

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Rhumatologie

**Facteurs de risque d'ostéoporose dans une
cohorte de patients porteurs d'une
gammopathie monoclonale de signification
indéterminée**

**Risk factors for osteoporosis in a cohort of
patients with monoclonal gammopathy of
undetermined significance**

MONNIER Eléonore

Née le 10 juin 1996 à Trèves (Allemagne)

Sous la direction de Mme le Professeur BOUVARD Béatrice

Membres du jury

M. le Professeur LEGRAND Erick	Président
Mme le Professeur BOUVARD Béatrice	Directrice
M. le Docteur MABILLEAU Guillaume	Membre
M. le Docteur BESCOND Charles	Membre

Soutenue publiquement le :
25/09/2024

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée **MONNIER Eléonore**
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **24/08/2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :
Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François- Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri- Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERNEREOLOGIE	Médecine

MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie- Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie- Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine

MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	INDUSTRIE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine

GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
ATER		
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie
ECER		
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIQUE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
PIRAUX Arthur	PRATIQUE OFFICINALE	Pharmacie
AHU		
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 5EN D2L2GATION POUR UN AN°	Pharmacie
ROBIN Julien	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES	Pharmacie

Nomination au 01/11/2023			
PAUVERT Adrien	Anatomie /Chirurgie orthopédique et traumato.	CCA	
HELIES Jérémy	Anatomie et cytologie pathologiques	AHU	
GOUJU Julien	Neurobiologie ; neuropathologie	AHU	
DONNARS Anne	Parasitologie ; mycologie	AHU	
MAURILLE Charles	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	CCA	Poste TUS - Ch du Mans
LODIN Magalie	Génétique	AHU	
BORGNET TA Nathalie	Anesthésiologie-réanimation	CCA	

BAUDRILLER Antoine	Pharmacologie clinique	CCA	
CHIRARA Rayana	Médecine d'urgence	CCA	Poste TUS - CH Laval
MADIETA Lou	Psychiatrie d'adultes	CCA	
GALLET Quentin	Psychiatrie d'adultes	CCA	
RACAPÉ Hélène	Rhumatologie	CCA	
ESNAUD Rose	Pneumologie	CCA	
JUSTEAU Grégoire	Pneumologie	CCA	Poste TUS - CH de Laval
VACHER Eloi	Cardiologie	CCA	
BOUD'HORS Charlotte	Néphrologie	CCA	
BRIERE Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement	CCA	
HAMMI Sami	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement	CCA	Poste TUS - Ch du Mans
DOINEAU Lise	Pédiatrie	CCA	
LOURY Charlotte	Gynécologie-obstétrique	CCA	
TEPLIXKY Antoine	Oto-rhino-laryngologie	CCA	
DECHAUF OUR Pierre	Chirurgie maxillo-faciale	CCA	
Renouvellement			
HERSANT Jeanne	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	CCA	prolongation 1 an pour mobilité
DELESTRE Maxime	Chirurgie viscérale et digestive	CCA	
BRILLAND Benoit	Néphrologie	CCA ass	poste d'associé pour 1 an
PEUROIS Matthieu	Médecine générale	CCU	
OUATTAR A Bintou	Médecine générale	CCU	
LEVAILLANT Lucie	Pédiatrie	CCA	

SUTEAU- COURANT Valentine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	CCA	
---------------------------------	---	-----	--

REMERCIEMENTS

Je remercie sincèrement toutes les personnes qui m'ont accompagnée dans l'élaboration de mon travail de thèse, ainsi que tout au long de mes études de médecine.

Je tiens à remercier tout particulièrement ma directrice de thèse, Madame le Professeur Béatrice BOUVARD, pour son accompagnement durant ce travail de recherche, mais également pour sa pédagogie et ses enseignements tout au long de mon internat. Sa rigueur et son expertise en rhumatologie seront toujours une source d'inspiration pour moi.

J'adresse également tous mes remerciements au Président du Jury de cette thèse, Monsieur le Professeur Erick LEGRAND, pour son encadrement et ses conseils durant ces trois années d'internat.

Je remercie grandement Monsieur le docteur Guillaume MABILLEAU et Monsieur le docteur Charles BESCOND, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse, du temps et de l'intérêt portés à mon travail.

