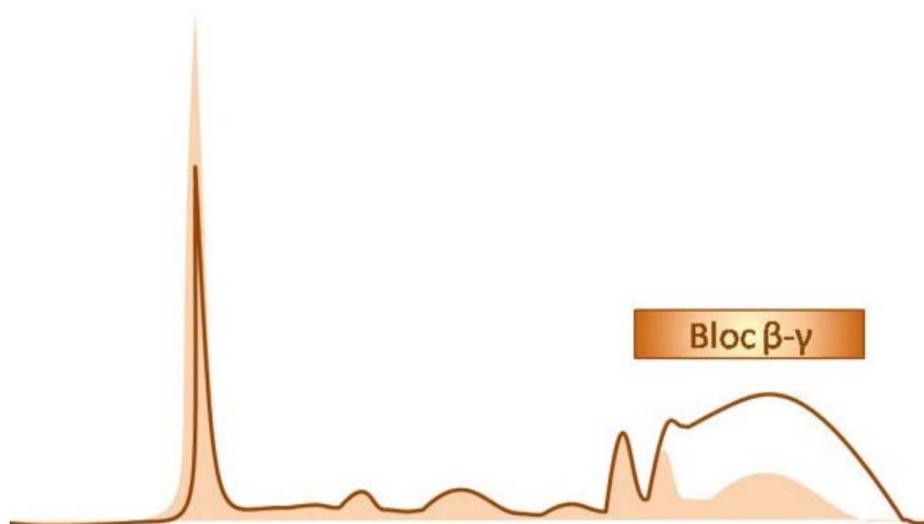
- syndrome néphrotique : diminution de l'albumine, augmentation des $\alpha 2$ globulines et diminution des gamma-globulines

Figure 20 : syndrome néphrotique



- insuffisance hépatique : au début de l'insuffisance : fusion puis bloc bêta-gamma. En cas d'évolution vers une cirrhose, s'ajoute une diminution de l'albumine.

Figure 21 : insuffisance hépatique



- diminution de l'albuminémie : états de dénutrition sévère
- augmentation des beta globulines : augmentation de la transferrine dans des anémies ferriprives
- diminution importante des $\alpha 1$ globulines: déficit génétique en $\alpha 1$ -antitrypsine (cas de certains emphysèmes pulmonaires).

Ce ne sont que quelques exemples de situations possibles, avec une spécificité discutable. Ces pathologies en soi ne nécessitent pas forcément d'avis spécialisé. La distinction de ces différentes pathologies au travers de l'EPS n'est pas à la portée de tous. C'est ce manque de compétence dans l'interprétation qui pourrait motiver l'avis d'un spécialiste.

2.2) Médecins sollicitant un spécialiste de façon minoritaire

Une faible portion semblait être mesurée quant à la demande d'avis spécialisé devant une EPS anormale. Cette partie de la population, quand elle ne sollicitait pas un spécialiste, avait tendance à reconstrôler l'EPS au bout de 6 mois.

Ces EPS anormales non envoyées vers un spécialiste étaient en premier lieu des hypogammaglobulinémies pour 69.0%(n=20), suivies des hypergammaglobulinémies polyclonales pour 58.6% (n=17), et des hypergammaglobulinémies monoclonales pour 51.7%(n=15). Devant ces chiffres supérieurs à 50%, nous pouvons constater un certain consensus.

Sur ces éléments, nous pouvons suggérer une certaine critique des résultats des EPS qu'ils obtenaient. Cependant aucun critère socio-professionnel ne caractérisait ce groupe. S'ils montraient un certain de degré de mesure concernant la sollicitation d'un avis, ils n'étaient pas plus orientés sur les indications d'une EPS.

Pour ces mêmes médecins, les anomalies des alpha et/ou des beta globulines et les dysalbuminémies ont été citées par 31%(n=8) et 28%(n=7) comme anomalies pouvant ne pas nécessiter d'avis complémentaire. Ainsi, pour ces praticiens, ces anomalies en question auraient tendance à justifier un avis spécialisé.

Concernant les cas d'hypogammaglobulinémie, il est important de préciser, que ces situations nécessitent un bilan avec au moins un dosage pondéral des Ig pour ne pas omettre un myélome à chaîne légère. A ce stade, il est difficile d'évaluer si ces médecins tiennent compte de ces détails, puisque notre travail est centré sur l'utilisation de l'EPS.

Ne pas requérir un avis spécialisé sur la base seule d'une présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale à l'EPS est justifié. En fonction de ce qu'il ressort du bilan diagnostique, il peut être nécessaire d'orienter le patient vers une prise en charge spécialisée.

Une hypergammaglobulinémie monoclonale peut ne pas nécessiter un avis spécialisé. Etant donné que ces médecins ne sollicitent pas systématiquement un avis devant ce résultat, cela amène à penser à une connaissance, de leur part, du caractère potentiellement bénin de ce cas.

