

Mémoire DES Rhumatologie

Alix FRAIN DE LA GAULAYRIE
née le 07/07/1989

Sous la direction de
Madame le Professeur Béatrice BOUVARD

**Suivi prospectif d'une cohorte de
GMSI à 2 ans**

Evolution des paramètres osseux et hématologiques

Soutenu à Pontivy le 06 octobre 2018

Introduction (1)

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)

- ▶ Excès protéine monoclonale sérique ou urinaire
- ▶ Absence d'atteinte organique
- ▶ < 10 % plasmocytes à l'exploration médullaire

- ▶ Asymptomatique, découverte fortuite

- ▶ Anomalie biologique pré-maligne
- ▶ Environ 1 % de transformation par an

- ▶ Prévalence augmente avec l'âge
 - 5,3 % > 70 ans et 7,5 % > 85 ans

-
- ▶
 - *Kyle et al., 2002,*
 - *International Myeloma Working Group, 2003*

Introduction (2)

Ostéoporose

- ▶ ↗ résorption osseuse sans augmentation suffisante de la formation osseuse
- Altération de la qualité osseuse et baisse de la masse osseuse
- Fracture pour un faible traumatisme

Dans le myélome multiple (MM)

- ▶ Découplage : ↘ ostéo-formation et ↗ résorption osseuse
- Ostéolyse et fracture pathologique

Remodelage osseux des GMSI moins connu

- ▶ Risque augmenté de fracture ostéoporotique
Principalement axiale (risque fracture vertébrale x 6)

- ▶ Etudes antérieures rétrospectives , pas de radiographie du rachis systématique

▶ • *Kyle et al., 2002*
• *Briot et al., 2018*

• *Gregersen et al., 2006*
• *Melton et al., 2004*

• *Kristinsson et al., 2010*
• *Bida et al., 2009*

Introduction (3)

Objectif de l'étude

- ▶ **Evaluation densité minérale osseuse (DMO) et incidence des fractures chez patients atteints d'une GMSI en parallèle de l'évolution hématologique**

- Influence des paramètres osseux sur l'évolution de la GMSI
- Influence des paramètres hématologiques sur le remodelage osseux



Matériel et méthodes (1)

- ▶ Étude prospective au CHU d'Angers entre mai 2008 et février 2018

- ▶ Adultes avec gammapathie monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), ou à l'immunoélectrophorèse (IEPS)

- Exclusion si ostéoporose connue et/ou traitée, ou si découverte gammapathie lors d'un bilan d'ostéoporose

- Exclusion si diagnostic final d'hémopathie maligne

- ▶ Critères du diagnostic de GMSI:
 - Composant monoclonal < 30 g/L
 - Pas de lésion osseuse lytique, ni de fracture pathologique
 - Pas d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, ni d'anémie
 - Plasmocytose médullaire < 10 %

Matériel et méthodes (2)

Pour chaque patient

- ▶ Clinique et interrogatoire
 - *Age, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), antécédents, âge de la ménopause, traitement hormonal, antécédents personnel et familial de fracture et leur mécanisme, traitement habituel, consommation calcique*

- ▶ Radiographies rachis thoraco-lombaire face et profil, relue par 2 investigateurs expérimentés, en aveugle du statut osseux du patient

- ▶ DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) sur le même appareil et avec le même technicien

- ▶ Bilan sanguin et urinaire, évaluation hématologique et osseuse
 - *Numération, EPS et IEPS, β_2 microglobuline, lactate deshydrogénase (LDH), créatininémie, calcémie, phosphorémie, albuminémie, taux de 25-OH vitamine D, parathormone (PTH), phosphatases alcalines osseuses (PAO), et téléopeptide C-terminal du collagène de type I (CTX)*



Matériel et méthodes (3)

