



# Recommandations 2024 de l'Intergroupe francophone du myélome sur la prise en charge des gammopathies monoclonales de signification indéterminée

Laure Vincent<sup>1</sup>, Murielle Roussel<sup>2</sup>, Margaret Macro<sup>3</sup>, Lionel Karlin<sup>4</sup>, Marie-Christiane Vekemans<sup>5</sup>, Bruno Royer<sup>6</sup>, Frédérique Kuhnowski<sup>7</sup>, Nathalie Meuleman<sup>8</sup>, Philippe Rey<sup>9</sup>, Bertrand Arnulf<sup>10</sup>, Jean-Paul Fermand<sup>6</sup>, Olivier Decaux<sup>10</sup>

<sup>1</sup> University Hospital of Montpellier, France

<sup>2</sup> CHU Dupuytren, Limoges, France

<sup>3</sup> IHBN, CHU Caen, Caen, France

<sup>4</sup> Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

<sup>5</sup> Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL, Brussels, Belgique

<sup>6</sup> Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France

<sup>7</sup> Institut Curie, Paris, France

<sup>8</sup> Institut Jules Bordet, Brussels

<sup>9</sup> Centre Léon Bérard, Lyon, France

<sup>10</sup> Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Universté Paris Cité, Paris, France

<sup>11</sup> Centre hospitalier universitaire de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes, France

Tirés à part : L. Vincent  
<l-vincent@chu-montpellier.fr>

**Liens d'intérêt :** Olivier Decaux : Janssen, Celgene/BMS, Amgen, Takeda, GSK, Sanofi, Abbvie, Roche, The Binding Site, Sebia, Menarini-Stemline, Pfizer. Laure Vincent : membre de boards d'experts pour Janssen, BMS, Takeda ; honoraires : Janssen, Sanofi. Les autres auteurs ne déclarent pas de liens d'intérêt pour cette publication.

## Recommendations of the Intergroupe Francophone du Myélome on the management of MGUS 2024

Gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS),  
gammopathie monoclonale de signification clinique (MGCS), pic monoclonal, recommandations  
MGUS, MGCS, monoclonal component, guidelines



## RÉSUMÉ

Ces recommandations sur la prise en charge des gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) visent à favoriser la collaboration entre médecins spécialistes en médecine générale, médecins spécialistes d'organes et hématologues lors de la découverte d'un pic monoclonal. L'objectif est de poser, à juste titre, les diagnostics de gammopathie monoclonale de signification clinique, myélomes et lymphomes de bas grade tout en épargnant au maximum les examens et angoisses inutiles pour les patients, puisque la conclusion de loin la plus fréquente de la démarche diagnostique sera celle d'une situation de MGUS.

## ABSTRACT

These recommendations on the management of MGUS are intended to encourage collaboration between general practitioners, organ specialists and haematologists when a monoclonal component is discovered. The aim is to correctly diagnose MGUS, myeloma and low-grade lymphoma, while sparing as much as possible unnecessary investigations and avoid anxiety, since the most frequent conclusion of the diagnostic process is by far MGUS.

### Recommandations 2024 de l'Intergroupe francophone du myélome à destination des médecins non hématologues et notamment des généralistes

Les indications de prescription d'une électrophorèse des protéines sériques font l'objet d'une recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS) du 30 janvier 2017.

La découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques correspond, dans la grande majorité des cas, à une simple anomalie biologique. On parle alors de *gammopathie monoclonale de signification indéterminée* (MGUS), situation dans laquelle il convient avant tout de rassurer le patient en lui expliquant qu'il ne s'agit pas d'une vraie maladie et que le risque d'évolution est faible.

Pour pouvoir parler de MGUS, il convient de s'assurer par l'*interrogatoire* et l'*examen clinique* de l'absence de *pathologie associée*.

Quelle que soit la taille du pic, les *examens biologiques* suivants doivent être réalisés :

- ⊙ immunofixation (pour définir quel est le type de pic : immunoglobuline [Ig] G, IgA ou IgM),
- ⊙ numération-formule sanguine (NFS) et plaquettes,
- ⊙ créatininémie,
- ⊙ calcémie, albuminémie,
- ⊙ protéinurie sur échantillon avec ratio protéinurie/créatininurie et électrophorèse des protéines urinaires (la bandelette urinaire ne suffit pas, la recherche de protéinurie de Bence-Jones sur les urines des 24 h n'est pas nécessaire en première intention).

Les examens biologiques à *ne pas prescrire* sont les suivants :

- ⊙ la recherche d'une protéinurie dite de Bence-Jones (*i.e.* la recherche de chaînes légères dans les urines) est un examen qu'il n'y a pas lieu de prescrire en ville (non remboursé),
- ⊙ la réalisation systématique d'un dosage des chaînes légères libres sériques n'est pas validée. L'examen n'est pas remboursé lorsqu'il est réalisé dans un laboratoire de ville,
- ⊙ la réalisation d'un dosage pondéral des immunoglobulines n'est pratiquement jamais indiquée,
- ⊙ la  $\beta$ 2-microglobuline est inutile.

La *démarche diagnostique initiale* dépend de l'existence ou non d'anomalies cliniques ou biologiques associées, et de la *taille du pic monoclonal*.



L'évaluation de la taille du pic doit être faite à partir du tracé de l'électrophorèse des protéines sériques. Le dosage pondéral des immunoglobulines n'intervient pas. On parlera de pic monoclonal de petite taille dans les cas suivants : pic d'IgG ou d'IgM de moins de 10 à 15 g/L, pic d'IgA de moins de 5 à 10 g/L.

Schématiquement :

- ⊙ si le pic monoclonal est de petite taille :
  - même si elles sont rares, c'est surtout une *gammapathie monoclonale de signification clinique (MGCS)* qui doit être éliminée. Les plus fréquentes comportent une atteinte rénale et toute protéinurie composée d'au moins 30 % d'albumine doit faire évoquer ce diagnostic. Les autres organes les plus souvent concernés sont la peau et le système nerveux périphérique. Parfois, plusieurs organes sont touchés, comme dans l'amylose AL ou les cryoglobulinémies. L'amylose immunoglobulinique (amylose AL) a, parmi les MGCS, une gravité particulière qui justifie un diagnostic le plus précoce possible. Au moindre doute sur une atteinte cardiaque, un dosage de NT-proBNP (pour *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) est indiqué,
  - un myélome (ou une autre hémopathie) paucisécrétant reste possible, mais constitue un cas très rare,
- ⊙ si le pic monoclonal est de plus grande taille, il conviendra d'éliminer principalement :
  - un *myélome à IgG ou à IgA*, beaucoup plus rarement à IgM,
  - une *maladie de Waldenström* ou une *autre hémopathie lymphoïde de bas grade*, surtout en cas de pic d'IgM.

TABLEAU 1

Pathologies potentiellement associées à un pic monoclonal	Symptômes cliniques, anomalies biologiques et à l'imagerie
Gammapathie monoclonale de signification clinique (MGCS)	Neuropathie Signes d'insuffisance cardiaque : dyspnée, OMI Protéinurie Purpura, nécrose des extrémités Macroglossie Hypotension orthostatique
Myélome multiple	<i>Clinique</i> • Douleurs osseuses ou rachidiennes, persistantes, sans horaire particulier, non calmées par le repos ni les antalgiques de palier 1 <i>Biologie</i> • Anémie normochrome arégénérative • Hypercalcémie, insuffisance rénale, hyperprotidémie, protéinurie <i>Imagerie</i> • Lésions osseuses lytiques au scanner osseux corps entier faible dose
Lymphome (ou maladie de Waldenström)	• Adénomégalies, hépatosplénomégalie • Signes généraux : amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes • Anomalies biologiques : syndrome inflammatoire inexpliqué, cytopénies, lymphocytose

Pathologies potentiellement liées à un pic monoclonal : symptômes cliniques, biologiques et d'imagerie pouvant permettre de les évoquer



Les principaux symptômes et anomalies biologiques et à l'imagerie pouvant faire évoquer ces pathologies sont décrits dans le *tableau 1*. Une *imagerie osseuse* ne doit pas être systématique. Elle doit être prescrite :

- s'il existe des douleurs osseuses, notamment rachidiennes, non calmées par le repos et les antalgiques de palier 1,
- en cas de pic d'IgG ou d'IgA de grande taille

Elle recherche les lésions lytiques évocatrices d'un myélome symptomatique.