Bien qu'ils reconstrôlaient l'EPS au vu des recommandations, à la question « quand reconstrôlez-vous l'EPS ? », la réponse que nous aurions dû avoir est « 3 mois », n'a été mentionnée que par 10.3% de ces praticiens.

Pour les autres anomalies à l'EPS, le fait qu'ils sollicitent un avis plus facilement, malgré une tendance à prendre en charge par eux mêmes, montre la difficulté d'interprétations de ces dernières.

2.3) Médecins sollicitant un spécialiste de façon majoritaire

Les médecins qui demandaient généralement un avis étaient les plus nombreux, à 52.7% (n=58). Les quelques EPS qu'ils n'envoyaient pas chez le spécialiste, étaient recontrôlés au bout de 6 mois dans la majorité des cas. Ces EPS non envoyées correspondaient à toutes les anomalies possibles d'une EPS, équitablement réparties, sans majorité.

Pour rappel :

- Hypergammaglobulinémie monoclonale : 26 (46.4%),
- Hypogammaglobulinémie : 25 (44.6%),
- Anomalie des alpha et/ou des beta globulines : 25 (44.6%),
- Hypergammaglobulinémie polyclonale : 19 (33.9%),
- Dysalbuminémie : 19(33.9%),
- Autre : 5 (8.9%) (3 « sans précision », 1 « dépend du contexte », 1 « asymptotique avec anomalie modérée »)

Ces chiffres, en plus du caractère quasi-systématique d'une demande d'avis, confortent l'idée d'une interprétation et d'une compréhension mitigée de l'EPS par les praticiens de ce groupe.

2.4) Médecins sollicitant systématiquement un spécialiste

Pour ces 22 praticiens qui demandaient systématiquement un avis, il paraît évident qu'ils n'interprétaient pas leurs EPS anormales.

2.5) Conclusions des avis spécialisés

Quinze participants ont affirmé que les spécialistes sollicités ont majoritairement confirmé une hémopathie maligne, contre 93 qui ont rapporté une tendance à une GMSI et 2 n'ont rien mentionné.

Parmi ces 15 médecins, 4 avaient déclaré adresser systématiquement à un spécialiste en cas d'EPS anormale et 7 de façon majoritaire. Il est très étonnant que pour ces médecins, la plupart voire la majorité de leurs EPS anormales soit des cas d'hémopathies malignes, au vu de la répartition des affections, après découverte d'un pic monoclonal (GMSI entre 60 et 75%, hémopathie maligne pour le reste) (31)(32).

La proportion d'hommes (21.8%) statistiquement supérieure à la proportion de femme (5.5%) $p=0.024$ à avoir majoritairement des hémopathies confirmées par un spécialiste, est à remettre en cause.

Rappelons que nous ne pouvons pas projeter le taux d'hémopathie majoritairement déclaré comme taux représentatif d'hémopathie confirmé par un spécialiste d'un point de vue général. En revanche, ces chiffres nous apportent l'information que pour une grande partie des médecins, la majorité de leurs gammopathies étaient de nature bénigne.

Ces GMSI, par définition, auraient pu se passer d'une consultation chez le spécialiste. Un tel taux de GMSI après avis spécialisé ne peut s'expliquer que par une interprétation limitée de l'EPS pour la majorité des médecins.

Soulignons qu'il est probable qu'une partie des médecins ont su voir le caractère bénin du pic monoclonal, mais ont préféré avoir confirmation.

V) Travaux antérieurs

1) Thèse portant sur 295 électrophorèses

En 2018, Marie Minville avait compilé les résultats et motifs de prescriptions de 295 EPS(36). Les signes motivant l'examen les plus cités étaient : l'asthénie, l'amaigrissement, les douleurs articulaires et le syndrome inflammatoire.

Il a été découvert sur l'ensemble des 295 EPS, 9 gammopathies monoclonales (dont les diagnostics retenus ne sont pas précisés), et 24 hypogammaglobulinémies décrites comme non sévère mais sans précision.

L'efficacité paraît plutôt basse, notamment pour la découverte des gammopathies monoclonales. Cette faible efficacité pourrait être mise sous le compte des motifs de prescription.

De plus, ce travail conforte notre supposition que les symptômes d'asthénies, et d'anorexie/amaigrissements, étant fréquents, ils sont à l'origine de la plupart des EPS.

2) Thèse portant sur 67 patients adressés pour avis spécialisé

En 2017, Margaux LEMONNIER a étudié le cas de 67 patients qui ont été vus en consultation de médecine polyvalente(35).

Dix-neuf dossiers répondaient aux indications de prescription de l'EPS selon les critères rappelés par la HAS. Alors que 18 dossiers n'y répondaient pas.

Il a été constaté qu'une hémopathie maligne est majoritairement diagnostiquée dans le groupe où l'électrophorèse était indiquée, avec 63,2% de diagnostic contre 22,2% dans le groupe où elle ne l'était pas, avec une différence significative.

