

Les conséquences osseuses des gammopathies monoclonales de signification indéterminée

Mémoire pour le Diplôme d'Études Spécialisées de
Rhumatologie

LEGUILLON Théo

Présenté et soutenu publiquement le 05-06 octobre 2018

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)

- GMSI = présence anormale d'une protéine monoclonale dans le sang ou dans les urines
- Découverte fortuite
- Prévalence ⁽¹⁾ :
 - 3.2% après 50 ans
 - 5.3% après 70 ans
 - Prédominance masculine :
 - 8.9% chez les hommes de plus de 85 ans
 - 7.0% chez les femmes de plus de 85 ans
- Afro-américains > caucasiens > hispaniques et asiatiques

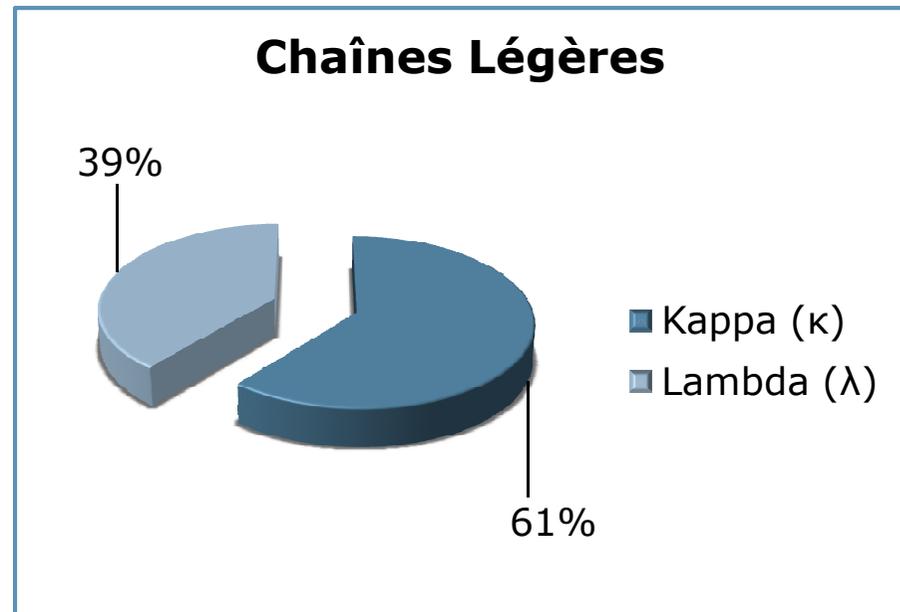
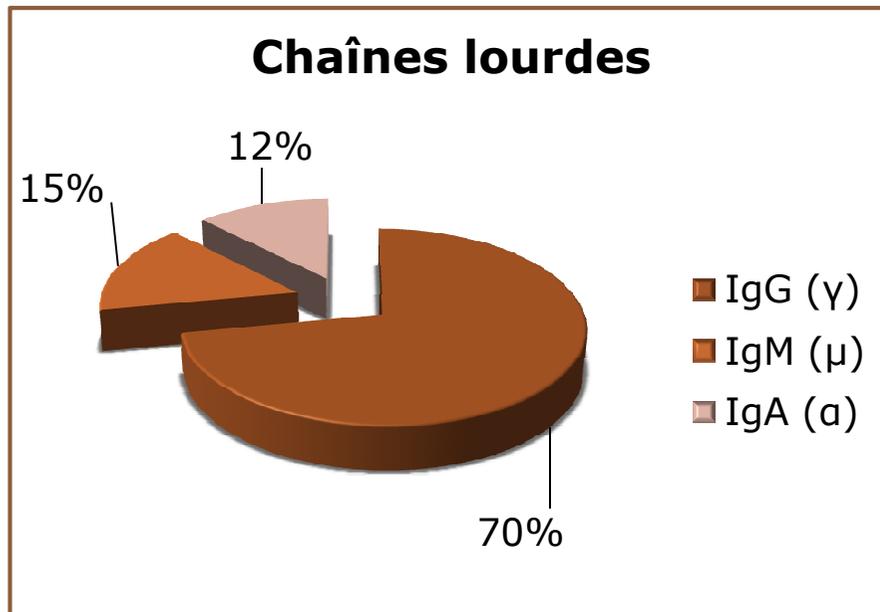
⁽¹⁾ Kyle RA et al. NEJM, 2006.