Un scanner « corps entier » est aujourd'hui indiqué (remplace les anciennes radiographies du squelette complet, qui sont insuffisantes).

En dehors de l'existence de douleurs osseuses, un pic d'IgM, quel qu'en soit le taux, ne nécessite pas d'imagerie osseuse. En revanche, dans le cas d'un pic d'IgM, la réalisation d'une étude échographique ou tomodensitométrique des aires ganglionnaires et splénique peut se discuter si le patient est symptomatique.

*Le patient doit être adressé obligatoirement et rapidement à un hématologue ou à un centre spécialisé dans tous les cas suivants :*

- à chaque fois qu'un signe clinique ou biologique peut suggérer une MGCS, notamment en présence d'une protéinurie > 0,2 g/L ou d'un ratio protéinurie/créatininurie > 30 mg/mmol, et d'autant plus si elle est constituée de plus de 30 % d'albumine,
- tout élément évoquant une amylose AL, car le diagnostic précoce d'une amylose AL a une importance pronostique toute particulière.
- *pic de grande taille,*
- *hypogammaglobulinémie,*
- présence d'un symptôme évoquant un *myélome symptomatique*, en particulier :
  - douleurs osseuses ou présence d'anomalies radiologiques suspectes,
  - anémie,
  - hypercalcémie,
  - insuffisance rénale (même modérée).
- présence d'un symptôme évoquant une *hémopathie lymphoïde*, en particulier :
  - adénopathies périphériques ou profondes, splénomégalie,
  - hyperlymphocytose (> 4 000 lymphocytes circulants/mm<sup>3</sup>),
  - anémie, thrombopénie.

Au moindre doute, s'il le souhaite, le médecin non hématologue peut (doit) solliciter un avis spécialisé, de préférence en consultation, ou, à défaut, par téléphone, mail ou encore télé-expertise. L'avis spécialisé peut aider à apaiser l'anxiété du patient et de son entourage, souvent notable au moment de la découverte du pic. Le rôle du spécialiste est de rassurer, après avoir vérifié que le pic monoclonal est bien asymptomatique.

En l'absence d'indication à une consultation spécialisée initiale, une surveillance doit être instaurée : surveillance clinique et biologique (NFS plaquettes, albumine, créatininémie, calcémie, protéinurie sur échantillon d'urines et électrophorèse des protides sériques), trois à six mois après la découverte initiale du pic, puis au moins une fois par an.

L'absence de transformation de la MGUS nécessite d'être confirmé par cette surveillance. Au cours de l'évolution, le risque d'évolution vers un myélome, une hémopathie lymphoïde ou une MGCS est faible et stable au cours du temps. Il est évalué à 1 % par an.



Le suivi peut (doit) être assuré par le médecin généraliste. Il adressera le malade en milieu spécialisé dans les cas suivants :

- ⊙ si apparaît l'un quelconque des critères listés ci-dessus,
- ⊙ si le taux du pic, évalué par des électrophorèses des protides sériques répétées (de préférence dans un même laboratoire) augmente de façon nette (plus de 5 g/L en moins de un an). Cette augmentation doit être confirmée par deux examens séparés d'au moins trois mois.

Le médecin généraliste pensera par ailleurs à compléter toute carence en vitamine D et à mettre à jour le calendrier vaccinal de l'adulte. Voir, en *annexes 1 et 2*, le schéma résumé des recommandations pour le généraliste et un exemple de lettre au médecin généraliste à utiliser par les hématologues.

### Pour aller plus loin

Ne pas méconnaître une gammopathie monoclonale de signification clinique<sup>1</sup>

La MGCS est le terme utilisé pour décrire les gammopathies monoclonales avec atteinte d'organes potentiellement grave. Il s'agit de pathologies d'« aval », dues à la gammopathie, indépendamment de l'importance du clone qui la caractérise. Le MGCS est le diagnostic à éliminer pour tout patient présentant ce qui semble être une MGUS, avec des symptômes divers et/ou « inexplicables ». De manière générale, ces affections peuvent être séparées en fonction des symptômes liés aux atteintes des organes atteints : rein, peau, cœur, système nerveux périphérique ou autonome, etc. (*figure 1*).

L'évaluation et le suivi des MGUS et des hémopathies indolentes avec immunoglobuline monoclonale doivent comporter au minimum une recherche de protéinurie, et sa caractérisation si elle dépasse 0,2 g/L. Ils doivent également inclure une démarche clinique recherchant en particulier des anomalies cutanées et neurologiques, ainsi que des signes d'insuffisance cardiaque. Cela permet parfois de découvrir une MGCS. Ces situations résultent de mécanismes divers, dont les principaux sont le dépôt de tout ou partie de l'immunoglobuline monoclonale ou une activité autoanticorps particulière de celle-ci. Dans le but de protéger le ou les organes cibles, les MGCS imposent souvent d'éradiquer le clone alors que celui-ci ne justifierait en lui-même qu'une surveillance.

Toute protéinurie « significative » (> 0,2 g/L) doit être caractérisée par une électrophorèse et une immunofixation.

Une protéinurie constituée de plus de 30 % d'albumine, a fortiori s'il existe un syndrome néphrotique, doit faire rechercher une gammopathie monoclonale de signification rénale (MGRS). Ailleurs, devant une protéinurie faite de chaînes légères  $\kappa$ , surtout si elle s'associe à une insuffisance rénale modérée contrastant avec une diminution des taux d'uricémie et de phosphorémie, il faut savoir évoquer un syndrome de Fanconi et ne pas conclure trop vite au diagnostic de néphropathie à cylindres myéломateux.

La triple démarche rein-gammopathie-signes extrarénaux permet habituellement d'orienter le diagnostic du type de MGRS, diagnostic qui devra être confirmé par un examen histologique, parfois extrarénal (surtout indiqué en cas de suspicion d'amylose AL) ou le plus souvent rénal (en prévoyant systématiquement une analyse en microscopie électronique).

1. Cette section est adaptée de Dispenzieri [1] et de Fermand [2].



FIGURE 1

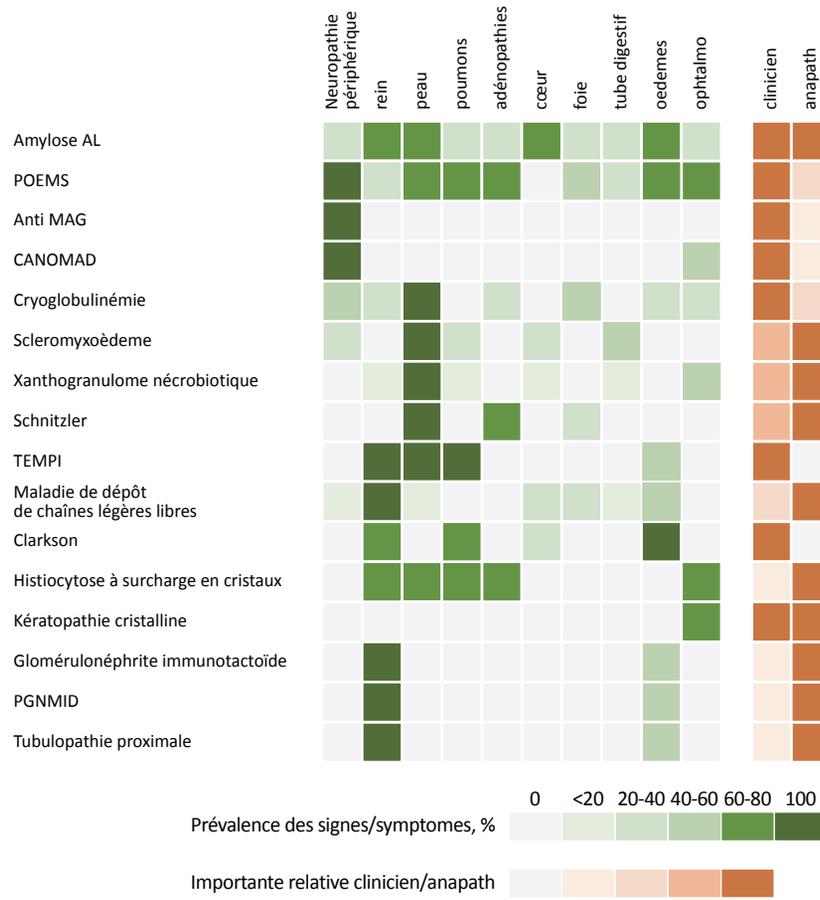


Tableau récapitulatif des atteintes d'organes possibles en fonction du diagnostic de MGCS

POEMS : polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale, anomalies cutanées (*skin*). CANOMAD : chronique, ataxique, neuropathie, ophtalmoplégie, pic IgM, agglutinines froides, anticorps anti-disialosyl. TEMPI : télangiectasies, augmentation de l'EPO et de l'érythropoïèse, gammopathie monoclonale, épanchements, shunt intrapulmonaire.