Je tiens à remercier chaleureusement l'ensemble des médecins de rhumatologie du CHU d'Angers, qui par leur compagnonnage et leur patience, ont pleinement participé à ma formation, le docteur Régis LEVASSEUR, le docteur Emmanuel HOPPE, le docteur Iden AL SABTY, le docteur Nicolas ROSINE, le docteur Hélène RACAPE et le docteur Adja CISS.

Je remercie également le docteur Emmanuelle DERNIS, le docteur Guillaume DIREZ, le docteur Sabine HOEFSLOOT et le docteur Jean-Maxime PIOT, ainsi que l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du Mans pour leurs apprentissages.

Je remercie le docteur Jonathan FARHI, le docteur Christopher NUNES-GOMES, le docteur Aline CLAVERT, le docteur Jérôme PAILLASSA et le docteur Marianne SCHWARZ, ainsi que l'ensemble de l'équipe médicale du service des maladies du sang, pour ce premier stage hors-filière riche d'enseignements.

Un grand merci au Professeur Ludovic MARTIN, au docteur Yannick LE CORRE, au docteur Nina SIGG, au docteur Clémence BERTHIN, au docteur Alice FAYAD-KAZOUR, au docteur Diane LECHEVALIER, au docteur Samuel ROCOUR, au docteur Edmond DEMOULINS et au docteur Tanya SINGH pour ce merveilleux semestre en dermatologie.

J'adresse également mes remerciements au Professeur Vincent DUBEE, au docteur Rafael MAHIEU, au docteur Yves-Marie VANDAMME, au docteur Hélène CORMIER, au docteur Jonathan PEHLIVAN, au docteur Jim REQUIN, au docteur Pierre DANNEELS et au docteur Charles MAURILLE pour leur accompagnement dans la découverte de cette spécialité complexe qu'est l'inféctiologie.

Merci également à l'ensemble de l'équipe paramédicale du service de rhumatologie du CHU, aux infirmier(e)s et aide-soignant(e)s qui m'ont accompagnée avec bienveillance dans mes premiers pas à l'hôpital.

REMERCIEMENTS

A Privat, pour ta présence, ton soutien et ton amour sans faille depuis ma PACES, ainsi que pour toutes les belles choses que nous avons à construire ensemble.

A ma famille ; ma mère, mon père, mon frère, ma grand-mère et Patrice, durant toutes ces années vous avez été à mon écoute, soutenant et encourageant chacun à votre manière, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A ma marraine Nathalie, à mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines, pour tous ces moments en famille.

A mes amies de lycée Justine, Lucile, Laura et Mathilde, je vous remercie du fond du cœur d'être toujours à mes côtés depuis plus de dix ans, dans les moments de joie comme dans les difficultés et ce malgré la distance.

A Agnès, Lucie, Baptiste, Anaïs, Marion, Claire A, Noémie, Claire S, Clémentine, Mélanie, Floriane et Mathilde, merci d'avoir rendu l'externat inoubliable, nous avons partagé tellement de choses ensemble. Un remerciement tout particulier à toi, Sarah, mon alliée, je me demande encore pourquoi nous avons choisi de vivre aussi loin l'une de l'autre.

A Aurélie, toi qui resteras toujours ma petite protégée.

A Stéphanie et Baptiste, sans qui la vie à Angers n'aurait pas la même saveur, merci pour ces fous rires, ces soirées, ces séances de sport, ces randonnées à vélo et toutes les activités passées et à venir.

A vous mes copains angevins, Théo, Salomé, Audrey, Clément, Elise et Adrien, merci de rendre la vie ici plus douce.

A mes co-internes de rhumatologie, Gabriel, Maëlle, Anna-Louise, Axelle et Juliette, merci pour votre soutien et votre bonne humeur, je n'aurai pas pu avoir de meilleurs compagnons de promo.

A Hélène et Jérémy, merci pour votre bienveillance et pour tous les moments partagés.

A tous mes co-internes de stage, Estelle, Julie, Juliette M, Marie, Camille, Clémentine G, Clémentine M, Victor, Juliette P, Pauline, Sophie, Chloé, Jeanne, Sara, Axelle, Clothilde, Robin, Suzel, Vincent, Claire, Amélie et Baptiste, merci d'avoir rendu les journées de stage plus belles, chacun à votre manière.