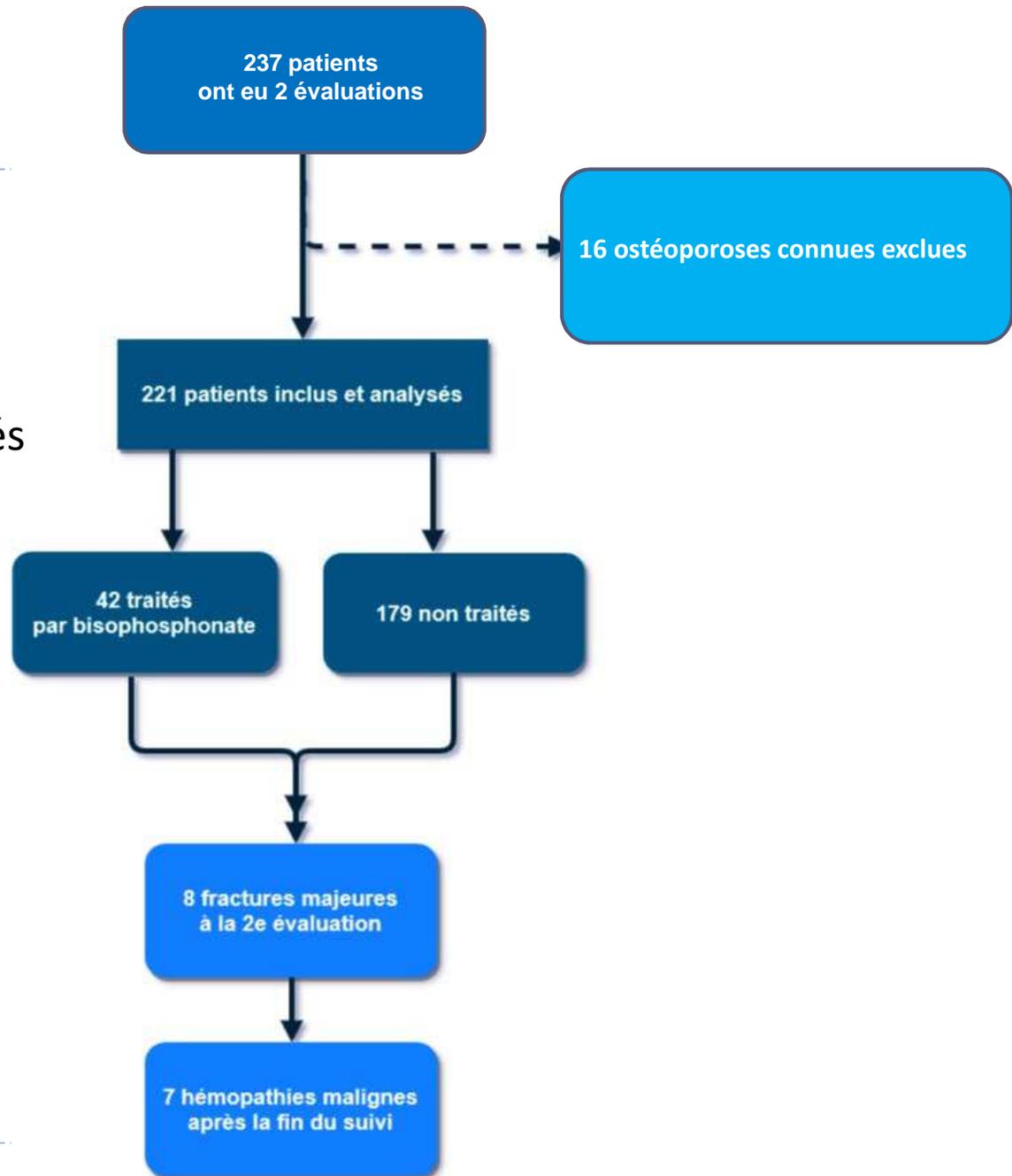
- ▶ Examens réalisés en hôpital de jour de rhumatologie
- ▶ Au diagnostic, puis renouvelés 2 ans plus tard

→ Ostéoporose si T-score $<$ ou $= - 2,5$

→ GMSI « faible risque » si IgG $<$ 15 g/L et rapport K/L normal

Résultats (1)

- ▶ De mai 2008 à février 2018
- ▶ 221 patients inclus et analysés
 - 114 femmes et 107 hommes
- ▶ Intervalle moyen 29,2 mois



