



NAVIGUER DANS LA GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI) EN MÉDECINE GÉNÉRALE: CONSEILS CLINIQUES POUR LE NON-SPÉCIALISTEⁱ

Belkacem Mansourⁱⁱ

Service d'Oncologie et d'Hématologie,
Hôpital Jacques Cœur,
Bourges, France

Résumé:

Introduction : La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) est un trouble pré-malin des plasmocytes souvent asymptomatique et découvert fortuitement lors d'examens sanguins de routine. Malgré sa nature généralement bénigne, la GMSI nécessite une stratification du risque et une surveillance continue en raison de sa progression potentielle vers un myélome multiple ou d'autres maladies lymphoprolifératives. **Méthodes :** Une revue narrative de la littérature clé provenant de PubMed, Blood, Embase, Cochrane et New England Journal of Medicine a été menée pour synthétiser les recommandations cliniques actuelles pour le diagnostic, la surveillance et l'orientation des patients atteints de GMSI, spécifiquement dans le contexte des soins primaires. **Résultats :** La prévalence de la GMSI augmente avec l'âge, affectant environ 3 % des individus de plus de 50 ans et jusqu'à 9 % chez ceux de plus de 85 ans. Le risque moyen de progression vers un myélome multiple ou des troubles apparentés est d'environ 1 % par an. Nous fournissons un résumé des critères diagnostiques (incluant l'électrophorèse des protéines sériques, l'immunofixation et l'analyse des chaînes légères libres), un modèle de stratification du risque validé (niveau de protéine M, ratio FLC, type d'immunoglobuline) et des stratégies de suivi fondées sur des preuves. Les critères d'orientation vers l'hématologie et les stratégies de communication pour rassurer les patients sont également discutés. **Conclusion :** Les médecins de soins primaires jouent un rôle central dans l'identification précoce et la surveillance à long terme de la GMSI. Une approche structurée du diagnostic et du suivi, basée sur le risque clinique, peut réduire l'anxiété inutile et optimiser les résultats des patients grâce à une orientation opportune lorsque nécessaire.

Keywords: hématologie, maladie pré-maligne, stratification du risque, myélome, gammopathie monoclonale de signification indéterminée, GMSI

ⁱ NAVIGATING MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE (MGUS) IN PRIMARY CARE: CLINICAL GUIDANCE FOR THE NON-SPECIALIST

ⁱⁱ Correspondence: email mansourbelkacem52@gmail.com

Abstract:

Introduction: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a premalignant plasma cell disorder that is often asymptomatic and incidentally detected during routine blood tests. Although typically benign, MGUS requires risk stratification and ongoing monitoring due to its potential progression to multiple myeloma or other lymphoproliferative disorders. **Methods:** A narrative review of key literature from PubMed, *Blood*, *Embase*, *Cochrane*, and the *New England Journal of Medicine* was conducted to synthesize current clinical recommendations for the diagnosis, monitoring, and referral of patients with MGUS, particularly in the primary care setting. **Results:** The prevalence of MGUS increases with age, affecting approximately 3% of individuals over 50 years old and up to 9% of those over 85 years old. The average risk of progression to multiple myeloma or related disorders is about 1% per year. We summarize the main diagnostic criteria (including serum protein electrophoresis, immunofixation, and free light chain assay), a validated risk stratification model (M-protein level, FLC ratio, immunoglobulin type), and evidence-based follow-up strategies. Criteria for hematology referral and communication strategies to reassure patients are also discussed. **Conclusion:** Primary care physicians play a pivotal role in the early identification and long-term monitoring of MGUS. A structured, risk-adapted approach to diagnosis and follow-up can minimize unnecessary anxiety and optimize patient outcomes through timely referral when appropriate.

Keywords: hematology, premalignant disease, risk stratification, multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS

1. Introduction

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) représente une dyscrasie plasmocytaire asymptomatique fréquemment rencontrée, caractérisée par la présence d'une protéine monoclonale (protéine M) dans le sang sans évidence de dommage d'organe terminal associé tel que l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie ou les lésions osseuses, collectivement désignées par l'acronyme « CRAB » [1, 2]. Décrite pour la première fois dans les années 1960 [3, 4], la GMSI a depuis été reconnue comme un état précurseur du myélome multiple et d'autres troubles lymphoprolifératifs [4]. Bien que typiquement indolente, la GMSI est cliniquement significative en raison de son potentiel de transformation maligne [5, 6].