Liste des abréviations

BALP	Bone-specific Alkaline Phosphatase
BMD	Bone Mass Density
BMI	Body Mass Index
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
CRAB	Calcium elevation, Renal complications, Anemia, Bone disease
CTX	C-terminal Telopeptide of type I collage serum
DKK1	Dickkopf related protein 1
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IL1	Interleukine-1
IL6	Interleukine-6
LDH	Lactate Dehydrogenase
MAG	Anti-myelin associated glycoprotein
MGUS	Monoclonal Gammopathy of undetermined Significance
MIP1 α	Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha
MM	Multiple Myeloma
PTH	Parathyroid Hormone
SBP	Sex Binding Protein
SLiM	clonal bone marrow $\geq$ Sixty %, Light chains I/U $\geq$ 100, >1 focal lesion by MRI
TBS	Trabecular Bone Score
TSH	Thyroid Stimulation Hormone
WM	Waldenström's macroglobulinemia

PLAN

PREAMBULE A L'ETUDE	- 1 -
1. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée	- 1 -
1.1. Définitions	- 1 -
1.2. Prévalence.....	- 2 -
1.3. Facteurs de risque	- 3 -
1.4. Facteurs d'évolution	- 3 -
1.5. Suivi	- 4 -
2. Les gammopathies monoclonales de signification clinique.....	- 5 -
2.1. Gammopathie de signification rénale (MGRS = Monoclonal Gammopathy of Renal Significance).....	- 5 -
2.2. Gammopathie de signification neurologique (MGNS = Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance)	- 6 -
2.3. Gammopathie de signification cutanée (MGCS = Monoclonal Gammopathy of Cutaneous Significance).....	- 7 -
2.4. Gammopathie de signification osseuse (MGSS = Monoclonal Gammopathy of Skeletal Significance)	- 7 -
3. Hypothèses physiopathologiques du sur risque fracturaire dans les gammopathies monoclonales	- 9 -
3.1. Rappels généraux de physiologie osseuse	- 9 -
3.2. La matrice osseuse.....	- 9 -
3.3. Les cellules osseuses	- 9 -
3.4. Les facteurs locaux.....	- 10 -
3.5. Les hormones	- 11 -
3.6. La voie RANKL/RANK/OPG.....	- 11 -
3.7. La voie Wnt/ β caténine	- 11 -
3.8. Remodelage osseux au cours du myélome multiple	- 12 -
3.9. Remodelage osseux au cours des gammopathies monoclonales	- 12 -
4. Introduction à l'étude	- 14 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 16 -
 RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS IN A COHORT OF PATIENTS WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE	- 21 -
RESUME.....	- 22 -
ABSTRACT	- 24 -
INTRODUCTION	- 26 -
PATIENTS AND METHODS	- 27 -
1. Patients	- 28 -
2. Methods.....	- 29 -
2.1. Clinical data	- 29 -
2.2. Spinal X-rays	- 29 -

2.3. Areal Bone mineral density (BMD).....	- 30 -
2.4. Trabecular Bone Score (TBS).....	- 30 -
2.5. Biological data	- 30 -
2.6. Statistical analyses	- 31 -
RESULTS.....	- 32 -
3. Characteristics of the population	- 32 -
4. Factors associated with osteoporosis	- 33 -
4.1. Total population (n=1160)	- 33 -
4.2. IgM-MGUS.....	- 34 -
4.3. Non-IgM MGUS	- 34 -
DISCUSSION	- 36 -
CONCLUSION	- 41 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 42 -
LISTE DES FIGURES	- 45 -
LISTE DES TABLEAUX.....	- 46 -
TABLE DES MATIERES	- 54 -

PREAMBULE A L'ETUDE

1. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée

1.1. Définitions

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) est une anomalie hématologique caractérisée par la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum ou les urines sans signe clinique d'hémopathie maligne.