Définition de la GMSI (2)

	Critères diagnostics
GMSI	<p><u>3 critères nécessaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Pic monoclonal < 30 g/L- Plasmocytose médullaire < 10%- Absence d'atteinte myélomateuse d'organe (CRAB) ou de désordre lympho-plasmocytaire

(2) Palumbo A et al. J Clin Oncol, 2014.

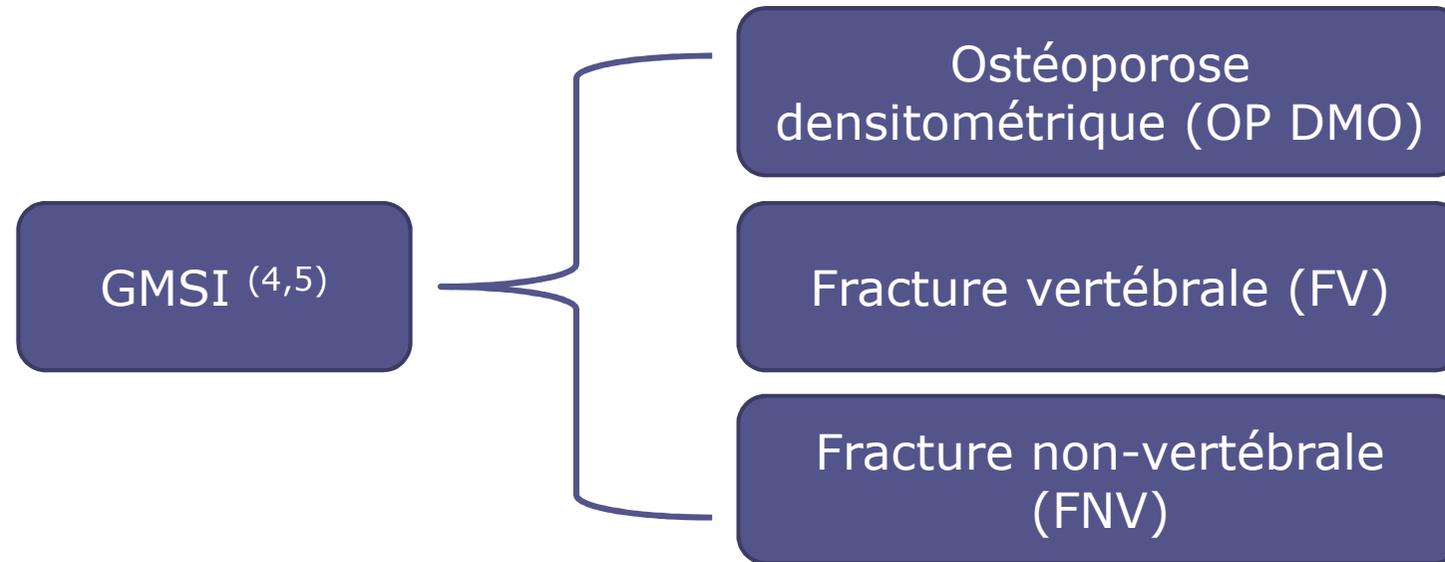
Répartition et évolution de la GMSI (3)



Risque d'évolution vers une hémopathie maligne : $\sim 1\%/an$

(3) Kyle RA et al. NEJM, 2018.

Liens établis... mais...



- Pas de distinction entre FV traumatique et spontanée
 - Pas de distinction entre FV clinique et radiologique
 - Absence d'évaluation radiographique systématique
- **20-40 % des FV sont pas ou peu symptomatiques** (6,7)

(4) Drake MT et al. J Bone Miner Res, 2014.

(5) Bida JP et al. Mayo Clin Proc, 2009.

(6) Maghraoui et al. Bone, 2013.

(7) Cooper C et al. J Bone Miner Res, 1992.

Pourquoi dépister les fractures vertébrales ?