Les données épidémiologiques montrent que la GMSI affecte environ 3 % des individus de plus de 50 ans, augmentant à près de 9 % chez ceux de plus de 85 ans [7]. Le risque de progression vers des conditions malignes comme le myélome multiple, la macroglobulinémie de Waldenström ou l'amylose AL est d'environ 1 % annuellement [8]. Parce que la GMSI est souvent découverte lors d'évaluations pour des conditions non liées, les médecins de soins primaires (MSP) font fréquemment le diagnostic initial. Il est

donc critique pour les MSP d'être conscients du bilan diagnostique, des modèles de stratification du risque et des voies de surveillance pour la GMSI [9].

Cet article fournit un aperçu de l'épidémiologie, des critères diagnostiques et de la stratification du risque de la GMSI, ainsi que des directives pratiques pour la surveillance et l'orientation dans le cadre des soins primaires.

2. Revue

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), est un trouble plasmocytaire couramment rencontré, souvent fortuit. Elle est caractérisée par la présence d'immunoglobuline monoclonale (protéine M) sans évidence de dommage d'organe terminal. La GMSI affecte environ 3 % des individus de plus de 50 ans et près de 9 % de ceux de plus de 85 ans (Tableau 1).

Tableau 1 : Prévalence de la GMSI par Groupe d'Âge

Tranche d'âge	Prévalence (%)	Notes
50-59	~1,7	Principalement faible risque
60-69	~3,1	Détection augmentée via SPEP
70-79	~5,0	Communément fortuite
80+	>7,5	Coexiste souvent avec d'autres comorbidités

Bien qu'habituellement bénigne, la GMSI porte un risque annuel moyen de 1 % de progression vers un myélome multiple ou d'autres dyscrasies plasmocytaires. Étant donné que de nombreux cas sont d'abord détectés dans les établissements de soins primaires, les médecins généralistes doivent être équipés pour reconnaître et surveiller efficacement la condition.

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée représente un trouble clonal prémalin des plasmocytes caractérisé par la présence d'une immunoglobuline monoclonale (protéine M) dans le sérum, sans évidence de dommage d'organe terminal ou de symptômes attribuables à une malignité plasmocytaire. La physiopathologie de la GMSI implique la prolifération clonale de plasmocytes, qui sécrètent une immunoglobuline homogène. La GMSI est classifiée en sous-types distincts basés sur la nature de la protéine monoclonale produite, chacun avec des implications cliniques uniques et des profils de risque pour la progression vers des malignités hématologiques spécifiques. Ces sous-types incluent la GMSI non-IgM, la GMSI IgM et la GMSI à chaînes légères, qui servent de précurseurs au myélome multiple, à la macroglobulinémie de Waldenström et au myélome multiple à chaînes légères ou à l'amylose AL, respectivement [10, 11] (Figure 1).