- ⊙ La plupart des MGRS sont liées à des dépôts de tout ou partie de l'immunoglobuline monoclonale, surtout de sa chaîne légère (CL).
- ⊙ Ces dépôts sont le plus souvent glomérulaires. Ils peuvent avoir, en microscopie électronique, une structure organisée, en fibrilles, comme dans l'*amylose AL*, ou en microtubules, comme dans les *cryoglobulinémies*, qu'elles soient *monoclonales pures* (type I) ou *mixtes* (type II).
- ⊙ Les néphropathies à dépôts microtubulaires sans cryoglobulinémie, de type *GOMMID* (pour *glomerulopathy with organized microtubular monoclonal Ig deposits*) sont plus rares.
- ⊙ Ailleurs, les dépôts ne sont pas organisés mais granuleux et amorphes. Situés le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires, ils définissent les maladies à dépôts d'immunoglobuline de type *Randall*, dont il existe trois variétés, les maladies de dépôts de CL (*LCDD*) étant plus fréquentes que celles à dépôts de chaîne lourde (*HCDD*) ou d'immunoglobuline entière (*LHCDD*).
- ⊙ Le groupe des néphropathies à dépôts non organisés s'est récemment enrichi d'une nouvelle entité, la glomérulonéphrite (GN)



proliférative à dépôts monoclonaux d'IgG (*PGNMID*). En microscopie optique, cette néphropathie évoque une GN par immuns complexes mais l'immunofluorescence montre que les dépôts ne sont constitués que d'un seul type de CL et de chaîne lourde. Ces dépôts monotypiques ne concernent pas les membranes basales tubulaires, à la différence des « vraies » maladies des dépôts d'immunoglobuline monoclonale de type Randall. Le *syndrome de Fanconi* est le principal exemple de dépôts tubulaires d'immunoglobuline. En l'occurrence, il s'agit presque toujours de CL  $\kappa$  qui forment des cristaux dans les cellules tubulaires proximales, entraînant une tubulopathie le plus souvent associée à une insuffisance rénale modérée.

⊙ Une autre entité récemment décrite est la *GN à dépôts isolés de C3*, sans dépôt associé de fragments d'immunoglobuline, alors qu'existe une gammopathie monoclonale habituellement IgG. Le mécanisme physiopathologique présumé est une activation du système complémentaire liée à une activité autoanticorps de l'immunoglobuline monoclonale dirigée contre une protéine régulatrice de la voie alterne du complément.

En dehors du rein, de nombreux organes peuvent être la cible d'une gammopathie avec complication d'« aval ».

Les principales maladies par dépôts de l'immunoglobuline monoclonale, comme l'amylose AL ou la maladie de Randall, sont des maladies systémiques avec atteintes d'autres organes que le rein, comme le cœur, la peau et les nerfs. L'amylose AL est une urgence diagnostique car le pronostic vital est mis en jeu à court terme, notamment en cas d'atteintes cardiaques et du système nerveux autonome. Au moindre doute sur une atteinte cardiaque, un dosage de NT-proBNP est indiqué.

Certaines MGCS résultent d'une activité autoanticorps de l'immunoglobuline monoclonale.

⊙ Elles impliquent particulièrement la peau et le nerf périphérique. C'est le cas des cryoglobulinémies mixtes, conséquence de l'association d'une IgM monoclonale rhumatoïde à des IgG polyclonales, qui réalisent un modèle de vascularite par complexes immuns avec, pour manifestation principale, un purpura vasculaire. Dans le cas des pics monoclonaux à IgM, une neuropathie périphérique est présente dans 5 % des cas. Le plus souvent, le tableau est celui d'une polyneuropathie symétrique à prédominance sensitive avec, en électromyographie, un profil démyélinisant. Environ huit fois sur dix, cette situation témoigne d'une activité anticorps de l'IgM monoclonale dirigée contre un constituant mineur de la myéline, la MAG (pour *myelin associated glycoprotein*). À côté des IgM antimyéline, d'autres activités autoanticorps ont été mises en évidence, en particulier dirigée contre les gangliosides GM1 et asialo-GM1. Cette situation, observée chez des malades ayant une neuropathie motrice avec bloc de conduction, est importante à connaître car elle peut être améliorée, beaucoup plus souvent que les autres, par des perfusions intraveineuses d'immunoglobuline polyvalentes.

⊙ D'autres activités autoanticorps pathogènes des immunoglobulines monoclonales sont possibles : *anti-VIII* ou dirigée contre d'autres facteurs de la coagulation dont le *facteur von Willebrand*, antilipoprotéines à l'origine de xanthomes, anti-C1 inhibiteur (C1Inh) réalisant un déficit du complément avec œdème angioneurotique, soit par blocage



de l'action du C1Inh, soit du fait d'un catabolisme accéléré de celui-ci par formation de complexes C1Inh-anticorps anti-C1Inh.

Un patient avec une gammopathie monoclonale pourrait bénéficier d'un bilan d'hémostase complet y compris une recherche de Willebrandt avant procédure chirurgicale.

En dehors des complications par dépôt ou activité autoanticorps, certaines situations s'associent à la présence d'une immunoglobuline monoclonale, sans que l'éventuel lien entre celle-ci et la physiopathologie des symptômes soit formellement démontré.

C'est le cas du *POEMS syndrome* (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, composant monoclonal et signes cutanés), où on observe la sécrétion anormale d'une cytokine de l'angiogenèse, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Peuvent être également mentionnées des affections dermatologiques comme la *mucinose papuleuse*, les *cutis laxa acquises*, le *scléromyxœdème*, le *xanthogranulome nécrobiotique*, le *syndrome de fuite capillaire* ou *Clarkson*, marqué par la survenue inopinée de chocs hypovolémiques avec hémococoncentration liés à l'extrasation brutale des protéines plasmatiques ou le *syndrome de Schnitzler*, associant principalement IgM monoclonale et vascularite urticarienne.

Le diagnostic des manifestations cliniques des immunoglobulines monoclonales repose sur la recherche d'une protéinurie – examen indispensable lors de l'exploration de toute immunoglobuline monoclonale –, de lésions cutanéomuqueuses, de symptômes neurologiques et de signes d'insuffisance cardiaque.

Pour les patients avec un pic monoclonal, en cas de bilan préopératoire, ne pas oublier de demander systématiquement le temps de céphaline kaolin (TCK), le taux de prothrombine (TP), le fibrinogène et le facteur von Willebrand antigène et activité.

Pour aller plus loin, une bibliographie rassemblant les principales publications concernant le diagnostic des MGCS est donnée dans le [tableau 2](#).

### Question posée et état actuel des recommandations existantes

La découverte d'un pic monoclonal est une situation médicale qui expose à deux risques opposés :

- le premier est de méconnaître une pathologie rare mais potentiellement grave : amylose AL, MGCS – dont, surtout, MGRS –,
- le deuxième est de procéder à des examens en excès, avec comme conséquence des coûts non justifiés en termes financiers et en termes émotionnels (anxiété majeure pour le patient).

Dans le cas d'un pic monoclonal de petite taille, la question qui se pose est d'éliminer une MGCS.

Dans le cas d'un pic monoclonal de taille plus importante, il conviendra d'éliminer, en plus des MGCS, les diagnostics de myélome ou, plus rarement, de lymphome de bas grade.