Ajoutons à cela que dans le groupe où l'EPS était indiquée selon les critères de la HAS, 36,8% de GMSI étaient diagnostiquées, contre 77,8% dans l'autre groupe, avec mise en évidence d'une différence significative pour un risque α de 5%.

Cette étude met en avant que le suivi des recommandations permet de mieux diagnostiquer des hémopathies malignes en évitant la découverte inutile de GMSI.

CONCLUSION

L'électrophorèse des protéines sérique, est un examen complexe. Les nombreuses protéines qu'elle fait intervenir, il existe de nombreuses situations, plus ou moins pathologiques qui peuvent se manifester au travers de cet examen.

Cette complexité et surtout un manque de cadrage clair est à l'origine de prescriptions inutiles posant des difficultés au niveau de la prise en charge chez le médecin généraliste.

Des recommandations ont été établies afin de mieux orienter la prescription des EPS, et d'aider à son interprétation.

Si les médecins semblent bien désigner les motifs justifiant une EPS, ils ont toujours tendance à être incités à faire cet examen quand la situation ne l'indique pas. C'est notamment le cas de patients présentant une asthénie et/ou une anorexie/amaigrissement.

Bien que la consultation des recommandations montre une meilleure assimilation des indications qui doivent motiver une EPS, elle ne semble pas restreindre son utilisation à ces indications. La HAS n'explique pas clairement les critères de non-indications.

Les FMC semblent évoquer les hémopathies malignes et leurs manifestations à l'EPS, mais elles ne semblent pas expliciter les signes cliniques et biologiques de ces pathologies indiquant au médecin généraliste quand utiliser une EPS.

La grande majorité des EPS prescrites reviennent normales, ce qui est en concordance avec des travaux antérieurs confortant l'idée d'une mauvaise assimilation des éléments justifiant cet examen.

Les praticiens sollicitent facilement un avis spécialisé. De plus, ces avis confirment en majorité une GMSI, qui par définition est asymptomatique et bénigne. En théorie, la GMSI ne devrait pas être trouvée, si on respecte strictement les recommandations, et sa découverte ne devrait pas entraîner un avis spécialisé, si on suit le guide d'interprétation de la HAS.

Mais il faut reconnaître qu'en médecine il n'est pas rare que la réalité ne rejoigne pas la théorie. Il est également possible que pour une partie des médecins, l'utilisation et l'interprétation de l'EPS soit bonne, qu'ils reconnaissent bien les GMSI mais qu'ils souhaitent une confirmation du caractère bénin de cette pathologie.

Pour nuancer, trouver une GMSI n'est pas une erreur en soit. D'un certain point de vue, sa découverte va permettre un suivi rapproché et de prendre en charge au plus tôt une forme évoluée. En revanche, sa découverte peut être source de doute et d'anxiété pour le patient concerné.

La difficulté de reconnaître une GMSI qui nécessite une surveillance simple, d'une hémopathie qui est du ressort du spécialiste, par le médecin généraliste devant un pic monoclonal, est reconnu. Notre étude met en avant une difficulté d'interprétation des EPS de manière générale.

Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence un profil de praticiens « idéal » capable de découvrir efficacement des hémopathies malignes. Par conséquent, nous n'avons pas réussi à déterminer les modalités permettant une telle compétence.

Une EPS normale est rassurante pour le patient et le médecin. Un résultat anormal, selon la capacité d'interprétation du prescripteur peut créer des difficultés dans la démarche diagnostique et inquiéter le patient inutilement. Il paraît plutôt pertinent de restreindre son utilisation.

Des travaux antérieurs ont montré que le respect des recommandations permet la découverte d'hémopathies de façon plus importante, tout en limitant la mise en évidence de GMSI.

Au-delà de prescrire une EPS pour les bonnes indications ce qui semble être plutôt le cas pour les médecins, il apparaît important de ne pas les prescrire hors des recommandations.

Il serait pertinent de clarifier les recommandations en explicitant les éléments n'indiquant pas une EPS, en précisant pourquoi afin d'améliorer l'adhésion des médecins à ces recommandations.