Le spectre des dyscrasies du plasmocyte s'étend de la MGUS à la leucémie à plasmocytes. Les définitions des différentes entités selon l'IMWG (International Myeloma World Group) sont les suivantes (1) :

- MGUS : protéine monoclonale < 30 g/l et plasmocytose médullaire < 10%.
- Myélome multiple asymptomatique : protéine monoclonale > 30 g/l et/ou plasmocytes médullaire > 10% sans critère CRAB ni SLiM. Les critères CRAB sont l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et la présence de lésions ostéolytiques. Les critères SLiM correspondent à une plasmocytose > 60%, un ratio de chaînes légères supérieur à 100 et la présence en IRM d'au moins 2 lésions de plus de 5 mm.
- Myélome multiple symptomatique : plasmocytose médullaire > 10% avec présence d'au moins un critère CRAB ou SLiM. Il existe alors une indication de traitement.
- Macroglobulinémie de Waldenström : prolifération lymphoplasmocytaire clonale médullaire et sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale IgM. Les signes cliniques qui en découlent sont le syndrome tumoral, l'altération de l'état général et l'anémie selon différents mécanismes. L'IgM peut également être responsable d'un syndrome

d'hyperviscosité caractérisé par des céphalées, des vertiges et des troubles visuels ou par une activité auto-immune (cryoglobulinémie, neuropathie anti-MAG, hémolyse ...).

Il existe trois types de gammopathies monoclonales de signification indéterminée :

- MGUS non IgM : protéine monoclonale (IgA, IgG ou IgD) < 30 g/l et plasmocytose médullaire < 10% sans critère CRAB ni SLiM, sans amylose.
- MGUS IgM : protéine monoclonale IgM < 30 g/l, infiltration lymphoplasmocytaire < 10%, pas de signe clinique de maladie de Waldenström.
- MGUS à chaînes légères : ratio des chaînes inférieur à 0,26 ou supérieur à 1,65, augmentation du taux de la chaîne légère impliquée, absence de chaîne lourde à l'immunofixation, plasmocytose < 10%, protéinurie < 0,5 g/24h et absence de critères SLiM-CRAB et d'amylose.

1.2. Prévalence

La prévalence de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée augmente avec l'âge et est plus fréquente chez les hommes. Les études de la Mayo Clinic qui datent d'une vingtaine d'années rapportent une prévalence de 3,2% des sujets de plus de 50 ans, de 7% chez les femmes de plus de 85 ans et de 9% chez les hommes de plus de 85 ans. Ce désordre hématologique est 2 à 3 fois plus fréquent et plus précoce chez les sujets noirs mais plus rare dans les populations asiatiques et hispaniques.

L'isotype de chaîne lourde le plus fréquent est G, dans plus de 50% des cas, suivi de l'isotype M puis A, l'isotype de chaîne légère kappa est plus fréquente que l'isotype lambda (3).

1.3. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de développer une gammapathie monoclonale ont été mis en évidence. L'âge, le sexe masculin, le terrain génétique avec un risque multiplié par deux de développer une MGUS chez un apparenté au 1^{er} degré de patient atteint d'un myélome multiple et par trois chez un apparenté de sujet porteur d'une MGUS. L'exposition aux pesticides, un antécédent d'irradiation, les infections chroniques, les maladies inflammatoires ou auto-immunes et l'obésité sont d'autres facteurs de risque identifiés. Ce sur risque est possiblement la conséquence d'une stimulation antigénique chronique ou d'une susceptibilité génétique et environnementale commune (4).

1.4. Facteurs d'évolution

Le risque pour un patient porteur d'une gammapathie monoclonale de développer un myélome multiple est de 1% par an (5). Un évènement génétique acquis initial (trisomie ou translocation du chromosome 14) est à l'origine de la MGUS, auquel s'ajoutent d'autres manifestations génétiques (gain, délétion, translocation) ou épigénétiques entraînant la MGUS vers le myélome multiple (6). Une MGUS peut donc se transformer en myélome multiple (7), ce myélome initialement asymptomatique peut évoluer vers un myélome symptomatique qui nécessiterait alors un traitement (8). A noter que les gammapathies monoclonales IgM évoluent classiquement vers une maladie de Waldenström plutôt que vers un myélome multiple.

Bien que l'on estime le risque global de progression d'une MGUS vers un myélome multiple à 1% par an soit 10% à 10 ans, l'évolution vers un myélome est surtout fonction de facteurs de risque (9).