En 2010, l'International Myeloma Working Group (IMWG) recommandait, devant la découverte d'un pic monoclonal, la réalisation au minimum des examens complémentaires suivants : NFS, calcium, créatinine, protéinurie sur échantillon et, si protéinurie significative : l'électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et l'immunofixation urinaire (IFU) [60].

Par définition, en cas de MGUS, il n'existe ni anémie, ni hypercalcémie, ni insuffisance rénale, ni protéinurie significative pouvant être reliées au pic monoclonal.



TABLEAU 2

Organe atteint au 1 <sup>er</sup> plan	Nouvelle référence
Revue générale sur les MGCS	1 à 6
Néphrologie	7 à 10
Glomérulonéphrite à dépôt de C3	11, 12
Glomérulopathie immunotactioïde	13, 14
Maladie de Randall	15
PGNMID	16
Syndrome de Fanconi	17, 18
Dermatologie	19 à 21
Cryoglobulinémie	22 à 24
Cutis laxa	25 à 27
Déficit acquis en C1 inhibiteur	28
Dermatose neutrophilique	29
Syndrome de Schnitzler	30 à 33
Xanthogranulome nécrobiotique	34 à 36
Hématologie	
TEMPI	37, 38
Willebrand acquis	39
Neurologie	40 à 43
CANOMAD	44
Myopathie sporadique d'installation tardive	45
POEMS	46 à 50
Rhumatologie	
Scléromyxoedème	51 à 53
Ophtalmologie	54
Kératopathie cristalline	55
<b>Autre</b>	
Histiocytose cristalline	56
Maladie de Gaucher	57
Syndrome de Clarkson (fuite capillaire)	58, 59

Références bibliographiques pour les différents types de MGCS



La définition même d'une MGUS donnée par l'IMWG en 2014 (*tableau 3*) [61] porte en elle-même une source de difficultés puisqu'elle est basée, pour l'un de ses paramètres, sur la plasmocytose/lymphoplasmocytose médullaire qui doit être < 10 %, ce qui suggère que le myélogramme a forcément été réalisé.

Le myélogramme a deux objectifs :

- ⊙ s'assurer de l'absence de critère de myélome (barre des 10 %) ou de lymphome lymphoplasmocytaire,
- ⊙ caractériser le clone tumoral, quelle que soit sa taille, en vue du choix d'un traitement approprié ciblant le clone mis en évidence, dans les cas de MGCS, de myélome ou encore de lymphome à traiter.

Néanmoins, compte tenu de la fréquence très élevée des MGUS (fréquence augmentant avec l'âge) et de la faible probabilité de passer la barre des 10 % lorsque le composant monoclonal est de petite taille, le recours systématique au myélogramme n'est pas toujours justifié et plusieurs recommandations suggèrent déjà la possibilité de se passer du myélogramme dans certaines conditions :

TABEAU 3

MGUS non IgM
• Protéine monoclonale < 30 g/L
• Plasmocytose médullaire < 10 %
• Pas d'atteinte d'organe en lien avec la dyscrasie plasmocytaire (CRAB, amylose, autre)

MGUS IgM
• Protéine monoclonale < 30 g/L
• Lymphoplasmocytose médullaire < 10 %
• Pas d'atteinte d'organe en lien avec la dyscrasie plasmocytaire (anémie, hyperviscosité, adénopathie, hépatosplénomégalie, autre)

MGUS à chaînes légères
• Ratio des chaînes légères libres normal (< 0,26 ou > 1,65)
• Chaîne légères libre impliquée élevée (Chaînes légères κ élevées et ratio > 1,65 / chaînes légères λ élevées et ratio < 0,26)
• Pas d'Ig entière en IF
• Protéine monoclonale urinaire < 500 mg/24 h
• Plasmocytose médullaire < 10 %
• Pas d'atteinte d'organe en lien avec la dyscrasie plasmocytaire (CRAB, amylose, autre)

Définition IMWG 2014 des MGUS



- ⊙ *guidelines* anglaises de 2009 [62] : l'évaluation de l'indication de recours au spécialiste doit être individuelle (surtout si jeunes et avec CM élevé),
- ⊙ IMWG, 2010 [60] : myélogramme non indiqué si CM < 15 g/L et CM type IgG et ratio des chaînes légères normal,
- ⊙ European Myeloma Network (EMN), 2014 [63] : myélogramme non indiqué si pic d'IgG < 15 g/L ou chez les patients avec une espérance de vie limitée,
- ⊙ *guidelines* anglaises de 2016 [64] : myélogramme non indiqué si CM < 15 g/L et CM type IgG et ratio des chaînes légères < 10 ou > 0,1,
- ⊙ fondation Hovon, 2016 [65] : myélogramme non indiqué si IgG < 15 g/L,
- ⊙ HAS 2017 [66] : un avis hématologique spécialisé est indiqué en cas de pic d'IgG > 15 g/L, pic d'IgA ou d'IgM > 10 g/L et, éventuellement, pour tout patient de moins de 60 ans,
- ⊙ *guidelines* canadiennes de 2020 [67] : myélogramme non indiqué dans les risques faibles de la Mayo Clinic.

En France, en cas de pic monoclonal, le médecin généraliste n'a pas d'accès direct (sans passage par le spécialiste) au myélogramme. C'est donc l'hématologue qui jugera de l'indication.

Dans un grand nombre de cas, quand le pic est de petite taille, le myélogramme n'est pas réalisé. Il n'existe pas de recommandations sur un seuil de pic monoclonal au-delà duquel le myélogramme est indiqué.

Une étude récente de la Mayo Clinic [68] a montré que la non-réalisation du myélogramme chez les patients de bas risque de la Mayo Clinic conduisait à passer à côté du diagnostic de myélome dans moins de 1 % des cas.

*Le dosage des chaînes légères libres sériques* est recommandé par l'IMWG depuis 2010 pour la stratification du risque d'évolution des MGUS chez tous les patients porteurs d'une MGUS. La même recommandation a été faite par la Mayo Clinic [6], les Anglais, en 2016 [64], et les Canadiens, en 2020 [67]. C'est en effet l'un des trois paramètres du score de risque d'évolution des MGUS vers le myélome de la Mayo Clinic (*tableau 4*) [69].

TABLEAU 4

Groupe de risque	Nombre de patients	Risque relatif	Risque absolu de progression à 20 ans (%)
Bas risque (aucun des 3 facteurs parmi : composant monoclonal > 15 g/L, isotype non IgG, ratio des chaînes légères anormal)	449	1	5
Risque intermédiaire bas (1 facteur)	420	5,4	21
Risque intermédiaire haut (2 facteurs)	226	10,1	37
Haut risque (3 facteurs)	53	20,8	58

Score de la Mayo Clinic permettant de prédire la progression des MGUS vers le myélome [69].



Le généraliste peut potentiellement prescrire un dosage de chaînes légères libres sériques mais il s'agit d'un acte hors nomenclature et donc non remboursé. Il sera facturé au patient avec un reste à charge (en France, en 2023 : reste à charge de 66 euros chez Biomnis et Cerba pour le test Freelite).

De plus, au vu de la fréquence des MGUS dans la population générale et du coût du dosage, la recommandation de réaliser ce dosage à titre systématique est très discutable.

La définition d'une MGUS comporte aussi l'absence de critères CRAB (pour *calcium, renal insufficiency, anemia, bone*) et donc d'atteinte osseuse.

Lorsque le patient a des douleurs osseuses significatives, l'imagerie est obligatoire.