- Conséquences médicales ⁽⁸⁾
- Conséquences économiques, sociales, professionnelles et personnelles ⁽⁸⁾
- Facteur prédictif de survenue d'autres fractures vertébrales et non-vertébrales ^(9 - 11)
- Actuellement :
 - Ostéoporose = dépistage d'une gammopathie monoclonale par électrophorèse des protéines sériques (EPS)
 - **GMSI ≠ dépistage de l'ostéoporose densitométrique et/ou fracturaire ⁽¹²⁾**

⁽⁸⁾ Ross PD. The American Journal of Medicine, 1997.

⁽⁹⁾ Lindsay R et al. JAMA, 2001.

⁽¹⁰⁾ Melton LJ et al. Osteoporos Int, 1999.

⁽¹¹⁾ Kanis JA et al. Bone, 2004.

⁽¹²⁾ Go RS, Rajkumar SV. Blood, 2018.

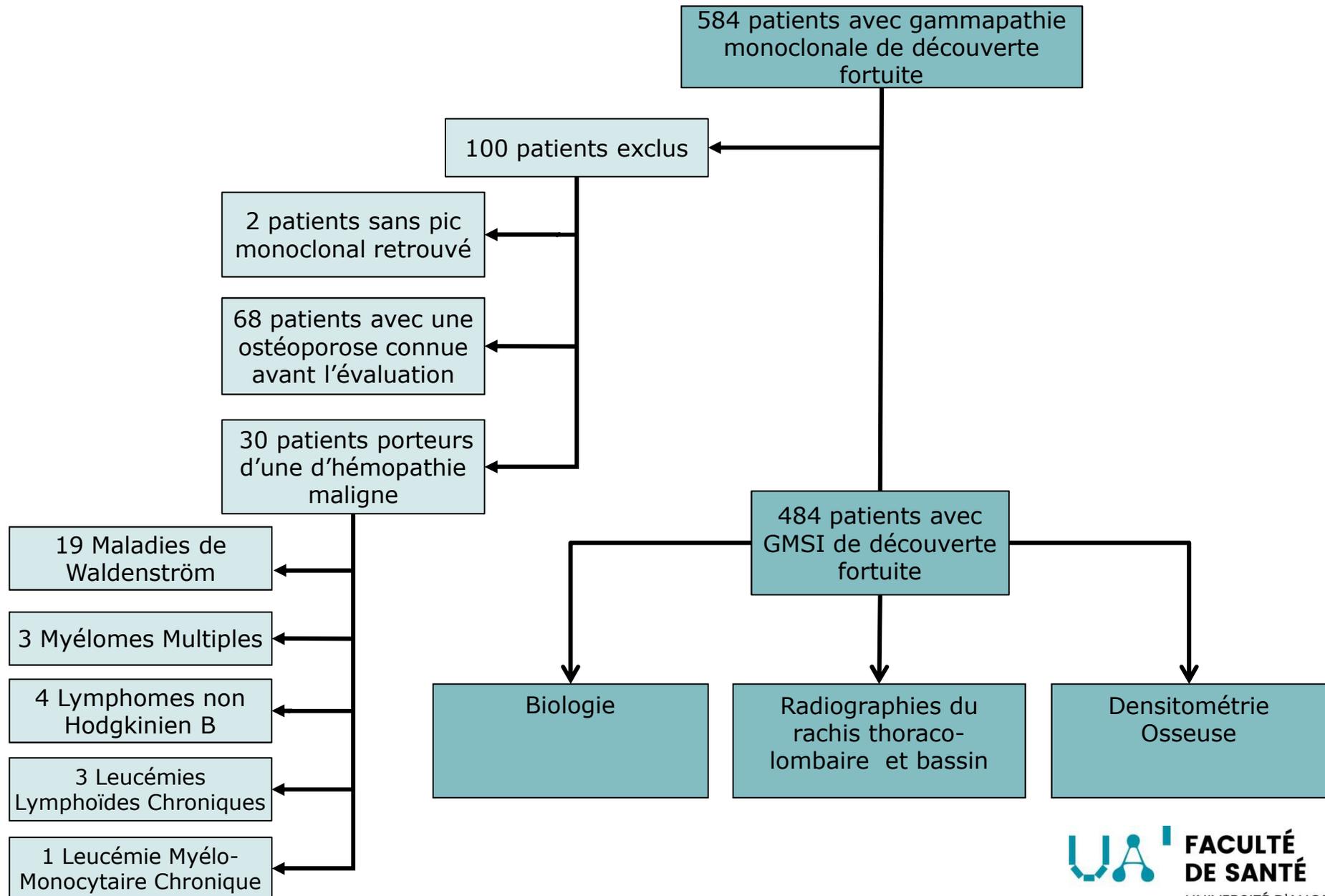
Objectifs

- Évaluer de façon prospective les conséquences osseuses et hématologiques observables chez des patients présentant une GMSI de découverte fortuite
- Définir les facteurs de risque associés aux événements osseux

