

# Gammopathie monoclonale de signification indéterminée et tissu osseux

**B. Bouvard\***

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est un désordre hématologique dont la prévalence augmente avec l'âge pour atteindre 8,9% des hommes de plus de 85 ans et 7% des femmes du même âge. Le risque pour un patient porteur d'une MGUS de développer un myélome multiple ou une autre hémopathie maligne est estimé à 1% par an. L'évolution osseuse du myélome multiple est bien connue, avec l'apparition de lésions ostéolytiques responsables de fractures vertébrales, costales et périphériques, et les mécanismes de la destruction osseuse tumorale sont en partie identifiés.

Le retentissement des MGUS sur la densité minérale osseuse (DMO), le remodelage osseux et le risque de fractures ostéoporotiques commence à être également mieux connu. Ainsi, les données récentes portant sur la microarchitecture osseuse mesurée par l'utilisation du scanner périphérique à haute résolution sont en faveur d'altérations des paramètres corticaux et trabéculaires chez les patients porteurs de MGUS comparés aux témoins; les données portant sur la densité osseuse sont plus contradictoires (1-3). L'expression de certains modulateurs du remodelage, synthétisés entre autres par les plasmocytes tumoraux, tels que MIP-1 $\alpha$  ou DKK1, serait augmentée dès le stade de MGUS et pourrait contribuer à l'altération du remodelage osseux à ce stade (3).

Même si les études sont peu nombreuses, souvent rétrospectives ou conduites avec des effectifs de patients restreints, elles s'ac-

cordent sur une augmentation du risque fracturaire, notamment vertébral, au cours des MGUS (4). Une étude suédoise a ainsi évalué le risque de fracture chez 5 326 patients porteurs d'une MGUS, âgés en moyenne de 71 ans, et chez 20 161 témoins appariés. Comparativement aux témoins, les porteurs d'une MGUS avaient une augmentation significative du risque de fracture de 1,7 après 5 ans de suivi, et plus spécifiquement une augmentation du risque de fracture vertébrale et du bassin de 2,7. Dans cette étude, le risque de fracture était augmenté dans les 2 sexes, sans différence quel que soit l'isotype et sans influence du taux de la protéine monoclonale. La présence ou non de fractures ne prédisait pas le risque d'évolution vers un myélome multiple ou une maladie de Waldenström (5).

Le terme de gammopathie monoclonale de signification osseuse ou squelettique (MGSS) a ainsi été proposé pour souligner le lien entre MGUS, altérations du métabolisme osseux et augmentation du risque de fracture (6).

Il n'existe cependant pas de données de suivi permettant de savoir si la perte osseuse est accélérée chez les patients avec MGUS comparativement aux témoins et si certains biomarqueurs pourraient être utilisés pour identifier les patients avec MGUS à haut risque de perte osseuse ou de détérioration microarchitecturale.

Il a été largement démontré que les bisphosphonates étaient capables de diminuer la résorption osseuse, le risque d'hypercalcémie, la survenue de lésions lytiques fracturaires

et leurs conséquences cliniques (douleur, recours à la radiothérapie, etc.) au cours du myélome multiple. Alors qu'ils diminuent les événements osseux (fractures pathologiques, hypercalcémie), les bisphosphonates n'empêchent pas l'évolution des myélomes multiples asymptomatiques en myélomes multiples symptomatiques. Au cours des MGUS, l'utilisation des bisphosphonates augmente la DMO, mais nous ne disposons d'aucune donnée sur l'éventuelle réduction du risque de fractures. Enfin, aucune donnée n'est disponible actuellement pour étayer l'idée selon laquelle la prescription de bisphosphonates au cours des MGUS réduirait le risque de transformation maligne ultérieure. Il n'existe par ailleurs aucune donnée dans la littérature sur l'utilisation du dénosumab au cours des MGUS ni de données concernant les effets de la vitamine D sur l'évolution de la gammopathie. Des cas rapportés de transformation de MGUS en myélome multiple sous téraparotide incitent à être prudent quant à l'utilisation de ce traitement dans ce contexte. Alors même que la découverte d'une MGUS est fréquente, les questions suivantes persistent: devant la découverte fortuite d'une MGUS, devons-nous systématiquement rechercher une fragilité osseuse? La découverte d'une MGUS au cours d'un bilan d'ostéoporose modifie-t-elle la prise en charge du patient? L'ostéoporose a-t-elle une influence sur la gammopathie? La prise en charge de l'ostéoporose modifie-t-elle le devenir de la MGUS?

© La Lettre du Rhumatologue 2019;452:38.

B. Bouvard déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec le sujet de cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Ng AC et al. Bone microstructural changes revealed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography imaging and elevated DKK1 and MIP-1 $\alpha$  levels in patients with MGUS. *Blood* 2011;118:6529-34.
2. Farr JN et al. Altered cortical microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2014;123:647-9.
3. Stein EM et al. Disrupted radial and tibial microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Osteoporos Int* 2019;30:629-35.
4. Melton LJ, 3rd et al. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004;19:25-30.
5. Kristinsson SY et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010;116:2651-5.
6. Drake MT. Unveiling skeletal fragility in patients diagnosed with MGUS: no longer a condition of undetermined significance? *J Bone Miner Res* 2014;29:2529-3.