Il pourrait être intéressant de faire une étude prospective visant à comparer l'assimilation après lecture, des recommandations de la HAS telles qu'elles sont, avec une liste reprenant les indications de la HAS précisant les critères de non-indications.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Techniques électrophorétiques [Internet] Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/electrophorese/E1.html>
2. Magniez M. L'électrophorèse [Internet]. biotechnologie. . Disponible sur: <http://www.technobio.fr/article-21737522.html>
3. Guyard A, Graeve JD, Perard A, Pham B-N. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Electrophorèse des protéines. ANSM. 2013;
4. Principes et pratique de l'électrophorèse sur gel d'agarose [Internet]. Disponible sur: <https://www.edvotek.com/site/pdf/101fr.pdf>
5. Electrophorèse de protéines sur gel supporté : protocole général [Internet]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/ATP/bioch2.htm>
6. ELECTROPHORESE DES PROTEINES [Internet]. EPP du 78. Disponible sur: <http://eppdu78.unblog.fr/2011/03/01/electrophorese-des-protéines/>
7. Carrer DL, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. 2005;6.
8. Frederique G. Techniques electrophorétiques. :29.
9. Cho SY. Interpretation and Clinical Significance of Small Monoclonal Peaks in Capillary Electrophoresis. 2013;43(3):4.
10. Muriel D. Haute Autorité de santé, Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale. 2017 p. 39.
11. Gammopathies monoclonales : électrophorèse, immunofixation, immunosoustraction [Internet]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/immu/im_el_gmo.html
12. Karfo R, Kabré E, Safir N, Bouabdellah M, Benchekroun L, Sakandé J, et al. Interprétation délicate de l'immunofixation des protéines sériques. Pan Afr Med J. 14 juin 2018;30:130.
13. CAPILLARYS IMMUNOTYPING ref12100 Sebia [Internet]. Disponible sur: https://extranet.sebia.com/sites/site/files/pdfs/12100_fr.pdf
14. Immunotypage: technique de confirmation et identification des immunoglobulines monoclonales en milieu capillaire - PDF Free Download [Internet]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/68003530-Immunotypage-technique-de-confirmation-et-identification-des-immunoglobulines-monoclonales-en-milieu-capillaire.html>
15. Thomas DC. Interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques. :33.
16. Cofer CF des E en R. Item 126 : Immunoglobuline monoclonale. :8.
17. K. Bach-Ngohou S. Schmitt D. Le Carrer Les Dysalbuminemies [Internet]. Disponible sur: <http://medicalux.fr/www/nicbook/Biblio/Dysalbuminemies.pdf>

18. Bencheqroun DS. Electrophorèse des protéines sériques. :34.
19. Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac JP, Électrophorèse des protéines sériques [Internet]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0213F.pdf>
20. HAPTOGLOBINE.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HAPTOGLOBINE.pdf>
21. CERULEOPLASMINE.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/CERULEOPLASMINE.pdf>
22. IMMUNOGLOBULINES_GAM.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/IMMUNOGLOBULINES_GAM.pdf
23. presentation_Hygammaglobulinémie_-_Dr_Boutboul.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.staffs-saintcamille.fr/formations/files/ficheSynthese/presentation_Hygammaglobuline%CC%81mie_-_Dr_Boutboul.pdf
24. Framarin A, Boughrassa F, Québec (Province), Comité d'experts sur la pertinence-OPTILAB, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). Usage judicieux de 14 analyses biomédicales: outil pratique : rapport. Québec, Qc: INESSS; 2014.
25. Labruyère A, Partouche H. Elaboration et validation d'un référentiel de prescription et décision en cas de pic monoclonal. Exercer. 2011; 97:68-74.
26. Richard LeBlanc, M.D., FRCPC. Électrophorèse et immunofixation des protéines sériques: indications modernes... il ne faut pas en faire une montagne! [Internet]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/33133531-Electrophorese-et-immunofixation-des-proteines-seriques-indications-modernes-il-ne-faut-pas-en-faire-une-montagne.html>
27. ald_30_gm_myelome_vf.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf
28. ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf
29. ald_30_guide_inh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_inh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf
30. sfhamyloseprimitive.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/sfhamyloseprimitive.pdf>
31. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol. déc 2007;20(4):637-64.
32. Decaux O, Rodon P, Ruelland A, Estepa L, Leblay R, Grosbois B. Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales. Expérience d'un centre hospitalier général et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire. Rev Médecine Interne. oct 2007;28(10):670-6.
33. Patient M, Schleinitz N. Comment j'explore une hypogammaglobulinémie ? 2015;21:5.