Étude

- Transversale et descriptive de l'évaluation initiale d'une cohorte prospective longitudinale
- Monocentrique :
 - Service de Rhumatologie du CHU d'Angers
- Période d'inclusion des patients :
 - 1er janvier 2008 au 31 décembre 2017

Recrutement et devenir des patients



Patients

- 484 patients inclus :

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">- Âge > 18 ans- GMSI selon les critères IMWG ⁽¹³⁾	<ul style="list-style-type: none">- Âge < 18 ans- Ostéoporose connue et traitée- Cancer solide actif ou hémopathie maligne- Découverte de la GMSI dans le bilan d'une ostéoporose ou d'une fracture à basse énergie- Diagnostic final d'une hémopathie maligne B

⁽¹³⁾ Rajkumar et al. Lancet Oncol, 2014.

Méthodes

- Pour chaque patient :
 - **Recueil de données cliniques :**
 - Âge, sexe, ethnie, IMC
 - Comorbidités et traitements
 - Facteurs de risque d'ostéoporose
 - **Bilan biologique osseux et hématologique**
 - **Densitométrie osseuse (DMO):**
 - Rachis lombaire
 - Extrémité supérieure du fémur
 - **Radiographies du rachis thoraco-lombaire et du bassin**

L'analyse des fractures vertébrales

- Double lecture en 3 étapes :
 - 1/ Détection d'une ou plusieurs fractures vertébrales
 - 2/ Déterminer le caractère bénin ou malin
 - 3/ Grader la sévérité de la fracture par la classification semi-quantitative de Genant ⁽¹⁴⁾

⁽¹⁴⁾ Genant HK et al. J Bone Miner Res, 1993.