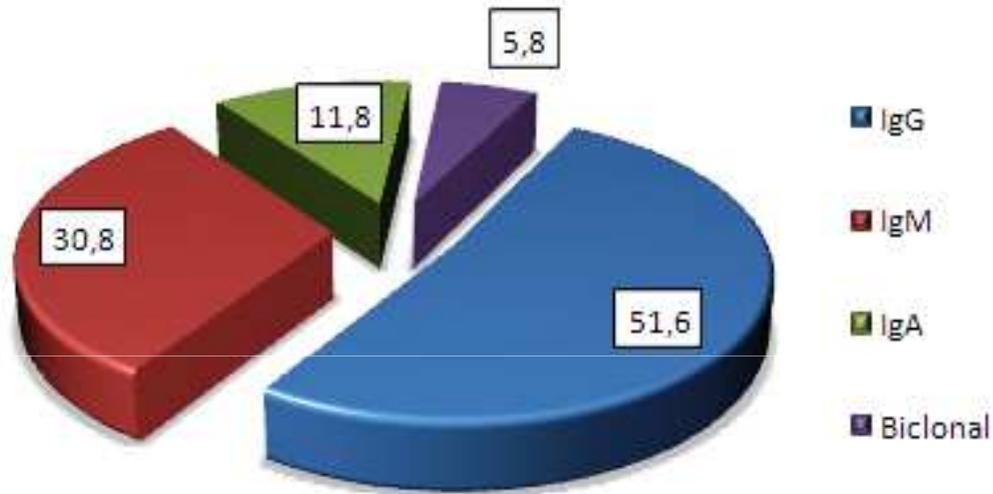
Résultats (2) - Description

Caractéristiques	Valeur ± écart-type 1 ^{ère} évaluation
Age, ans	65.71 ± 11.52
IMC, kilogramme/m ²	26.73 ± 5.73
Albumine, g/l	42.09 ± 4.58
Créatinine, µmol/l	75.54 ± 17.15
Calcium, mmol/l	2.35 ± 0.43
PTH, pg/ml	33.50 ± 23.64
LDH, UI/l	244.17 ± 89.87
β2 microglobuline, mg/l	2.14 ± 0.75
Composant monoclonal, g/l	6.15 ± 4.78
Ratio pic/albumine	0.17 ± 0.35
Ratio Kappa/Lambda	2.75 ± 7.61

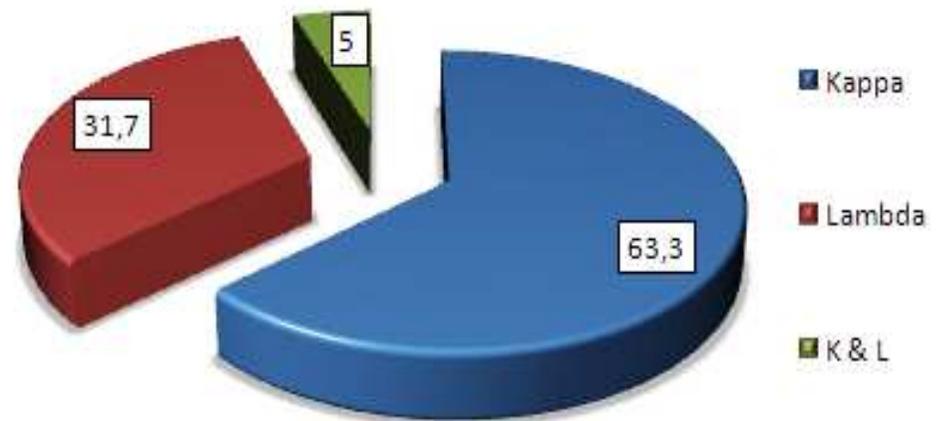


Résultats (3) - Description

Chaîne lourde (%)



Chaîne légère (%)



Résultats (4) - Description

- ▶ **31 patients avec antécédent de fracture majeure (14,0 %)**
 - *Plus âgés (72 versus 64 ans, $p=0,001$)*
 - *T-score plus bas à tous les sites*
- ▶ **38 patients avec ostéoporose densitométrique (17,2 %)**
- ▶ **26 patients avec ≥ 1 fracture vertébrale (11,8 %)**
- ▶ **42 patients traités par bisphosphonates (BP) (19,0 %)**
 - *33 en intraveineux*
- ▶ Prescription calcium et vitamine D chez tous les patients si nécessaire



Résultats (5) – Évolution GMSI sur 2 ans

- ▶ Stabilité des valeurs du composant monoclonal et du ratio pic/albumine
 - ▶ Pas de différence chez les patients traités par BP
 - ▶ Pas de différence d'évolution de la GMSI entre les différents isotypes de chaînes lourdes et légères

7 hémopathies malignes (2 MW, 3 MM, 2 LNH)

- ▶ Pas d'ostéoporose ni de traitement par BP
- ▶ Pas de différence de densité minérale osseuse
- ▶ Pas d'élévation du CTX, pas de différence métabolisme phospho-calcique
- ▶ Ratio Kappa/Lambda significativement plus élevé (23,91 *versus* 2,13)
- ▶ 2 avaient des caractéristiques de GMSI de « faible risque »



Résultats (6) – Évolution DMO sur 2 ans

- ▶ Chez les patients traité par BP, \nearrow de la DMO aux 3 sites, significative au col fémoral et au rachis lombaire

Non traités	Chaine lourde						Chaine légère			
	Ig A	p	Ig G	p	Ig M	p	Kappa	p	Lambda	p
DMO HT _{1st}	0.964 ± 0.119	0.781	0.914 ± 0.118	<u>0.030</u>	0.973 ± 0.153	0.055	0.951 ± 0.143	<u>0.016</u>	0.918 ± 0.110	0.415
DMO HT _{2nd}	0.961 ± 0.117		0.906 ± 0.119		0.954 ± 0.143		0.939 ± 0.140		0.913 ± 0.108	
DMO CF _{1st}	0.809 ± 0.121	0.444	0.749 ± 0.096	0.087	0.777 ± 0.145	0.134	0.778 ± 0.128	<u>0.035</u>	0.746 ± 0.095	0.234
DMO CF _{2nd}	0.804 ± 0.121		0.742 ± 0.095		0.766 ± 0.141		0.769 ± 0.129		0.740 ± 0.093	
DMO RL _{1st}	1.026 ± 0.157	0.304	0.977 ± 0.136	0.651	1.033 ± 0.114	0.349	1.015 ± 0.136	0.136	0.981 ± 0.131	<u>0.047</u>
DMO RL _{2nd}	1.011 ± 0.141		0.973 ± 0.140		1.043 ± 0.132		1.024 ± 0.140		0.958 ± 0.134	