34. Ezzaitouni F, Thiyfa Y, Tahiri M, Haddad F, Hliwa W, Bellabah A, et al. Le déficit immunitaire commun variable à révélation tardive par des manifestations digestives: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J.* 20 sept 2017;28:48.
35. Lemonnier M. Le pic monoclonal. Etude de 67 dossiers de patients adressés par leur médecin traitant à la consultation du service de médecine polyvalente du Centre hospitalier de Lourdes [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1924/>
36. Minville M. Prescription d'une électrophorèse des protéines sériques: à propos de 295 examens réalisés en laboratoire de biologie médicale de ville. 2018.
37. [cnom_atlas_demographie_medicale_2020_tome1.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1grhel2/cnom_atlas_demographie_medicale_2020_tome1.pdf) [Internet].. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1grhel2/cnom_atlas_demographie_medicale_2020_tome1.pdf
38. Bufala Maud. Maîtrise de stage et développement professionnel continu: influence de la fonction de maître de stage universitaire sur le développement des compétences d'un médecin généraliste. 2014.
39. Santucci M. Déterminants de la pratique du bilan sanguin de routine chez l'adulte sans pathologie chronique connue en médecine générale [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01441922>
40. Items 295, 42 : Conduite à tenir devant un amaigrissement. :9.
41. MASSOT Christian DW. Asthénie (186). :9.
42. [Asthénie conduite à tenir.pdf](http://mg.liens.free.fr/Divers/Asthénie.pdf) [Internet].. Disponible sur: <http://mg.liens.free.fr/Divers/Asthénie.pdf>
43. [09-nephrologie_8e-edition_chap9.pdf](http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/09-nephrologie_8e-edition_chap9.pdf) [Internet].. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/09-nephrologie_8e-edition_chap9.pdf
44. [fiche_memo_eps__v2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/fiche_memo_eps__v2.pdf) [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/fiche_memo_eps__v2.pdf
45. [EPU-Dynalab-Sebia-debut.pdf](http://www.dynalab.fr/wp-content/uploads/EPU-Dynalab-Sebia-debut.pdf) [Internet]. Disponible sur: <http://www.dynalab.fr/wp-content/uploads/EPU-Dynalab-Sebia-debut.pdf>
46. Conduite à tenir devant une hypogammaglobulinémie. :2.
47. Sorial D. Orientation devant une hypergammaglobulinémie. :36.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des figures

Figure 1 : électrophorèse sur gel en fin de procédure

Figure 2 : tracé obtenu par électrophorèse capillaire

Figure 3 : exemple d'une immunofixation mettant en évidence une IgM λ monoclonale

Figure 4 : Exemple d'une gammopathie monoclonal IgA kappa

Figure 5 : exemple d'un résultat adressé au prescripteur

Figure 6 : Tracé électrophorétique normal

Figure 7 : liste consensuelle de Labruyère et Partouche

Figure 8 : échantillonnage

Figure 9 : répartition selon la durée d'exercice

Figure 10 : répartition selon le milieu d'exercice

Figure 11 : motifs concordants avec les recommandations

Figure 12 : Motifs cités non concordant avec les recommandations

Figure 13 : Motifs cités par les médecins généralistes

Figure 14 : Motifs concordants total

Figure 15 : Motifs discordants total

Figure 16 : Résultats attendus lors de la prescription d'une EPS_

Figure 17 : parcours de soins

Figure 18 : proposition d'un algorithme décisionnel devant hypergammopathie polyclonale

Figure 19 : inflammation

Figure 20 : syndrome néphrotique

Figure 21 : insuffisance hépatique

Liste des tableaux

Tableau 1 : valeur de p en fonction des critères socio-professionnels et « concordants ≥ 8 »

Tableau 2 : valeur de p : critères socio-professionnels / « discordants ≤ 3 »

Tableau 3 : valeur de p : critères socio-professionnels / « proche reco »

Tableau 4 : valeur de p : critères socio-professionnels / « hyperG-mono+/-hypoG »

Tableau 5 : valeur de p : critères socio-professionnels / EPS systematique

Tableau 6 : valeur de p : critères socio-professionnels avec composante motifs cités / EPS anormale

Tableau 7 : valeur de p : critères socio-professionnels avec composante motifs cités et résultats attendus / degré de sollicitation

Tableau 8 : valeur de p : critères socio-professionnels avec composante motifs cités et résultats attendus / avis spécialisé

Tableau 9 : valeur de p : critères socio-professionnels avec composante motifs cités, résultats attendus, résultat EPS, degré de sollicitation / degré de sollicitation

ANNEXES

Annexe 1 : questionnaire en version papier

Bonjour, je me présente : Ben alla Redoine, interne en médecine générale à Amiens. Je réalise une thèse sous la direction du Dr HACHEMI, praticien hospitalier en médecine polyvalente au CH de Soissons, sur les motifs de prescription d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS) par les médecins généralistes installés en Picardie.

Ce travail cherche à recueillir les éléments motivant les médecins généralistes à prescrire une EPS, hors suivi, en les comparant aux recommandations de la HAS de 2017.

Ce questionnaire est anonyme, et n'a pas comme objectif de juger la pratique des médecins généralistes. Je précise que ce questionnaire est destiné aux médecins généralistes installés uniquement.

Le temps estimé nécessaire à ce questionnaire est de 5 min.