Trois facteurs de risque sont bien identifiés :

- Une protéine monoclonale non-IgG (10)
- Une concentration de la protéine monoclonale élevée, c'est-à-dire supérieure à 15 g/l
- Un ratio des chaînes légères kappa/lambda anormal, c'est-à-dire inférieur à 0,26 ou supérieur à 1,65 (11)

A partir de ces facteurs de risque se dessine trois groupes de risque :

- Le groupe à faible risque en l'absence de facteurs de risque (IgG <15 g/l avec ratio κ/λ normal) dont le risque d'évolution vers un myélome est de 5% à 20 ans.
- Le groupe à risque intermédiaire en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque dont le risque de progression est estimé entre 21% (si un seul facteur de risque) et 37% (si deux facteurs de risque) à 20 ans.
- Le groupe à haut risque définit par l'existence de trois facteurs de risque dont le risque de progression vers un myélome multiple atteint 58% à 20 ans.

Il existe également une augmentation du risque de progression de la MGUS vers une hémopathie maligne en cas de baisse des isotypes non concernés par la protéine monoclonale.

1.5. Suivi

Le pronostic des myélomes multiples découverts dans le cadre du suivi d'une gammapathie monoclonale est meilleur que celui des myélomes multiples diagnostiqués d'emblée au stade de myélome du fait de la mise en place plus précoce d'un traitement (12). Les patients porteurs d'une MGUS nécessitent donc d'être suivis plus régulièrement selon une fréquence ajustée par leurs facteurs de risque de transformation.

Les recommandations européennes préconisent la surveillance suivante (13) :

- Si MGUS à faible risque et espérance de vie supérieure à 5 ans : suivi à 6 mois puis tous les ans à deux ans si le pic est stable (ou pas de suivi systématique et surveillance selon les signes cliniques).
- Pour les autres : surveillance à 6 mois puis annuelle si stable.
- Si espérance de vie inférieure à 5 ans : pas de suivi systématique mais investigations selon les signes cliniques.

2. Les gammopathies monoclonales de signification clinique

Il existe plusieurs pathologies en lien avec les gammopathies monoclonales définissant le concept de gammopathies monoclonales de signification clinique. Dans ce cadre, les signes cliniques ne sont pas le fait du poids de la protéine monoclonale (comme dans les hémopathies malignes) mais le fait d'autres mécanismes. Ces mécanismes peuvent être le dépôt de chaînes lourdes ou de chaînes légères monoclonales, une activité auto-anticorps, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines ou encore d'autres mécanismes non élucidés. Ainsi, un petit composant monoclonal peut donner des manifestations cliniques (14).

2.1. Gammopathie de signification rénale (MGRS = Monoclonal Gammopathy of Renal Significance)

Elle se définit comme un trouble prolifératif clonal sans critère de malignité qui produit une immunoglobuline monoclonale néphrotoxique. Le diagnostic ne peut être établi qu'en effectuant une biopsie rénale qui démontre la présence de dépôts d'immunoglobulines monotypiques ou implique une immunoglobuline monoclonale circulante dans le cas d'une glomérulonéphrite C3 ou d'une microangiopathie thrombotique. Il est donc toujours utile de rechercher une protéinurie dans le bilan d'une gammopathie monoclonale, qui peut, si elle

n'est pas en lien avec une hémopathie, être le témoin d'une néphropathie consécutive à la gammapathie (15).

2.2. Gammapathie de signification neurologique (MGNS = Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance)

Il s'agit essentiellement de neuropathies périphériques avec en tête de file la neuropathie acquise anti-MAG associée aux MGUS IgM. Elle est caractérisée par une neuropathie symétrique distale ataxiante démyélinisante et multiplie par trois le risque de développer une amylose AL.

Il existe aussi des neuropathies anti-gangliosides associées aux IgM. Ces dernières donnent un tableau de polyneuropathies sensibles ataxiantes chroniques et des troubles oculomoteurs.

Une polyradiculonévrite peut aussi être le fait d'une cryoglobulinémie. Ce sont des immunoglobulines ayant la propriété de précipiter au froid et de se resolubiliser lors du réchauffement. Elles peuvent être associées à un composant monoclonal dans le cas des cryoglobulines de type 1 ou 2. La cryoglobulinémie peut être asymptomatique ou être responsable d'une vascularite par dépôts de complexe immun touchant essentiellement les vaisseaux de petits calibres. Les signes cliniques de la vascularite sont alors cutanés, neurologiques, articulaires...