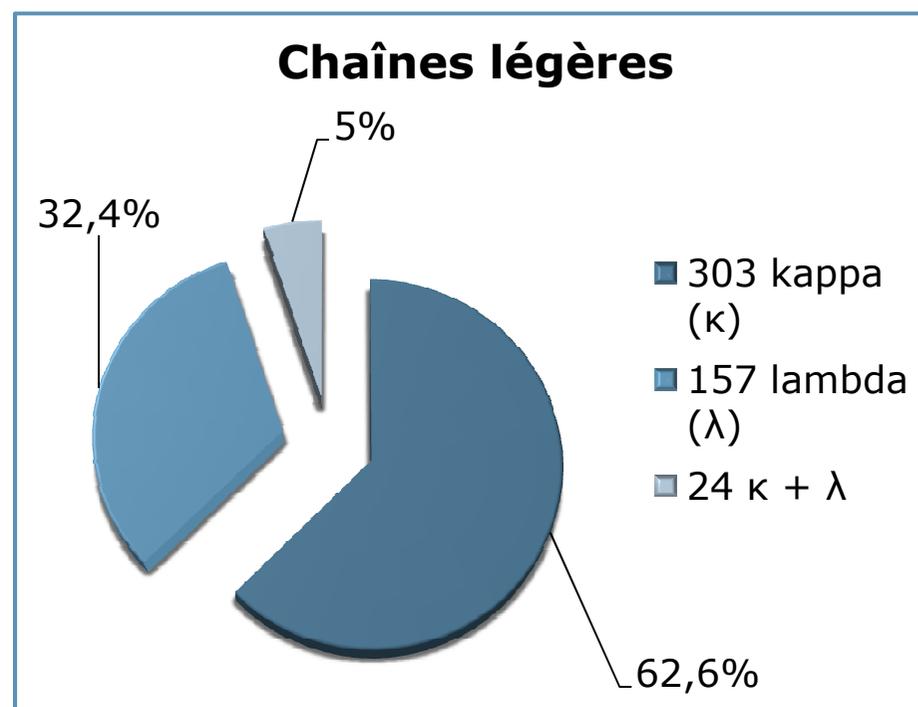
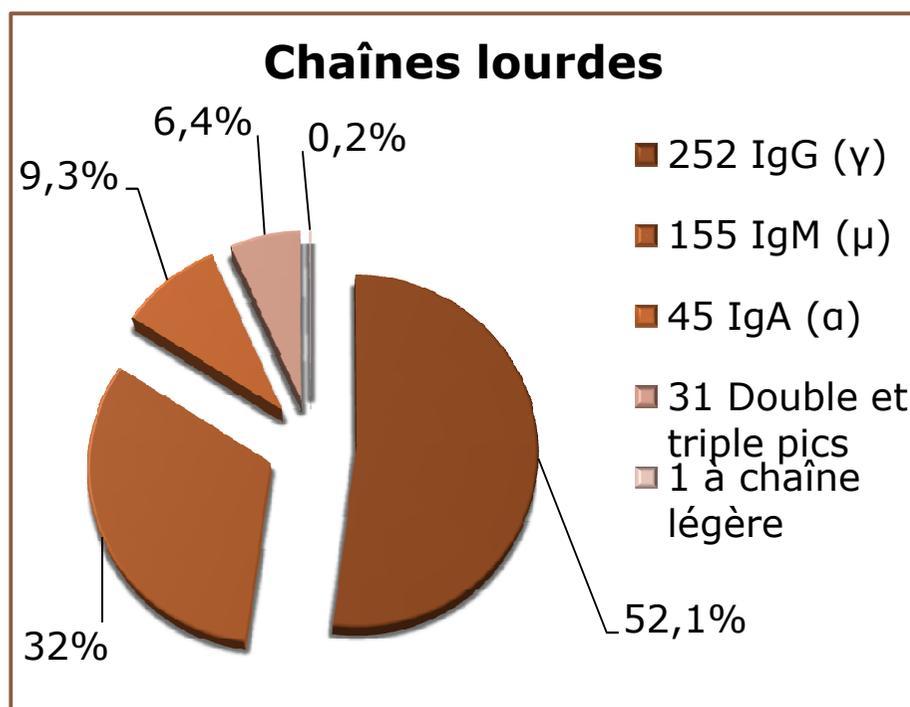
Analyses statistiques

- Variables continues :
 - Expression : Moyenne \pm 1 écart-type
 - Comparaison : Test T
- Variables catégorielles :
 - Expression : nombre n (%)
 - Comparaison : Chi²
- Seuil de significativité $p < 0,05$
- Régression logistique univariée puis multivariée pour rechercher les facteurs associés aux événements osseux

Caractéristiques générales

Age, années	67.5 ± 12.7
Femme (n, %)	233 (48.1%)
IMC (kg/m ²)	26.98 ± 4.78
Age de survenue de la ménopause, années	49.7 ± 4.9
Traitement hormonal substitutif > 12 mois (n, %)	54 (11.2%)
Tabagisme > 1 PA (n, %)	120 (24.8%)
Consommation d'alcool quotidienne (n, %)	80 (16.5%)
Corticothérapie orale ou injectable > 3 mois (n, %)	33 (6.8%)
Activité physique > 1h30 / semaine (n, %)	341 (70.5%)

Caractéristiques hématologiques



Caractéristiques hématologiques

Rapport κ/λ	3.65 \pm 10.92
Créatininémie, $\mu\text{mol/l}$ (nl: 55-96)	77.82 \pm 21.67
Calcémie corrigée, mmol/l (nl: 2.18–2.60)	2.32 \pm 0.30
Phosphatémie, mmol/l (nl: 0.78-1.65)	1.01 \pm 0.16
$\beta 2$ -Microglobuline, mg/l (nl: 1–2.40)	2.33 \pm 1.13
LDH, UI/l (nl: 120–246)	228.41 \pm 82.79

Caractéristiques osseuses

Antécédent familial de Fracture de l'ESF (n, %)	50 (10.3%)
Ostéoporose densitométrique et/ou fracturaire (n, %)	132 (27.3%)
Ostéoporose densitométrique (T-score \leq -2.5) (n, %)	68 (14%)
Fracture ostéoporotique	
<i>Fracture majeure (n, %)</i>	82 (16.9%)
<i>Fracture vertébrale (n, %)</i>	72 (14,9%)
Femme ayant au moins une fracture vertébrale (n, %)	40 (17.2%)
Homme ayant au moins une fracture vertébrale (n, %)	32 (12.8%)