Je vous remercie par avance

Informations générales

- 1) Vous êtes : Un homme Une femme
- 2) Depuis combien de temps exercez-vous la médecine (remplacements inclus) :.....
- 3) Vous exercez en milieu : Rural Semi-rural Urbain
- 4) Avez-vous participé à des formations médicales continues (FMC) sur le thème de l'EPS :
Oui Non
- 5) Vous exercez : Seul(e) En collaboration
- 6) Etes-vous maître de stage :
Premier cycle Deuxième cycle SASPAS Non
- 7) Concernant l'EPS, pensez-vous maîtriser cet examen ?
Oui Non
- 8) Avez-vous déjà consulté les recommandations de la HAS de 2017 : « Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) »
Oui Non

Motifs de prescription

9) Avez-vous l'habitude de prescrire une EPS de manière systématique (dans un bilan annuel)

Oui

Non

10) Quel(s) élément(s) motive(nt), pour vous la prescription d'une EPS (plusieurs réponses possible)

a) Sur le plan clinique :

Troubles digestifs isolés

Infections à répétition des voies aériennes supérieures

Fracture pathologique

Signe d'atteinte neurologique centrale

Infections urinaires à répétition

Neuropathie périphérique inexplicquée

Hypertrophie de la prostate

Perte d'appétit, amaigrissement

Asthénie

Signes cliniques d'hépatopathie

Crise de goutte à répétition

Hématurie macroscopique

Purpura vasculaire

Adénopathies, splénomégalie

Sueurs nocturnes

Dyspnée

Douleur osseuse

Polyarthrite inexplicquée

Anomalie clinique non nécessaire

Autre :

.....

.....

b) Sur le plan biologique

Anomalie de l'hémogramme

Hypoprotidémie

Protéinurie

Hyperuricémie

VS élevée

CRP élevée

Bilan hépatique perturbé

Insuffisance rénale aigue (sans obstacle)

Augmentation des PSA

Anomalie du bilan thyroïdien

Séropositivité au VIH

Hypercalcémie

Anomalie biologique non nécessaire

Autre :

.....

11) Généralement, qu'attendez-vous comme résultat (possibilité de cocher plusieurs réponses) :

Hypogammaglobulinémie

Dysalbuminémie

Hypergammaglobulinémie polyclonale

Gammapathie monoclonale

Anomalie des alpha 1 et/ou 2 globulines

Anomalie des beta 1 et/ou 2 globulines

Pas d'attente particuli

Résultats des EPS, et conduite tenue

12) Vos EPS reviennent majoritairement :

Normaux

Anormaux

13.a) En cas de résultat normal, et de persistance du ou des anomalie(s) clinico-biologique(s), refaite vous une EPS

Oui

Non

b) Si oui, dans quel délai :

3 mois

6 mois

1 an

Autre :.....

14) En cas d'anomalie mise en évidence par l'EPS, vous demandez un avis spécialisé

Systématiquement

Pour la grande majorité des cas

De façon minoritaire

Jamais

15) Ces avis spécialisés ont confirmé, de façon majoritaire :

Une hémopathie maligne

Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

Autre :.....

16.a) Devant une anomalie de l'EPS non envoyée au spécialiste, que faite vous :

Vous contrôlez :

Oui

Non

b) Si oui, dans quel délai :

6 mois

1 an

Autre :.....

c) Quelle(s) est(sont) ce(s) anomalie(s) que vous n'envoyez pas vers un spécialiste:

Hypogammaglobulinémie

Dysalbuminémie

Hypergammaglobulinémie polyclonale

Gammopathie monoclonale

Anomalie(s) des alpha et/ou des beta globulines

Autre :

Annexe 2 : questionnaire en version électronique

Motifs de prescription d'une électrophorèse des protéines sériques, hors suivi, et conduite tenue par les médecins généralistes

Bonjour, je me présente : Ben alla Redoine, interne en médecine générale à Amiens. Je réalise une thèse sous la direction du Dr HACHEMI, praticien hospitalier en médecine polyvalente au CH de Soissons, sur les motifs de prescription d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS) par les médecins généralistes installés.

Ce travail cherche à recueillir les éléments motivant les médecins généralistes à prescrire une EPS, hors suivi, en les comparant aux recommandations de la HAS de 2017.

Ce questionnaire est anonyme, et n'a pas comme objectif de juger la pratique des médecins généralistes.

Je précise que ce questionnaire est destiné aux médecins généralistes installés uniquement.

Le temps estimé nécessaire à ce questionnaire est de 5 min.

Je vous remercie par avance

Informations générales

1. 1) Vous êtes

Une seule réponse possible.

Un homme

Une femme

2. 2) Depuis combien de temps exercez-vous la médecine (remplacements inclus)

3. 3) Vous exercez en milieu

Une seule réponse possible.

- rural
- semi-rural
- urbain

4. 4) Avez-vous participé à des formations médicales continues (FMC) sur le thème de l'EPS ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

5. 5) Vous exercez

Une seule réponse possible.

- seul(e)
- en collaboration

6. 6) Etes-vous maître de stage ?

Plusieurs réponses possibles.

- Premier cycle
- Deuxième cycle
- Saspas
- Non

7. Concernant l'EPS, pensez-vous maîtriser cet examen ?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

8. 8) Avez-vous déjà consulté les recommandations de la HAS de 2017 : « Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) » ?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

Motifs de prescription

9. 9) Avez-vous l'habitude de prescrire une EPS de manière systématique (dans un bilan annuel)

Une seule réponse possible.