Il est important de souligner l'augmentation de la prévalence des polyneuropathies en cas de gammapathies, en particulier IgM, et la majoration de ce risque chez le malade diabétique (16).

2.3. Gammapathie de signification cutanée (MGCS = Monoclonal Gammopathy of Cutaneous Significance)

Parmi les gammapathies monoclonales de signification cutanée nous citerons (17) :

- Le syndrome de Schnitzler qui est un syndrome auto-inflammatoire IL1-dépendant acquis à début tardif, associant une éruption urticarienne à un composant monoclonal IgM. Il peut y avoir également des arthralgies, des douleurs osseuses et une ostéosclérose.
- Le syndrome POEMS dont les initiales correspondent aux manifestations cliniques (polyneuropathie, organomégalies, endocrinopathies, gammapathie monoclonale IgG ou IgA quasi-toujours lambda et anomalies cutanées), qui est le fait d'une production de VEGF dont le taux est corrélé à l'activité de la maladie (18).

2.4. Gammapathie de signification osseuse (MGSS = Monoclonal Gammopathy of Skeletal Significance)

Dans une étude danoise portant sur 799 patients, la présence d'une gammapathie monoclonale a été retrouvée chez un patient ostéoporotique sur 20 contre un patient non ostéoporotique sur 40 (19).

Deux études longitudinales de la Mayo Clinic ont comparé le nombre de fractures dans une population de gammapathies monoclonales avec le nombre de fractures attendues selon l'âge et le sexe dans la population générale du même bassin géographique. L'augmentation du risque fracturaire ostéoporotique à la hanche et au rachis était significative dans les deux sexes même en l'absence de progression vers un myélome multiple. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de la survenue de fracture (quel que soit le site) étaient l'âge et un antécédent de corticothérapie. En revanche un IMC élevé et un taux élevé d'IgG apparaissaient

protecteurs de la survenue de fracture, et la présence d'une chaîne légère lambda était associée à un risque plus faible de fractures vertébrales (20).

Une large cohorte suédoise a comparé des individus porteurs d'une MGUS à des témoins appariés. Les patients avec une MGUS avaient une augmentation du risque de fracture de 1,7 après 5 ans de suivi, plus spécifiquement aux vertèbres et au bassin. Ce risque était augmenté quel que soit la nature et le taux du pic (21).

Enfin, dans une étude de registre danoise, les auteurs ont apparié plus de 1500 individus avec une MGUS à des témoins. Les patients avec MGUS avaient une augmentation du risque de fracture de 1.4 après un suivi moyen de plus de 6 ans, qui ne pouvait s'expliquer par une comorbidité, un âge avancé, le sexe ou une transformation maligne. Ce risque augmentait avec la concentration en IgM, en IgG et était plus important en présence d'une chaîne légère kappa qu'en présence d'une chaîne légère lambda (22).

Ainsi, en dépit de données uniquement rétrospectives, ces études mettent en évidence un sur risque fracturaire ostéoporotique (notamment vertébral (23)) au cours des MGUS (24). Le concept de gammopathies monoclonales de signification osseuse souligne ce risque osseux inhérent dès le stade précoce de la maladie (25).

Les anti-résorbeurs, notamment les bisphosphonates, augmentent la densité minérale osseuse des sujets porteurs de MGUS (26). Il n'y pas de données anti-fracturaires avec l'utilisation des bisphosphonates chez les sujets porteurs de MGUS.

3. Hypothèses physiopathologiques du sur risque fracturaire dans les gammopathies monoclonales

3.1. Rappels généraux de physiologie osseuse

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé, en remodelage constant, constitué d'une matrice extracellulaire minéralisée et de cellules osseuses (27).

3.2. La matrice osseuse

La matrice osseuse est composée d'une partie organique et d'une partie minéralisée. La matrice organique est formée de collagène (dont 90% de collagène de type I), de protéines non collagéniques (telles que l'ostéocalcine, l'ostéonectine ou les sialoprotéines osseuses) et de prostaglandines. Le dosage du P1NP correspond à la concentration des pro-peptides N-terminaux libérés lors de la maturation du collagène de type I. C'est donc un reflet de la formation osseuse. La pyridoline et désoxypyridoline font parties des agents de pontage du collagène de type I libérés lors de la résorption osseuse sous forme libre ou associées à des peptides de collagène (CTX ou NTX). Ces derniers sont donc des marqueurs indirects de résorption osseuse.