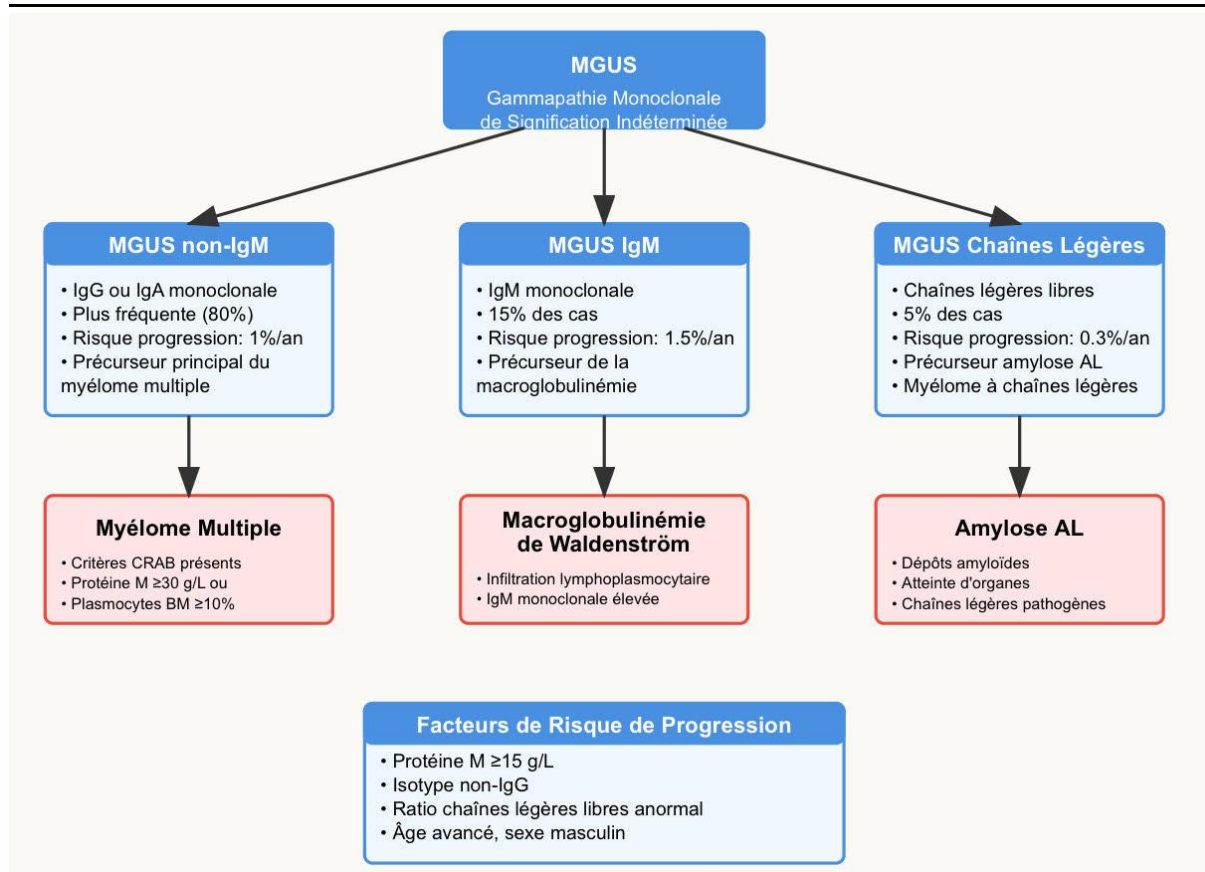


Figure 1 : Sous-types et Caractéristiques de la GMSI

Les médecins de soins primaires rencontreront de plus en plus la GMSI, nécessitant une compréhension structurée de son diagnostic, de l'évaluation du risque et des voies de surveillance.

Étant donné la progression potentielle de la GMSI vers un myélome multiple ou d'autres troubles lymphoprolifératifs [12], la reconnaissance précoce et la stratification appropriée du risque sont essentielles dans les établissements de soins primaires. L'orientation vers l'hématologie est justifiée lorsque des signaux d'alarme cliniques ou de laboratoire suggèrent une progression ou un involvement d'organe. Le Groupe de Travail International du Myélome (IMWG) a établi des critères diagnostiques en 2020 pour standardiser l'identification de la GMSI, mettant l'accent sur les seuils pour la concentration de protéine M, l'infiltration de plasmocytes de la moelle osseuse et l'absence de caractéristiques CRAB (hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie, lésions osseuses (Bone)). Le tableau 2 suivant résume ces critères [13, 14].

Tableau 2 : Critères Diagnostiques pour la GMSI (IMWG 2020)

Critère	Exigence
Protéine M	<30 g/L
Plasmocytes clonaux de moelle osseuse	<10%
Absence de caractéristiques CRAB	(HyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie, lésions osseuses)
Absence d'autre malignité à cellules B	Exclue par imagerie et analyses

Le Modèle de Risque de la Mayo Clinic (2020) fournit un cadre validé pour prédire le risque à long terme de progression chez les patients avec des gammopathies monoclonales. Ce modèle incorpore trois facteurs de risque critiques : la présence d'un isotype non-IgG, une concentration de protéine M égale ou supérieure à 15 g/L, et un ratio anormal de chaînes légères libres (FLC). La présence cumulative de ces facteurs corrèle avec une augmentation incrémentielle du risque de progression sur 20 ans [15, 16]. Cet outil de stratification permet aux cliniciens d'identifier les patients à risque plus élevé et d'adapter les protocoles de surveillance en conséquence pour optimiser les résultats des patients (Tableau 3).

Tableau 3 : Stratification du Risque et Surveillance
 Utilisant le Modèle de Risque de la Mayo Clinic (2020)

Facteurs de Risque Présents	Risque de Progression sur 20 ans
0	~5%
1	~21%
2	~37%
3	~58%

La surveillance efficace des patients nécessite une stratégie de suivi adaptée selon leur niveau de risque. Pour les individus catégorisés comme faible risque, les évaluations de laboratoire doivent être répétées à six mois suivant l'évaluation initiale et ensuite tous les deux à trois ans pour assurer la stabilité continue [17]. Inversement, les patients identifiés comme risque intermédiaire ou élevé méritent une surveillance plus fréquente, avec des tests de laboratoire recommandés tous les six à douze mois. Toute anomalie détectée dans les résultats de laboratoire ou changements cliniques significatifs doivent inciter à une orientation opportune vers un spécialiste en hématologie pour une évaluation et une gestion supplémentaires. Ces directives visent à optimiser les résultats des patients grâce à une surveillance appropriée basée sur le risque et une intervention précoce (Tableau 4).