Caractéristiques osseuses

25-Hydroxyvitamine D, nmol/l (nl: 75–250)	57.5 ± 26.2
Concentration en 25OHD : < 50 nmol/l	198 (38%)
PTH, pg/ml (nl: 5.50-38.4)	32.05 ± 22.39
CTX, ng/ml (nl : 0.11–0.75)	0.61 ± 1.43
CTX élevé : > 0.75 ng/ml	64 (13.2%)
PALos, UI/l (nl: 5.5–24.6)	12.82 ± 6.47
PALos élevée : > 24.6 UI/l	20 (4.1%)
DMO hanche totale	
T-score	-0.58 ± 1.02
DMO col fémoral	
T-score	-1.16 ± 1.22
DMO rachis lombaire	
T-score	-0.72 ± 1.43

Événements fracturaires et ostéoporose densitométrique

	Fracture ostéoporotique majeure (n = 82, 16.9%)	Fracture vertébrale (n = 72, 14.9%)
T-score \leq - 2.5 (n = 68, 14%)	33.8%	30.8%
T-score $>$ - 2.5 (n = 416, 86%)	14.2%	12.2%

Description selon l'isotype de chaîne lourde

	IgG (n = 252)	IgM (n = 155)	IgA (n = 45)
Age, années	66.2 ± 13.0 ***	70.0 ± 10.8 *	64.6 ± 14.57
Femme (n, %)	148 (58.7) ** / ***	53 (34.1)	19 (42.2)
Fracture majeure (n, %)	36 (14.2)	30 (19.3)	9 (20.0)
Fracture vertébrale (n, %)	31 (12.3)	27 (17.4)	8 (17.7)
DMO hanche totale			
<i>T-score</i>	-0.6 ± 1.05	-0.53 ± 1.00	-0.69 ± 1.04
DMO col fémoral			
<i>T-score</i>	-1.12 ± 1.35	-1.22 ± 1.04	-1.20 ± 1.25
DMO rachis lombaire			
<i>T-score</i>	-0.75 ± 1.4	-0.69 ± 1.46	-0.70 ± 1.40

* IgM vs IgA : p < 0.05

** IgG vs IgA : p < 0.05

*** IgG vs IgM : p < 0.05

Description selon l'isotype de chaîne légère

	Chaîne κ (n = 303)	Chaîne λ (n = 157)	Valeur p
Age, années	68.2 ± 12.4	66.1 ± 13.0	0.074
Femme (n, %)	141 (46.5)	80 (50.8)	0.361
IMC, kg/m ²	26.83 ± 4.48	27.23 ± 5.23	0.370
Fracture majeure (n, %)	44 (14.5)	33 (20.9)	0.066
Fracture vertébrale (n, %)	35 (11.5)	32 (20.4)	0.008
DMO hanche totale			
<i>T-score</i>	-0.58 ± 1.02	-0.59 ± 1.02	0.913
DMO col fémoral			
<i>T-score</i>	-1.17 ± 1.08	-1.15 ± 1.43	0.857
DMO rachis lombaire			
<i>T-score</i>	-0.67 ± 1.41	-0.81 ± 1.45	0.372
25-OH-D, nmol/l (nl: 75–250)	57.24 ± 25.91	58.06 ± 26.81	0.740
PTH, pg/ml (nl: 5.50–38.4)	31.11 ± 17.12	33.61 ± 29.17	0.243
CTX, ng/ml (nl: 0.11–0.75)	0.50 ± 0.24	0.53 ± 0.26	0.187
PALos, UI/L (nl: 5.5–24.6)	13.05 ± 6.90	12.43 ± 5.67	0.313

Facteurs associés à l'existence d'au moins une fracture vertébrale

<i>Analyse multivariée</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valeur p</i>
Sexe	1.45	0.84-2.50	0.176
Age	1.03	1.01-1.06	0.002
IMC	1.05	1.00-1.11	0.042
T-score ≤ -2.5	2.76	1.44-5.29	0.002
Chaîne lourde	1.08	0.75-1.54	0.669
λ vs κ	1.68	1.10-2.56	0.016