Oui

Non

10. 10a) Sur le plan clinique quel(s) élément(s) motive(nt), pour vous la prescription d'une EPS (plusieurs réponses possible)

Plusieurs réponses possibles.

- Troubles digestifs isolés
- Fracture pathologique
- Infections urinaires à répétition
- Hypertrophie de la prostate
- Asthénie
- Crise de goutte à répétition
- Purpura vasculaire
- Sueurs nocturnes
- Infections à répétition des voies aériennes supérieures
- Signe d'atteinte neurologique centrale
- Neuropathie périphérique inexplicée
- Perte d'appétit, amaigrissement
- Signes cliniques d'hépatopathie
- Hématurie macroscopique
- Adénopathies, splénomégalie
- Douleur osseuse
- Polyarthrite inexplicée
- Anomalie clinique non nécessaire
- Dyspnée

Autre : _____

11. 10b) Sur le plan biologique

Plusieurs réponses possibles.

- Anomalie de l'hémogramme
- Hypercalcémie
- Anomalie du bilan thyroïdien
- Séropositivité au VIH
- Protéinurie
- Hyperuricémie
- VS élevée
- CRP élevée
- Bilan hépatique perturbé
- Insuffisance rénale aiguë (sans obstacle)
- Augmentation des PSA
- Hypoprotidémie
- Anomalie biologique non nécessaire

Autre : _____

12. 11) Généralement, qu'attendez-vous comme résultat (possibilité de cocher plusieurs réponses) :

Plusieurs réponses possibles.

- Hypogammaglobulinémie
- Dysalbuminémie
- Hypergammaglobulinémie polyclonale
- Gammapathie monoclonale
- Anomalie des alpha 1 et/ou 2 globulines
- Anomalie des beta 1 et/ou 2 globulines
- Pas d'attente particulière

Résultats des EPS, et conduite tenue

13. 12) Vos EPS reviennent majoritairement :

Une seule réponse possible.

- Normaux
- Anormaux

14. 13a) En cas de résultat normal, et de persistance du ou des anomalies(s) clinico-biologique(s), refaites-vous une EPS

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

15. 13b) Si oui, dans quel délai :

Une seule réponse possible.

- 3 mois
 6 mois
 1 an
 Autre : _____

16. 14) En cas d'anomalie mise en évidence par l'EPS, vous demandez un avis spécialisé

Une seule réponse possible.

- Systématiquement
 Pour la grande majorité des cas
 De façon minoritaire
 Jamais

17. 15) Ces avis spécialisés ont-ils confirmé, de façon majoritaire

Une seule réponse possible.

- Une hémopathie maligne
 Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)
 Autre : _____

18. 16a) Devant une anomalie de l'EPS non envoyé au spécialiste, faite vous un controle:

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

19. 16b) Si oui, dans quel delai

Une seule réponse possible.

- 6 mois
 1 an
 Autre : _____

20. 16c) Quelle(s) est(sont) ce(s) anomalie(s) que vous n'envoyez pas vers un spécialiste

Plusieurs réponses possibles.

- Hypogammaglobulinémie
 Dysalbuminémie
 Hypergammaglobulinémie polyclonale
 Gammopathie monoclonale
 Anomalie(s) des alpha et/ou des beta globulines

Autre : _____

Fin du
questionnaire

Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé en répondant à ce questionnaire.

21. Souhaitez vous avoir un retour sur les données récoltées par cette étude?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

22. Souhaitez vous recevoir l'intégralité de ma thèse ?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

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'héogramme **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 ?

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.

Conduite à tenir par le laboratoire de biologie médicale

- 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 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 permet pas de quantifier de façon satisfaisante une immunoglobuline monoclonale. Il permet le dosage des immunoglobulines polyclonales résiduelles.

Quel commentaire joindre au médecin prescripteur ?

Le commentaire du biologiste au prescripteur doit se limiter à noter :

- La présence d'un pic étroit à l'électrophorèse ;
- Sa caractérisation comme une immunoglobuline monoclonale ;
- Sa quantification quand elle existe.

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. 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 complémentaires de première intention comportent au minimum :

- un hémogramme ;
- une calcémie corrigée ;
- une créatininémie.

La place de l'imagerie reste à définir.

Quand demander un avis complémentaire ?

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

- Le patient dont la symptomatologie clinique évoque une hémopathie maligne ;
- En l'absence de tels symptômes, le patient dont au moins un des examens de première intention est anormal ;
- Celui dont l'immunoglobuline monoclonale sérique IgG > 15 g/L, IgA ou 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'immunoglobuline monoclonale asymptomatique et sans signes biologiques, la surveillance de l'EPS avec la même technique, dans le même laboratoire, de l'hémogramme, de la calcémie corrigée, de la créatininémie, doit être régulière. La première surveillance est à 6 mois puis annuelle, éventuellement plus tôt en cas de signes cliniques d'appel. La répétition de la caractérisation de l'immunoglobuline monoclonale est inutile au cours du suivi.