Tableau 4 : Directives de Suivi (Rajkumar 2022)

Catégorie de Risque	Programme de Suivi	Action
Faible risque	Répéter les analyses à 6 mois, puis tous les 2-3 ans	Surveillance de routine
Risque intermédiaire/élevé	Répéter les analyses tous les 6-12 mois	Surveillance plus fréquente
Critères d'orientation	Analyses anormales ou changement clinique	Orienter vers spécialiste en hématologie

Les Médecins Généralistes (MG) sont essentiels dans l'évaluation initiale et la gestion continue des patients avec gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Lors du diagnostic, les MG doivent mener des investigations de laboratoire de base complètes pour établir un profil clinique et évaluer les facteurs de risque [18, 19]. L'éducation du patient est primordiale pour assurer la compréhension de la nature bénigne de la GMSI tout en soulignant la nécessité de vigilance pour une progression

potentielle [9, 19]. Les stratégies de suivi doivent être individualisées basées sur la catégorie de risque du patient, avec des ajustements appropriés dans la fréquence et l'étendue de la surveillance. L'orientation vers des spécialistes en hématologie est justifiée lorsque des indicateurs cliniques ou de laboratoire suggèrent une progression ou transformation de la maladie, tel qu'une augmentation des niveaux de protéine M ou l'émergence de critères CRAB (hyperCalcémie, atteinte Rénale, Anémie, lésions osseuses) [1, 20]. La liste de contrôle suivante décrit les tâches recommandées et leur calendrier respectif pour optimiser les soins aux patients dans le cadre des soins primaires (Tableau 5).

Tableau 5 : Liste de Contrôle de Gestion des Médecins Généralistes pour la GMSI

Tâche	Fréquence	Notes
Analyses de base	Au diagnostic	SPEP, IFE, FLC, calcium, créatinine, anémie, douleur osseuse ou lésion lytique
Éducation du patient	Au diagnostic	Expliquer le potentiel bénin vs malin
Surveillance de progression	Par groupe de risque	Ajuster le suivi en conséquence
Orientation en hématologie	Au besoin	Pour augmentation protéine M, signes CRAB, ou transformation

3. Conclusions

La GMSI est une découverte commune, souvent fortuite chez les adultes âgés. Bien que largement bénigne, son potentiel de transformation maligne nécessite un suivi structuré. Les médecins généralistes sont uniquement positionnés pour gérer la GMSI longitudinalement, identifier les signes d'alarme de progression et coordonner les soins multidisciplinaires lorsque nécessaire.

Remerciements

Je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude au Professeur Emmanuel Gyan, hématologue et Chef du Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire au Centre Hospitalier Universitaire de Tours, dont les encouragements constants, la bienveillance et le soutien inestimable ont été instrumentaux dans l'achèvement de cet article. Sa rigueur intellectuelle et ses conseils éclairés m'ont permis de progresser avec confiance et précision. Je remercie également chaleureusement le Dr Thomas Chalopin, spécialiste et référent du myélome multiple au Centre Hospitalier Universitaire de Tours, pour sa disponibilité indéfectible et sa générosité à partager son expertise. Il n'a jamais décliné une occasion de discussion, et sa contribution a été de grande valeur pour approfondir ma compréhension de ce sujet complexe. Je souhaite également exprimer mes sincères remerciements à mon chef de service, le Dr Abdallah Maakaroun, qui m'a encouragé à assister à la formation d'annonce diagnostique organisée par le Centre Hospitalier Universitaire de Tours en novembre 2022. Cette formation a été le point de départ de ce

travail, inspirée par un cas clinique impliquant la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI). À vous tous, mes remerciements les plus sincères.

Conflits d'intérêts

En conformité avec le formulaire de divulgation uniforme de l'ICMJE, tous les auteurs déclarent ce qui suit : Informations de paiement/services : Tous les auteurs ont déclaré qu'aucun soutien financier n'a été reçu d'aucune organisation pour le travail soumis. Relations financières : Tous les auteurs ont déclaré qu'ils n'ont aucune relation financière actuellement ou dans les trois années précédentes avec des organisations qui pourraient avoir un intérêt dans le travail soumis. Autres relations : Tous les auteurs ont déclaré qu'il n'y a aucune autre relation ou activité qui pourrait sembler avoir influencé le travail soumis.