La phase minérale est constituée de cristaux d'hydroxyapatite. La minéralisation nécessite des concentrations adéquates en minéraux et des sites de nucléation au niveau des fibres de collagène de type I.

3.3. Les cellules osseuses

Les ostéoblastes sont responsables de la synthèse et de la minéralisation de la matrice osseuse. Ce sont des cellules d'origine mésenchymateuse. La différenciation ostéoblastique des cellules souches pluripotentes nécessite l'expression de plusieurs facteurs de transcription dont

Runx2 et Ostérix (28). L'apparition d'une activité enzymatique phosphatase alcaline est précoce dès le stade de précurseur ostéoblastique.

Les ostéoclastes sont des cellules mononuclées de grande taille d'origine hématopoïétique responsables de la résorption de la matrice osseuse minéralisée. Ils expriment l'enzyme TRAP5b (29).

Les ostéocytes sont des cellules issues de la maturation d'une partie des ostéoblastes au sein des logettes. Ces cellules possèdent des prolongements cytoplasmiques dans un réseau de canicules les reliant entre elles et avec les ostéoblastes, permettant la transmission d'informations chimiques ou mécaniques. Les ostéocytes sont une source importante de RANKL et de FGF-23, un puissant inhibiteur de la résorption osseuse (30).

Les cellules bordantes forment une couche de cellules aplaties alignées le long de la matrice nouvellement formée. Elles produisent différentes enzymes dont une collagénase permettant d'éliminer la couche matricielle non minéralisée.

3.4. Les facteurs locaux

Des facteurs locaux présents dans le microenvironnement osseux ou dans la matrice osseuse sont impliqués dans le contrôle de la formation osseuse. Ils comprennent les cytokines et les facteurs de croissance.

Les cytokines produites par les cellules stromales ou les ostéoclastes telles que l'IL1 et le TNF α vont favoriser la résorption osseuse en augmentant le recrutement des ostéoclastes et l'activité des ostéoclastes matures. L'IL6 augmente aussi le recrutement des ostéoclastes.

Parmi les facteurs de croissance, le M-CSF et le GM-CSF jouent un rôle important dans la différenciation des ostéoclastes tandis que l'EGF et le PDGF stimulent la résorption osseuse.

3.5. Les hormones

La PTH a une action anabolique sur le tissu osseux lorsqu'elle est administrée de façon intermittente mais une action catabolique lorsqu'elle est administrée de façon continue. La $1.25(\text{OH})_2$ vitamine D stimule l'activité ostéoclastique. La calcitonine inhibe la résorption osseuse. Les œstrogènes inhibent la synthèse de l'IL6 et du RANKL par les ostéoblastes et sont donc de puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique.

3.6. La voie RANKL/RANK/OPG

La molécule RANKL est une protéine transmembranaire appartenant à la famille du TNF, produite par les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules stromales. La fixation de RANKL à son récepteur RANK présent sur les cellules pré-ostéoclastiques et ostéoclastiques va entraîner la différenciation et l'activation des ostéoclastes. L'ostéoprotégérine (cytokine appartenant à la famille du récepteur du TNF) est un récepteur soluble se fixant sur RANKL et inhibant la fixation de RANK (31).

3.7. La voie Wnt/ β caténine

Elle joue un rôle majeur dans la formation osseuse. LRP5 intervient dans cette voie de signalisation en interagissant avec des membres de la famille de Wnt, pour former un complexe avec Frizzled (récepteur pour Wnt) entraînant une activation de la voie Wnt. Ceci entraîne l'accumulation des β caténines qui passent dans le noyau et induisent la transcription de gènes cibles favorisant la formation osseuse. LRP5 peut aussi former un complexe avec Dickkopf (DKK, inhibiteur de Wnt) et Kremen (récepteur de DKK) ou avec SOST, aboutissant à une inhibition du signal Wnt (32).

La sclérostine est une glycoprotéine synthétisée par les ostéocytes et codée par le gène SOST, jouant un rôle d'antagoniste de la voie Wnt, entraînant ainsi une diminution de la prolifération et de la fonction ostéoblastique et donc une baisse de la formation osseuse (33).