Cependant, la réalisation d'une *imagerie osseuse corps entier* chez les patients asymptomatiques est très discutable et non faite en pratique chez une grande majorité des patients. Cette imagerie, à la recherche de lésions ostéolytiques, correspondait par le passé à la réalisation de radiographies osseuses corps entier. Aujourd'hui, le scanner osseux corps entier faible dose est recommandé. Au vue de la fréquence élevée des MGUS dans la population générale (fréquence augmentant avec l'âge) et la faible probabilité de découvrir des lésions ostéolytiques lorsque le composant monoclonal est de petite taille, le recours systématique à l'imagerie n'est pas justifié et plusieurs recommandations suggèrent déjà la possibilité de se passer de l'imagerie dans certaines conditions :

- ⊙ EMN, 2014 [63] : scanner corps entier faible dose indiqué si pic d'IgG > 15 g/L ou pic d'IgA > 10 g/L + ostéodensitométrie si autres facteurs de risque d'ostéoporose,
- ⊙ *guidelines* anglaises, 2016 [64] : faire une évaluation osseuse (mais pas un PET-scan ni une IRM) pour les MGUS IgA et IgG hauts risques selon la Mayo Clinic (> 15 g/L et ratio anormal) et un scanner TAP si IgM haut risque selon la Mayo,
- ⊙ fondation Hovon, 2016 [65] : imagerie non indiquée si pic d'IgG < 15 g/L ou pic d'IgA < 10 g/L sans douleurs osseuses,
- ⊙ HAS, 2017 [66] : les radiographies osseuses sont systématiques si pic d'IgG ou d'IgA et l'échographie abdominale si il existe un pic d'IgM,
- ⊙ IMWG imagerie, 2019 [70] : faire scanner corps entier faible dose pour les MGUS IgA et IgG de haut risque selon la Mayo Clinic (si scanner non accessible : faire les radiographies corps entier ou l'IRM corps entier),
- ⊙ *guidelines* canadiennes, 2020 [67] : faire scanner corps entier faible dose s'il existe au moins un facteur de risque de la Mayo Clinic.

Il n'existe pas de recommandations sur un seuil de pic monoclonal au-delà duquel l'imagerie est indiquée.

## Recommandations de l'Intergroupe francophone du myélome 2024 à destination des hématologues

*Le rôle du myélogramme est :*

- ⊙ soit de caractériser les cellules tumorales responsables de la gammapathie quand un traitement est indiqué, afin de choisir un traitement qui cible spécifiquement le clone tumoral. C'est le cas quand il existe au moins un critère CRAB ou en cas de suspicion de MGCS ou encore en présence d'atteintes d'organe par des dépôts amyloïdes, etc. Pour cela, un phénotypage plasmocytaire doit absolument être associé au myélogramme. En cas de pic d'IgM (voire d'IgG) et d'éléments



évoquant un lymphome, le myélogramme sera associé à un phénotype lymphocytaire. Dans cette situation de maladie symptomatique, le myélogramme est indiqué quelle que soit la taille du pic monoclonal, Ⓞ soit de rechercher une plasmocytose médullaire > 10 % même s'il n'existe aucun symptôme associé à la gammopathie monoclonale dans la situation d'un pic monoclonal d'IgG ou d'IgA de taille significative. Un pic de taille significative est défini comme un pic d'IgG > 10 à 15 g/L ou un pic d'IgA > 5 à 10 g/L. En cas de plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, le bilan devra obligatoirement être complété par un dosage des chaînes légères sériques et une IRM corps entier de diffusion (ou à défaut un TEP-scan selon accessibilité) pour éliminer un des trois critères de traitement SLiM-CRAB : plasmocytose médullaire clonale  $\geq$  60 % ou rapport de chaînes légères libres sériques > 100 (si chaîne légère libre mesurable > 100 mg/L) ou présence de plus d'une lésion focale à l'IRM (de taille  $\geq$  5 mm). En cas de critère SLiM-CRAB, le myélome devra être traité. Au cas par cas, le myélogramme peut être réalisé dans toutes les situations où le médecin spécialiste le juge nécessaire.

L'Intergroupe francophone du myélome (IFM) recommande de ne pas doser les chaînes légères chez tous les patients porteurs d'une MGUS.

Le dosage des chaînes légères est recommandé dans les cas suivants :

- Ⓞ pic d'IgA ou d'IgD,
- Ⓞ myélome oligosécrétant (myélome avec critère CRAB et pic < 10 g/L),
- Ⓞ myélome (c'est à dire > 10 % de plasmocytes dans la moelle) en l'absence de critère CRAB (pour la recherche des critères SLiM-CRAB),
- Ⓞ hypogammaglobulinémie,
- Ⓞ suspicion de MGCS,
- Ⓞ et, au cas par cas, dans toutes les situations où le médecin spécialiste le juge nécessaire.

L'IFM recommande de ne pas doser les chaînes légères libres en ville.

Pour les pics monoclonaux de faible taille, l'imagerie osseuse n'est pas indiquée.

L'indication d'imagerie osseuse corps se discute uniquement pour les pics de taille significative, c'est à dire tous les pics d'IgG > 10 à 15 g/L ou un pic d'IgA > 5 à 10 g/L et en cas de clinique douloureuse évocatrice à l'interrogatoire (douleurs persistantes, malgré le repos, malgré les antalgiques de palier 1, insomniantes...). L'élimination d'une atteinte osseuse ostéolytique est alors une priorité puisque celle-ci est responsable en grande partie de la gravité de la maladie et influe fortement sur le pronostic fonctionnel et la qualité de vie du patient. C'est l'examen qui se discute en premier (même avant le myélogramme).

L'examen de choix est le scanner osseux corps entier, faible dose (voire le TEP-scan selon accessibilité).

L'évolution des MGUS IgM se faisant le plus souvent vers des lymphomes de bas grade (lymphome de la zone marginale, lymphome lymphoplasmo-cytaire ou maladie de Waldenström), le suivi doit être avant tout clinique (syndrome tumoral, signes généraux, hyperviscosité, neuropathie et syndrome hémorragique) et biologique (cytopénies, insuffisance rénale et protéinurie).

Le myélogramme et l'imagerie ne sont pas obligatoires en l'absence de critères cliniques et/ou biologiques de traitement.



En cas d'apparition de critères cliniques et/ou biologiques de traitement, le bilan devra comporter :

- ⊙ un scanner thoraco-abdomino-pelvien (ou une échographie abdominale + un scanner du thorax selon accessibilité),
- ⊙ un myélogramme avec cytologie, phénotypages lymphocytaire et plasmocytaire, caryotype, hybridation *in situ* en fluorescence de la délétion 17p, recherche de mutation MYD88 (± panel séquençage de nouvelle génération lymphoïde),
- ⊙ pas de TEP-scan sauf suspicion clinique de transformation en lymphome de haut grade (progression très rapide des masses tumorales, forte altération de l'état général).

## Remerciements

Le groupe de travail de la commission formation de l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) remercie, pour leur relecture précieuse, les spécialistes en médecine générale : le Dr Nicole Schimdt de la Brélie, le Dr Isabelle Cibois-Honnorat et le Dr Antonio Lopez.

## Références

1. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020(1):380-388.
2. JP Femand. *Horizons Hemato* 2016 ;06(1).
3. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478-85.
4. Vignon M, Bridoux F, Femand JP. Manifestations associées aux gammopathies monoclonales [Monoclonal gammopathy related disorders]. *Rev Prat* 2018 ;68(7):792-76.
5. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292-5.
6. Ronald S Go, S Vincent Rajkumar. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018 ;131(2):163-73.
7. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, Sethi S, Zand L. Rate and Predictors of Finding Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) Lesions on Kidney Biopsy in Patients with Monoclonal Gammopathy. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(10):2400-11.
8. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M, et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol* 2020 Aug 23.
9. Sethi S, Nast CC, D'Agati VD, et al. Standardized reporting of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases: recommendations from a Mayo Clinic/Renal Pathology Society Working Group. *Kidney Int* 2020;98(2):310-313.
10. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45-59.
11. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129(11):1437-47.
12. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012;82(4):465-73.
13. Javaugue V, Dufour-Nourigat L, Desport E, et al. Results of a nationwide cohort study suggest favorable long-term outcomes of clone-targeted chemotherapy in immunotactoid glomerulopathy. *Kidney Int* 2020; S0085-2538(20)30836.
14. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(11):4137-4146.
15. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004;65(1):85-96. [PubMed: 14675039]
16. Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood* 2019;133(6):576-87.
17. Vignon M, Javaugue V, Alexander MP, et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. *Leukemia* 2017;31(1): 123-9.



18. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004;104(1):40-2.
19. Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J* 2022 ;12(4):58.
20. Hussain K, Mehta D, Patel P, Roberts N. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance. *Clin Exp Dermatol* 2022 ;47(4):778.
21. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(1):45-52.
22. Lipsker D. Extensive cutaneous necrosis in monoclonal cryoglobulinemia: an example of monoclonal gammopathy of cutaneous significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(4):e167.
23. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: an update in 2019. *Joint Bone Spine* 2019;86(6):707-713.
24. Galli M, Monti G, Marson P, et al. Recommendations for managing the manifestations of severe and life-threatening mixed cryoglobulinemia syndrome. *Autoimmun Rev* 2019;18(8):778-785.
25. Shalhout SZ, Nahas MR, Drews RE, Miller DM. Generalized Acquired Cutis Laxa Associated with Monoclonal Gammopathy of Dermatological Significance. *Case Rep Dermatol Med* 2020;7480607.
26. Chavarot N, Battistella M, Vignon M, et al. Cutis laxa for diagnosis of  $\gamma$ 1-heavy-chain deposition disease: Report of four cases. *J Dermatol* 2018;45(10):1211-1215.
27. Jachiet M, Harel S, Saussine A, et al. Groupe d'Etude des Dermatoses Associees à une Immunoglobuline Monoclonale. Cutis laxa associated with monoclonal gammopathy: 14 new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(5):945-947.
28. Gobert D, Paule R, Ponard D, et al. A nationwide study of acquired C1- inhibitor deficiency in France: characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(33):e4363.
29. Szalat R, Monsel G, Le Goff W, et al. The spectrum of neutrophilic dermatoses associated with monoclonal gammopathy: association with IgA isotype and inflammatory profile. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5): 809-20.
30. Krause K, Bonnekoh H, Ellrich A, et al. Long-term efficacy of canakinumab in the treatment of Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(6):1681-1686.e5.
31. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood* 2018;131(9):974-81.
32. Gusdorf L, Asli B, Barbarot S, et al. Schnitzler syndrome: validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. *Allergy* 2017;72(2): 177-82.
33. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013;68(5):562-8.
34. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, et al. A multicenter crosssectional study and systematic review of necrobiotic xanthogranuloma with proposed diagnostic criteria. *JAMA Dermatol* 2020;156(3): 270-9. 30
35. Pérez-López I, Herrera-García JD, Martínez-López A, García-Durá E. Necrobiotic Xanthogranuloma: A Cutaneous Manifestation of Monoclonal Gammopathy. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109(9):827. 31
36. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood* 2011;118(14): 3777-3784. 32
37. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood* 2020; 135(15):1199-203.
38. Rosado FG, Oliveira JL, Sohani AR, et al. Bone marrow findings of the newly described TEMPI syndrome: when erythrocytosis and plasma cell dyscrasia coexist. *Mod Pathol* 2015;28(3):367-72.
39. Abou-Ismaïl MY, Rodgers GM, Bray PF, Lim MY. Acquired von Willebrand syndrome in monoclonal gammopathy - A scoping review on hemostatic management. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(2):356-365.
40. Naddaf E, Mauermann ML. Peripheral Neuropathies Associated With Monoclonal Gammopathies. *Continuum (Minneap Minn)* 2020;26(5):1369-83.
41. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2017;92(5):838-50.
42. Briani C, Visentin A, Cerri F, Quattrini A. From pathogenesis to personalized treatments of neuropathies in hematological malignancies. *J Peripher Nerv Syst* 2020;25(3):212-21.
43. Rögnvaldsson S, Steingrímsson V, Turesson I, Björkholm M, Landgren O, Kristinsson SY. Peripheral neuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study including 15,351 cases and 58,619 matched controls. *Haematologica* 2020;105(11):239632.
44. Le Cann M, Bouhour F, Viala K, et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood* 2020; 136(21):2428-2436.
45. Naddaf E, Milone M, Kansagra A, Buadi F, Kourelis T. Sporadic late-onset nemaline myopathy: clinical spectrum, survival, and treatment outcomes. *Neurology* 2019;93(3):e298-e305.