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

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



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

Fiche Mémo – Electrophorèse des protéines sériques (EPS) : indications de prescription et conduite à tenir en cas de suspicion d'immunoglobuline monoclonale | 1

Titre : Motifs de prescription d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS), hors suivi, et conduite tenue par les médecins généralistes de Picardie

Résumé :

Introduction : L'EPS est un examen facilement réalisable en ville. Son intérêt réside à mettre en évidence une hémopathie maligne (myélome, leucémie lymphoïde chronique, lymphome non Hodgkinien, maladie de Waldenström, amylose AL) par un pic monoclonal. Cependant, différentes anomalies, en rapport avec diverses pathologies dont la plupart sont bénignes, peuvent se manifester à l'EPS. Des recommandations ont été établies par la HAS pour cadrer la prescription et aider à l'interprétation de cet examen. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'adéquation des motifs de prescription d'une EPS et des conduites tenues par rapport aux recommandations.

Matériels et méthodes : Un questionnaire de pratique déclaratif a été diffusé électroniquement à 58 médecins (obtenue après 296 appels téléphonique), et à 346 médecins par voie postale papier. 110 questionnaires ont été analysés.

Résultats : 61 MG (55.5%) ont cité plus de 8 motifs concordants avec les recommandations, et 57 MG (52%) ont cité moins de 3 motifs discordants. La consultation des recommandations a montré une influence positive sur les bonnes indications, mais pas sur les mauvaises indications. 27 MG ont déclaré la gammopathie monoclonale +/- une hypogammaglobulinémie comme anomalies à rechercher. La participation à une FMC sur le thème de l'EPS, a montré une influence positive sur les bonnes anomalies à cibler. 102 MG (92.7%) ont déclaré avoir une majorité d'EPS normaux, confortant l'idée de mauvaise indication. 22 MG (20%) sollicitaient un avis de manière systématique en cas d'EPS anormale, 58 MG (52.7%) de manière majoritaire, et 30 MG (27.3%) de manière minoritaire. Cette proportion importante de MG demandant au moins un avis de façon majoritaire laisse supposer une limite dans l'interprétation des EPS. Cette idée est appuyée par le fait que 93MG ont déclaré avoir des avis concluant à une GMSI de façon majoritaire. Par définition une GMSI ne nécessite pas d'avis spécialisé.

Conclusion : Il existe des indications hors cadre qui sont à l'origine de prescription d'EPS injustifiée. De plus l'interprétation par les MG de cette dernière est limitée. Une clarification et une diffusion des recommandations pourrait être pertinente.

Mots-clés : électrophorèse des protéines sériques, recommandation, gammopathie monoclonale, hypogammaglobulinémie, hémopathie, GMSI

Title : Motives for prescribing a serum protein electrophoresis (SPEP) test, excluding monitoring, and conducted by general practitioners in Picardy, France.

Abstract :

Introduction : SPEP is a laboratory test easily carried out in town. The point of it lies in demonstrating a malignant hemopathy (myeloma, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia, amyloidosis) by a monoclonal peak.

However, different anomalies related to various pathologies, among which most are benign, might appear in the SPEP test. Recommendations have been established by the French National Authority for Health (HAS) in order to set guidelines for prescriptions and help in the interpretation of this test. The objective of our study is to assess the adequacy of the reasons for prescribing a SPEP test and the related actual conduct in relation to the recommendations.

Method : A declarative practice survey was sent electronically to 58 practitioners (obtained after 296 requests by phone and 346 by post). Finally, 110 surveys were assessed.

Results : 61 general practitioners (GP) mentioned more than 8 reasons matching the recommendations and 57 listed less than 3 conflicting ones. Consultation of the recommendations showed a positive influence on the correct indications but they do not seem to have enough impact given the unrelated ones.

27 GP stated monoclonal gammopathy +/- hypogammaglobulinemia as abnormalities to search on. The participation to a Continuous Medical Formation to the theme of SPEP showed a positive influence to the good anomalies to focus on.

102 GP (92.7%) stated have a majority of normal SPEP, which confirm the idea of an incorrect indications.

22 GP (20%) systematically requested an opinion in the case of abnormal SPEP, 58 GP (52.7%) in majority of case and 30 GP (27.3%) in a minority. This large proportion of GP requesting at least one opinion in a majority way suggest a limit in the SPEP's interpretation. This idea is supported by the fact that 93 GP stated having majority opinion concluding with a MGUS. A MGUS does not request a specialised advice.

Conclusion : The study revealed unofficial indications which give rise to unjustified prescriptions of SPEP tests. Moreover, the interpretation by the general practitioners is limited. Clarifications and more effective communication of the recommendations should be revelant.

Keywords : Serum protein electrophoresis (SPEP), monoclonal gammopathy, hypogammaglobulinemia, hémopathie, MGUS