À propos de l'auteur

Poste actuel :

Chercheur et Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie-Oncologie, Unité de Recherche Clinique, Centre Hospitalier Jacques Cœur.

Formation académique :

Docteur en médecine, spécialité Hématologie.

Domaines de recherche :

Hématologie-Oncologie, Cancérologie, Soins de support en onco-hématologie, Soins palliatifs en cancérologie.

Participation à la recherche :

- Membre de l'unité de recherche clinique, Centre Hospitalier Jacques Cœur de Bourges, France
- Membre du réseau Onco-Centre, France
- Membre de la Société Française d'Hématologie
- Membre de la Société Francophone d'Oncogériatrie
- Membre de la Société Francophone de Greffe de Moelle Osseuse et Thérapie Ciblée

Profils académiques :

- **ORCID** : <https://orcid.org/0009-0009-8195-2612>
- **ResearchGate** : <https://www.researchgate.net/profile/Belkacem-Mansour>
- **Page institutionnelle** : <https://www.ch-bourges.fr/>

Références

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006, 354:1362-9. 10.1056/NEJMoa054494

2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014, 15:538-548. 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
3. Waldenström J: Studies on macroglobulinemia: Waldenström's disease. *Acta Med Scand.* 1961, 170:53-66. 10.1111/j.0954-6820.1961.tb03669.x
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al.: Monoclonal gammopathy consistently precedes multiple myeloma. *Blood.* 2009, 113:5412-17. 10.1182/blood-2009-02-206912
5. Bladé J, Kyle RA: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999, 13:1181-1202. 10.1016/S0889-8588(05)70051-5
6. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al.: Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of MGUS. *Blood.* 2008, 111:785-89. 10.1182/blood-2007-06-098799
7. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al.: Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002, 346:564-9. 10.1056/NEJMoa012046
8. Singh G, Thomas J, Crookston KP: MGUS and aging. *Clin Geriatr Med.* 2012, 28:145-57. 10.1016/j.cger.2011.09.014
9. Mayo Clinic Staff: MGUS diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010, 85:825-33. 10.4065/mcp.2010.0160
10. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, et al.: Racial differences in MGUS prevalence. *Am J Hematol.* 1998, 59:3-180. 10.1016/s0002-9343(98)00080-1
11. Landgren O, Kristinsson SY, Pfeiffer RM, et al.: Higher risk of MGUS and multiple myeloma among African Americans. *Leukemia.* 2014, 28:1371-3. 10.1038/leu.2013.358
12. Merlini G, Stone MJ: Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006, 108:2520-30. 10.1182/blood-2006-02-003871
13. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al.: Clinical course and prognosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007, 356:2582-90. 10.1056/NEJMoa065011
14. Kastritis E, Dimopoulos MA: Recent advances in AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2016, 172:729-45. 10.1111/bjh.13844
15. Rajkumar SV: Updated diagnostic criteria and staging of multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016, 36:418-23. 10.14694/EDBK_156738
16. Rajkumar SV, Kumar S: MGUS and smoldering multiple myeloma: update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022, 97:617-26. 10.1002/ajh.26437
17. Dispenzieri A: How I manage MGUS. *Blood.* 2018, 131:163-73. 10.1182/blood-2017-08-744899
18. Rajkumar SV: Mayo Clinic risk stratification for MGUS. *Mayo Clin Proc.* 2005, 80:1447-53. 10.4065/80.10.1447

19. Kyle RA, Greipp PR: MGUS and smoldering myeloma overview. *Curr Hematol Rep.* 2003, 2:196-201. 10.1007/s12185-003-0053-8
20. International Myeloma Working Group: Updated criteria for MGUS diagnosis. *Br J Haematol.* 2020, 189:397-408. 10.1111/bjh.16428

Creative Commons licensing terms

Author(s) will retain the copyright of their published articles agreeing that a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) terms will be applied to their work. Under the terms of this license, no permission is required from the author(s) or publisher for members of the community to copy, distribute, transmit or adapt the article content, providing a proper, prominent and unambiguous attribution to the authors in a manner that makes clear that the materials are being reused under permission of a Creative Commons License. Views, opinions and conclusions expressed in this research article are views, opinions and conclusions of the author(s). Open Access Publishing Group and European Journal of Public Health Studies shall not be responsible or answerable for any loss, damage or liability caused in relation to/arising out of conflicts of interest, copyright violations and inappropriate or inaccurate use of any kind content related or integrated into the research work. All the published works are meeting the Open Access Publishing requirements and can be freely accessed, shared, modified, distributed and used in educational, commercial and non-commercial purposes under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).