- ▶ Pas de différence âge/sexe/IMC entre les groupes Kappa et Lambda



Résultats (7) – Nouvelle fracture majeure

8 patients avec nouvelle fracture majeure

- ▶ Plus âgés (76 *versus* 65 ans, $p=0,008$)
- ▶ DMO plus basse au col fémoral (0,617 *versus* 0,740 g/cm², $p=0,014$)
- ▶ 50 % avec atcd fracture majeure à la 1^{ère} évaluation
- ▶ Pas de différence des paramètres biologiques hématologiques, ni des paramètres du remodelage osseux



Résultats (8) – GMSI de faible/haut risque

IgG < 15g/L et rapport Kappa/Lambda normal

- ▶ 77 GMSI « faible risque » et 144 « haut risque »
- ▶ Composant monoclonal plus bas (5,24 *versus* 6,64 g/L, $p=0,038$)
- ▶ DMO hanche totale et rachis lombaire plus basse à la 1^{ère} et 2^{ème} évaluation
 - Mais davantage de corticoïdes
- ▶ Pourcentage similaire de patients traités par BP
- ▶ Pas de différence sur nouvelle fracture majeure, ni nouvelle fracture vertébrale
- ▶ Pas de différence PTH, LDH, PAO ni CTX entre les 2 groupes



Discussion (1)

- ▶ Population représentative et comparable aux autres cohortes de GMSI
- ▶ Diagnostic de GMSI selon critères internationaux
- ▶ Exclusion patients avec ostéoporose connue et/ou traitée
- ▶ Méthodologie similaire 1^{ère} et 2^{ème} évaluation
- ▶ Radiographies systématiques rachis dorso-lombaire face et profil
- ▶ Double lecture
- ▶ Fracture vertébrale peu symptomatique



- *Kyle et al., 2006*
- *Cabrera et al., 2014*

- *Saleun et al., 1982*
- *International Myeloma Working Group, 2003*

Discussion (2)

- ▶ Augmentation de la DMO chez les GMSI traités par BP

- ▶ Diminution DMO chez non traités
 - ∟ significative DMO rachis lombaire dans groupe Lambda
 - ∟ significative DMO hanche dans groupe Kappa

- ▶ Pas de différence entre les fracturés selon leur isotype

- ▶ Etudes sur risque fracturaire et chaîne légère discordantes
 - Gregersen *et al* ⇒ Augmentation risque relatif fracture chez Kappa
 - Piot *et al* ⇒ Association chaîne légère Lambda et fracture vertébrale

Discussion (3)

- ▶ Pas de différence d'évolution hématologique entre patients traités par BP et non traités

- ▶ Acide Zolédronique = bloque résorption osseuse
 - Traitement de l'ostéoporose
 - Mais aussi des complications osseuses du myélome

- ▶ Pas d'étude bisphosphonates et évolution GMSI

- ▶ Études montrant que administration de bisphosphonates ne modifiait pas l'évolution du MM asymptomatique en MM symptomatique

▶

- *Kyle et al., 2010*
- *Rajkumar et al., 2005*

- *Martin et al., 2002*
- *Musto et al., 2003*

Discussion (4)

- ▶ Peu d'évolution du composant monoclonal à 2 ans

7 hémopathies malignes

- ▶ Aucun n'avait reçu de bisphosphonates, mais nombre limité de patients
- ▶ Pas d'élévation du CTX à la 1^{ère} évaluation
- ▶ Selon Bataille *et al*, ↗ résorption osseuse serait un signe précoce de malignité, retrouvé chez les GMSI à haut risque de transformation

Discussion (5)

GMSI « faible risque »

- ▶ Risque moindre de transformation maligne
- ▶ Certains auteurs ne recommandent pas de suivi hématologique
- ▶ Pronostic osseux de la GMSI « faible risque » est le même que les autres GMSI

Conclusion

Une étude prospective portant sur une cohorte bien définie de GMSI avec un recueil rigoureux et un suivi des caractéristiques osseuses et hématologiques

- ▶ Résultats rassurants quant à l'évolutivité de la GMSI
- ▶ Efficacité des bisphosphonates sur la DMO
- ▶ Un suivi plus long est souhaitable



∞ Merci pour votre attention ∞