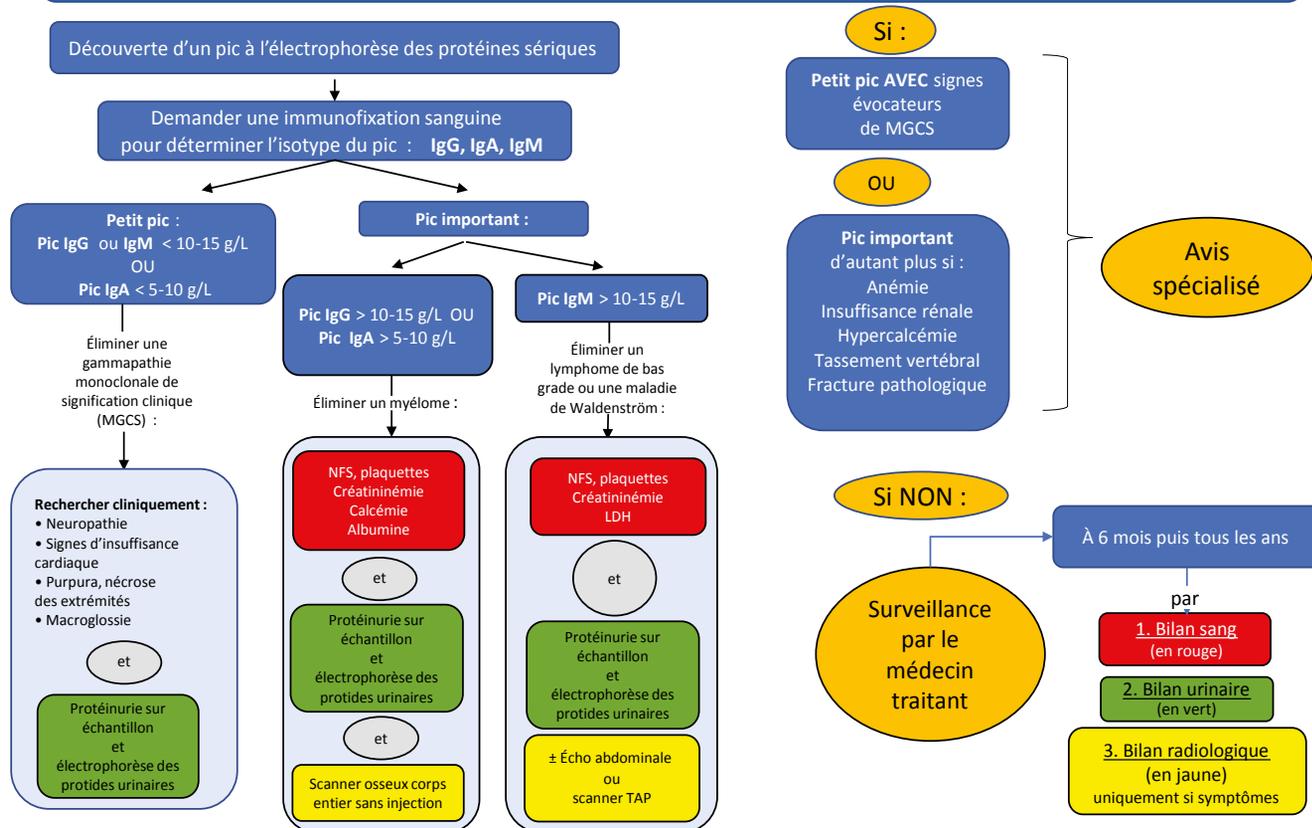


46. Wang C. Recent advances in POEMS syndrome. *Eur J Haematol* 2020 Sep 28.
47. Keddie S, Foldes D, Caimari F, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: A longitudinal cohort study. *Neurology* 2020;95(3):e268-e279.
48. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019; 94(7):812-827.
49. Zhao H, Huang XF, Gao XM, et al. What is the best first-line treatment for POEMS syndrome: autologous transplantation, melphalan and dexamethasone, or lenalidomide and dexamethasone? *Leukemia* 2019;33(4): 1023-9.
50. Wang C, Huang XF, Cai QQ, et al. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia* 2017;31(1):100-6.
51. Kim S, Park TH, Lee SM, et al. Scleromyxoedema with multiple systemic involvement: Successful treatment with intravenous immunoglobulin. *Dermatol Ther* 2020;33(3): e13378.
52. Mahévas T, Arnulf B, Bouaziz JD, et al. Plasma cell- directed therapies in monoclonal gammopathy-associated scleromyxedema. *Blood* 2020;135(14):1101-10.
53. Rongioletti F, Merlo G, Carli C, et al. Histopathologic characteristics of scleromyxedema: a study of a series of 34 cases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(6):1194-200.
54. Karakus S, Gottsch JD, Caturegli P, Eghrari AO. Monoclonal gammopathy of "ocular" significance. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019; 15:100471.
55. Moshirfar M, West W, Ronquillo Y. Paraproteinemic Keratopathy. 2020 Jul 8. In: *StatPearls* [Internet]. *Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing; 2020.
56. Dogan S, Barnes L, Cruz-Vetrano WP. Crystal-storing histiocytosis: report of a case, review of the literature (80 cases) and a proposed classification. *Head Neck Pathol* 2012;6(1):111-120.
57. Nguyen Y, Stirnemann J, Lautredoux F, et al. Monoclonal gammopathy plus positive amyloid biopsy does not always equal AL amyloidosis. *Am J Hematol* 2019 ;94(5):E141-E143.
58. Druey KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):663-70.
59. Xie Z, Chan EC, Long LM, Nelson C, Druey KM. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Am J Med* 2015;128(1):91-5.
60. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24(6):1121-7.
61. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ;15(12):e538-48.
62. Bird J, Behrens J, Westin J, et al. Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol* 2009 ;147(1):22-42.
63. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 2014;99(6):984-96.
64. Maciocia N et al Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering myeloma (SMM): a practical guide to management. *Hematol Oncol* 2017 ;35(4):432-9.
65. van de Donk NWCJ, T Mutis, P J Poddighe, H M Lokhorst, S Zweegman. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int J Lab Hematol* 2016;38 Suppl 1:110-22.
66. Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale HAS Jan 2017
67. Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, et al. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(7):e352-e367.
68. Sidiqi MH, Aljama M, Kumar SK, et al. The role of bone marrow biopsy in patients with plasma cell disorders: should all patients with a monoclonal protein be biopsied? *Blood Cancer J* 2020;10(5):52.
69. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018;131(2):163-73.
70. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106(3):812-7.
71. Hillengass J. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20(6): e302-e312.



## Annexe 1

### Conduite à tenir devant un pic monoclonal à l'électrophorèse Algorithme pour la médecine générale





## Annexe 2

Lyon, le

Cher confrère,

Votre patient,

**M. Nom Prénom**

**DDN**

**Adresse**

est porteur d'une **Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée (MGUS)**.

Il s'agit d'une anomalie essentiellement biologique, à ce jour sans répercussion clinique, et sans affection hématologique avérée nécessitant, à l'heure actuelle, de traitement.

Du fait du faible taux de l'immunoglobuline monoclonale (évalué sur l'électrophorèse des protéines sériques), nous avons jugé que le risque d'évolution vers une maladie hématologique active était suffisamment faible pour ne pas prévoir de suivi systématique en consultation d'Hématologie dans le service, et pour que la surveillance de cette anomalie puisse être réalisée auprès de vous.

**Il s'agira donc habituellement, après deux examens à un rythme semestriel, d'un suivi annuel :**

- **clinique** : il convient de s'assurer qu'il n'y a pas de douleur osseuse notamment, ni de symptôme évocateur d'une manifestation liée à l'immunoglobuline monoclonale en elle-même, en particulier d'amylose : signes d'insuffisance cardiaque, macroglossie, neuropathie périphérique...
- **biologique** : il convient de surveiller le taux de l'immunoglobuline monoclonale (électrophorèse des protéines sériques, analyse de la protéinurie sur échantillon), l'hémo-gramme (recherche d'anémie), la fonction rénale et la calcémie.

**Merci de nous recontacter et/ou nous réadresser le patient en cas :**

- de signe clinique suspect (douleur osseuse, signes évocateurs d'amylose, complication qui reste rare) ;
- d'augmentation significative ( $> 5$  g/L) du taux de l'immunoglobuline monoclonale, évalué sur une simple électrophorèse des protéines sériques (évaluation du composant monoclonal et non pas de la quantité globale d'immunoglobulines), d'apparition d'une protéinurie ( $> 0,5$  g/24 h), d'une anémie (non expliquée par un phénomène inflammatoire ou infectieux récent) d'une altération de la fonction rénale ou d'une augmentation de la calcémie.

Pour l'heure, il est important, en l'état actuel des choses, de rassurer le patient, en lui expliquant bien qu'il n'y a pas de maladie hématologique déclarée et que le risque d'une évolution reste très faible.

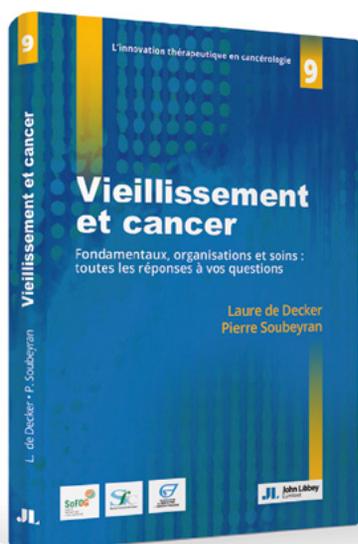
Vous remerciant pour votre collaboration et en restant à disposition pour toute question éventuelle

Bien confraternellement

# Vieillesse et cancer

Fondamentaux, organisations et soins : toutes les réponses à vos questions

Cet ouvrage témoigne d'une étroite collaboration entre oncologues, chercheurs, gériatres et gérontologues.



Collection L'Innovation thérapeutique en cancérologie  
978-2-7420-1732-4  
17 x 24 cm • 382 pages

Formats disponibles  
livre papier + ebook + chapitres

À partir de 47,99 €   

Prendre en charge le cancer de la personne âgée nécessite une **approche innovante**, qui va bien au-delà de la seule expertise médicale. La prise en charge doit être globale et tenir compte des interventions gériatriques, de l'hétérogénéité du vieillissement, des comorbidités ainsi que du « portrait moléculaire » du cancer du patient.

Rédigé par une cinquantaine d'experts, ce livre interroge les **sciences fondamentales et sociales** sur les liens entre effets du vieillissement et cancer, mais il s'agit aussi d'ancrer la réflexion dans la **réalité organisationnelle, clinique et thérapeutique** du **parcours de soins** de la personne âgée atteinte de cancer.

- Les auteurs font appel à la **recherche translationnelle** pour comprendre les **enjeux du vieillissement** ;
- Ils abordent les particularités du cancer chez le sujet âgé par le prisme des **syndromes gériatriques** et non par organe, c'est ce qui fait toute l'originalité de la démarche grâce à une rédaction croisée multidisciplinaire.
- Un état des lieux des organisations de santé met en lumière la **démarche gériatrique** dans le cadre du cancer.
- Des pistes pharmacologiques sont données afin de contextualiser les traitements et **gérer les toxicités**.

Cet ouvrage **didactique, exhaustif, et pratique**, servira tous les praticiens et soignants impliqués dans la prise en charge des patients âgés cancéreux quels que soient les conditions et l'état de santé global du patient.

Sous la direction de

**Pr Laure de Decker**

Professeure en gériatrie, elle dirige le pôle de gérontologie clinique au CHU de Nantes. Elle est également présidente de la Société francophone d'oncogériatrie (Sofog).

**Pr Pierre Soubeyran**

Professeur d'oncologie médicale et directeur de la recherche du centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux.

En savoir +



libraiemedicale.com

# libraiemedicale.com

Livres 

Ebooks 

Chapitres à l'unité 



Livraison à 0,01 €  
selon destination



Plus de  
800 ouvrages



Expédition  
sous 24h



Livraison adaptée  
domicile / travail / retrait



Paiement sécurisé  
CB / Paypal / chèque, ...



Service client  
à votre écoute

# Hématologie

revue officielle de la Société française d'hématologie

[www.hematologie.fr](http://www.hematologie.fr)

La revue officielle de la Société Française d'Hématologie (SFH)



6  
NUMÉROS  
PAR AN

+ 29 années d'archives en ligne  
+ Les numéros spéciaux

## CONDITIONS D'ABONNEMENT

### 6 numéros par an

Les frais de port sont inclus dans ces tarifs.

#### • Abonnements au tarif « Particuliers »

Si vous optez pour ce tarif, l'abonnement et le règlement doivent impérativement être au nom d'une personne physique. Le paiement ne peut émaner d'une institution, d'une société commerciale ou d'une association.