Facteurs associés à l'existence d'une ostéoporose densitométrique

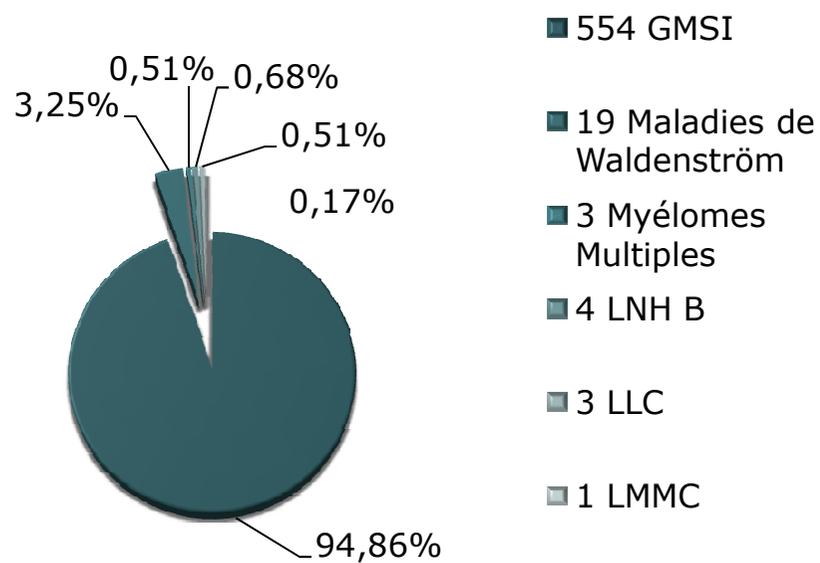
<i>Analyse multivariée</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valeur p</i>
Sexe	1.22	0.70-2.12	0.469
Age	1.06	1.03-1.09	< 0.001
IMC	0.89	0.83-0.95	0.001
Type chaîne lourde	0.98	0.67-1.43	0.942
λ vs κ	1.24	0.79-1.95	0.337

Discussion : généralités

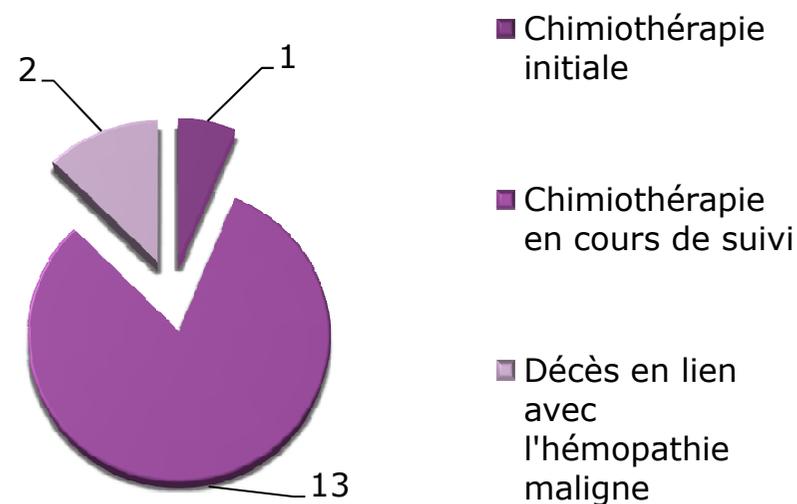
- Étude transversale et descriptive de l'évaluation initiale d'une cohorte prospective longitudinale
- Effectif : 484 patients
 - Données cliniques
 - Biologie osseuse et hématologique
 - Radiographies du rachis thoraco-lombaire et du bassin
 - Densitométrie osseuse
- Exclusion :
 - 2 patients sans pic monoclonal
 - 68 patients avec ostéoporose connue et/ou traitée
 - 30 patients avec hémopathies malignes
- Exclusion du décompte des fractures :
 - 17 fractures vertébrales traumatiques

Discussion : hémopathies malignes

Sur 584 découvertes fortuites de gammopathie monoclonale



Sur 30 hémopathies malignes



Discussion : données générales et hématologiques

- Population représentative des GMSI :
 - Sex ratio 0,92 : 51,9% d'hommes et 48,1% de femmes
 - Répartition isotypique :
 - Semblable aux cohortes de l'ouest de la France ⁽¹⁵⁾
 - Différente de celle nord-américaine
 - Absence de critère de malignité

⁽¹⁵⁾ Hurez D et al. Immunology, 1985.

Discussion : événements osseux

- Fracture ostéoporotique majeure → **16,9%**
- Fracture vertébrale → **14,9%**
- Ostéoporose densitométrique non fracturaire → **14%**
- Ostéoporose densitométrique et/ou fracturaire → **27,3%**
- Sans anomalie significative des paramètres biologiques osseux
- Concordance avec une méta-analyse récente ⁽¹⁶⁾

En l'absence de transformation en hémopathie maligne :

Environ 25% des patients porteurs d'une GMSI ont une complication osseuse

⁽¹⁶⁾ Veronese N et al. J Bone Miner Metab, 2018.

Discussion : facteurs de risque associés aux événements osseux

	Fracture vertébrale	Ostéoporose densitométrique
<i>Facteurs de risque classiques</i>	Age DMO basse IMC bas	Age IMC bas
<i>Absence des facteurs de risque classiques</i>	Sexe féminin	Sexe féminin
<i>Nouveaux facteurs de risque</i>	Chaîne légère λ	Aucun

- Femmes et hommes d'âge moyen (67,4 ans)
- Porteurs d'une GMSI avec chaîne légère λ
- Pas d'influence de la chaîne légère κ et des chaînes lourdes $\gamma - \mu - \alpha$

Discussion : influence de l'isotype de chaîne lourde et légère (17-20)

- Résultats communs :
 - Augmentation du risque de fractures ostéoporotiques majeures
 - Surtout des fractures vertébrales
 - Incidence anormalement élevée de fractures chez les hommes

⁽¹⁷⁾ Kristinsson SY et al. Blood, 2010.

⁽¹⁸⁾ Gregersen H et al. British Journal of Haematology, 2006.

⁽¹⁹⁾ Thorsteinsdottir S et al. Blood Adv, 2017.

⁽²⁰⁾ Melton LJ et al. J Bone Miner Res, 2004.

Discussion : influence de l'isotype de chaîne lourde et légère (17-20)

- Résultats divergents :

Etude	Année	Caractéristiques	Résultats
Kristinsson et al. ⁽¹⁷⁾	2010	- 5326 GMSI contre 20161 témoins - 71 ans - Hommes 50%	- Tendance à un risque associé aux chaînes lourdes α et γ
Gregersen et al. ⁽¹⁸⁾	2006	- 1535 GMSI contre 15350 témoins - 68 ans - Hommes 51%	- Augmentation des fractures majeures de: <ul style="list-style-type: none"> - 30% avec la chaîne lourde γ - 60% avec la chaîne lourde μ - 40% avec la chaîne légère κ - 20% avec la chaîne légère λ - Surtout fracture fémorale - Pas de prise en compte de : tabac, IMC, statut ostéoporotique, traitements (corticoïdes), comorbidités et facteurs de risques d'ostéoporose

⁽¹⁷⁾ Kristinsson SY et al. Blood, 2010.

⁽¹⁸⁾ Gregersen H et al. British Journal of Haematology, 2006.

⁽¹⁹⁾ Thorsteinsdottir S et al. Blood Adv, 2017.

⁽²⁰⁾ Melton LJ et al. J Bone Miner Res, 2004.

Limites

- Monocentrique
- Absence de population contrôle
- Biais inhérents aux études descriptives transversales

Conclusion

- Chez les patients porteurs d'un pic monoclonal de découverte fortuite :
 - Quasiment 95% de GMSI : réassurance
- Chez les patients porteurs d'une GMSI :
 - 1 patient sur 4 a une ostéoporose densitométrique et/ou fracturaire
- Caractéristiques de cette population à risque :
 - Autant les hommes que les femmes
 - Autant les sujets âgés que les sujets plus jeunes
 - Présence d'une chaîne légère de type λ
 - 1/3 avec une ostéoporose densitométrique

Conclusion

Découverte fortuite d'une GMSI

=

**Dépistage de l'ostéoporose et
de ses complications
fracturaires indispensable**

MERCI POUR VOTRE
ATTENTION