#### ▼ Accès à la version online

Vos codes d'accès (login et mot de passe) vous seront envoyés par e-mail à l'adresse indiquée ci-contre. Si vous ne nous avez pas indiqué d'e-mail lors de votre abonnement vous pouvez activer votre compte directement sur le site à l'aide de votre numéro d'abonné (cf facture).

#### • Abonnements au tarif « Institutions »

##### ▼ Papier seul

Ce tarif concerne tout abonnement souscrit et payé par une personne morale : administration (service hospitalier, laboratoire de recherche, université, etc.), bibliothèque, association, société commerciale, industrie de santé, établissement de soins, cabinet médical.

##### ▼ Papier + online

Le tarif indiqué ici s'applique uniquement pour les centres hospitaliers non universitaires (CH), les cliniques, les cabinets médicaux, les associations, etc.

L'accès est limité à un seul établissement de moins de 20 utilisateurs ou justifiant d'un FTE inférieur à 1 000 sur un site géographique.

Pour ces institutions, l'accès est proposé au choix : soit par login/mot de passe (ceux-ci vous seront envoyés à l'adresse e-mail spécifiée dans le bulletin d'abonnement ci-contre), soit par adresse IP. Une licence spécifique sera exigée pour les CHU, universités, centres de recherche (Inserm, Cnrs, Inra, etc.) ou les entreprises privées (industrie pharmaceutique, etc.). La version complète de cette licence est proposée sur notre site : [www.jle.com](http://www.jle.com) (rubrique : Services / Licence).

Pour obtenir un devis personnalisé, ces institutions doivent contacter les agences spécialisées ou notre service commercial : [institutions@jle.com](mailto:institutions@jle.com).

Tarif préférentiel pour les membres de la Société Française d'Hématologie. Pour en bénéficier, contacter [info@hematologie.net](mailto:info@hematologie.net)

## BULLETIN D'ABONNEMENT ...

à retourner aux Éditions  
**John Libbey Eurotext**  
Bâtiment A - 30, rue Berthollet  
94110 Arcueil - France

- Je désire m'abonner pour un an à *Hématologie*  
 à partir du numéro en cours     à partir du numéro 1/2024

Tarifs  
2024

	Particuliers		Institutions		
	Papier + @	@ seul*	Papier	Papier + @*	@ seul*
France/UE	<input type="checkbox"/> 190 €	<input type="checkbox"/> 165 €	<input type="checkbox"/> 355 €	<input type="checkbox"/> 444 €	<input type="checkbox"/> 411 €
Autres pays	<input type="checkbox"/> 233 €	<input type="checkbox"/> 165 €	<input type="checkbox"/> 397 €	<input type="checkbox"/> 487 €	<input type="checkbox"/> 411 €

Attention, si vous optez pour le tarif « Particuliers », l'abonnement et le règlement doivent être au nom d'une personne physique.

\*Tarifs ci-dessus valables pour les institutions de moins de 20 utilisateurs ou de moins de 1 000 FTE (voir ci-contre)

## VOS COORDONNÉES

NOM : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Service : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal : \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_ Pays : \_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_ Fax : \_\_\_\_\_

E-mail : (Indispensable pour l'accès Internet) \_\_\_\_\_

Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 06/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant.

**Abonnement « Institutions »** : établissements de moins de 20 utilisateurs ou Employés temps plein (FTE) < 1 000

Adresse mail du contact (Indispensable) : \_\_\_\_\_

- Accès au choix :  Par login/mot de passe  
 Par reconnaissance adresse IP

Adresse IP : \_\_\_\_\_

## PAIEMENT

Ci-joint mon règlement d'un montant de : \_\_\_\_\_ €

- par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**  
 par virement bancaire à réception de la facture  
 par carte bancaire :

- Visa     Eurocard / Mastercard

N° \_\_\_\_\_

Date d'expiration \_\_\_\_\_

Cryptogramme visuel \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_

- Je souhaite recevoir une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels.

- N° TVA (obligatoire pour les institutions) : \_\_\_\_\_

**PAIEMENT DÉMATÉRIALISÉ** sur le site [www.hematologie.fr](http://www.hematologie.fr) > onglet S'abonner

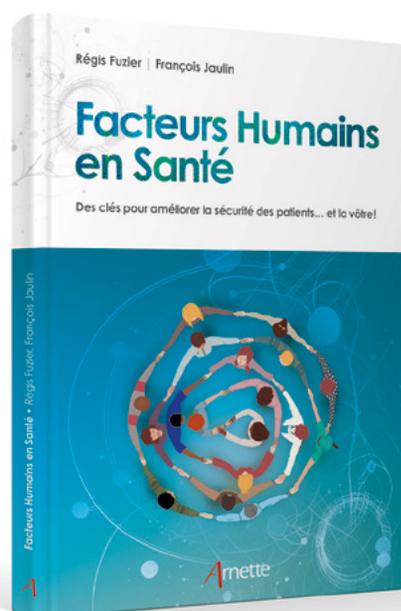
Tél. : 33 (0)1 46 73 06 60 • [contact@jle.com](mailto:contact@jle.com) • [www.jle.com](http://www.jle.com)

**JL** John Libbey  
Eurotext

# Facteurs Humains en Santé

Des clés pour améliorer la sécurité des patients... et la vôtre!

Un ouvrage clé pour appréhender la qualité et la sécurité des soins dans la perspective plus large de la gestion du risque



Octobre 2023  
14,8 x 21 cm  
384 pages

Formats disponibles  
papier + ebook

À partir de  
29,99 €

Cet ouvrage est le premier consacré aux facteurs humains dans la santé. Rédigé par un collectif pluriprofessionnel de soixante auteurs experts, il démontre l'importance des facteurs humains dans les processus d'amélioration des soins.

Il délivre des notions essentielles étayées d'exemples concrets justifiant leur application en pratique quotidienne.

Dans une démarche didactique, chaque chapitre présente la même structure :

- > une **histoire vécue**
- > des **clés pour comprendre**
- > des **clés pour agir**
- > un **retour d'expérience**

Cet outil de terrain accompagnera tous les acteurs impliqués de près ou de loin dans le soin pour rendre le système de santé plus sûr.

Coordonneurs

**Régis Fuzier**

Médecin anesthésiste-réanimateur et pilote professionnel, Oncopole Claudius-Regaud, Institut universitaire du cancer de Toulouse

**François Jaulin**

Mathématicien, médecin anesthésiste-réanimateur, cofondateur de la *Patient Safety Database*, de la *SafeTeam Academy* et de l'association Facteurs humains en santé, Paris

En  
savoir  
+



librairiemedicale.com

# librairiemedicale.com

Livres



Ebooks



Chapitres  
à l'unité



Livraison à 0.01 €  
selon destination



Plus de  
800 ouvrages



Expédition  
sous 24h



Livraison adaptée  
domicile / travail / retrait



Paiement sécurisé  
CB / Paypal / chèque, ...



Service client  
à votre écoute

Arnette

Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant. Pour l'exercer, adressez-vous aux Éditions John Libbey Eurotext - Bât. A / 30 rue Berthollet, 94110 Arcueil, France • RCS Créteil 328 195 904 • APE: 5814Z / SIRET: 328 195 904 00045. [contact@jle.com](mailto:contact@jle.com)

La librairie médicale  
& scientifique  
de John Libbey Eurotext





# Les podcasts dédiés à la pratique métier de l'hématologue

Coordination

**Pr Emmanuel Raffoux**

Chef du service Clinique des Maladies du Sang à l'Hôpital Saint-Louis, Paris

**Dr Jean-Henri Bourhis**

Onco-hématologue à Gustave Roussy, Villejuif. Spécialisé dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques



Site réservé aux professionnels de santé.  
Les podcasts by John Libbey  
Directeur de la publication: Gilles Cahn

Avec le soutien institutionnel de



Ces podcasts sont réalisés en toute indépendance et sous la seule responsabilité des auteurs, du directeur de la publication, qui sont garants de l'objectivité de l'information délivrée. Attention : ces podcasts ont pour objectif de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché et, dans ce cas, ne doivent donc pas être mises en pratique. Toute utilisation ou reproduction même partielle est interdite - Tous droits réservés ©SAS JLE.