3.8. Remodelage osseux au cours du myélome multiple

En plus de son rôle de soutien de l'appareil locomoteur et de maintien de l'équilibre phosphocalcique, le tissu osseux a aussi une fonction hématopoïétique. En effet, les os renferment dans leur espace médullaire la moelle hématopoïétique dont les cellules sont au voisinage des cellules osseuses. Cette proximité entre cellules hématopoïétiques et cellules osseuses est à l'origine du retentissement osseux réel ou supposé de certaines hémopathies.

L'évolution osseuse du myélome est bien connue. L'augmentation importante de la résorption osseuse (par l'augmentation massive du nombre d'ostéoclastes) et la nette diminution des zones de formation osseuse, par raréfaction des ostéoblastes et du tissu ostéoïde, induisent des lésions lytiques (34,35). Ce découplage complet du remodelage osseux, dans l'environnement immédiat des cellules myélomateuses, est d'autant plus marqué que le myélome est évolué et agressif (36). Au-delà de l'atteinte lytique locale, les facteurs d'activation ostéoclastiques (IL6, RANKL, MIP-1 α) produits au cours du myélome peuvent être responsables d'une perte osseuse généralisée (37). Cela explique la coexistence d'atteintes lytiques lacunaires et d'une ostéoporose diffuse généralisée dans cette pathologie (38). Il n'existe pas de lésion lytique dans la maladie de Waldenström, la résorption étant différente de celle des myélomes avec davantage de micro-résorption par des ostéoclastes mononuclés.

3.9. Remodelage osseux au cours des gammopathies monoclonales

Le remodelage osseux au stade de MGUS a été moins étudié mais certains papiers tendent à montrer des anomalies spécifiques.

Des études d'imagerie utilisant la TDM quantitative périphérique à haute résolution ont documenté que les patients atteints de MGUS présentent une détérioration micro-architecturale squelettique substantielle et des anomalies biomécaniques qui sous-tendent probablement l'augmentation de la fragilité squelettique de ces patients.

Un excès quantifiable de résorption osseuse dans les MGUS est significativement associé à la progression et est donc un symptôme précoce de malignité chez ces individus.

Une étude portant sur 65 patientes porteuses d'une gammapathie monoclonale comparées à 130 sujets féminins appariés sur l'âge et l'ancienneté de la ménopause a révélé un sur risque fracturaire dans le groupe MGUS. Dans ce groupe MGUS, les patientes fracturées (comparativement aux non fracturées) étaient plus âgées, avaient un ratio RANKL/OPG plus élevé et une densité osseuse plus basses aux 3 sites. Il existait une corrélation inverse entre les valeurs de DMO au rachis lombaire et le taux sérique de β -CTX (39,40).

Enfin, une étude réalisée chez 50 patients MGUS appariés à 100 témoins mettait en évidence une diminution des paramètres de résistance osseuse dans le groupe MGUS (41). Les taux sériques de P1NP, de CTX et de TRAP5b ne différaient pas entre les deux groupes. En revanche, les taux de DKK1, antagoniste de la voie Wnt/ β caténine étaient 2 fois plus élevés dans le groupe MGUS. Le taux sérique de MIP-1 α , activateur des ostéoclastes était 6 fois plus élevé dans le groupe MGUS, témoignant de l'activité ostéoclastique au stade de MGUS.

Au total, certains acteurs du remodelage osseux synthétisés entre autres par les plasmocytes tumoraux tels que MIP-1 α ou DKK1 seraient augmentés dès le stade de MGUS et pourraient contribuer à l'altération précoce du remodelage osseux (42).

4. Introduction à l'étude

La gammapathie monoclonale de signification indéterminée est une anomalie hématologique caractérisée par la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum ou les urines sans signe clinique d'hémopathie maligne. Le risque global de progression d'une MGUS vers un myélome multiple est de 1% par an mais cette évolution vers la malignité est surtout fonction de facteurs de risque.

L'incidence des gammapathies monoclonales et celle de l'ostéoporose augmentent avec l'âge et la découverte d'un pic monoclonal sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques réalisée dans le cadre du bilan d'une ostéopathie fragilisante est une situation fréquente en rhumatologie.

L'évolution osseuse du myélome multiple est bien connue et résulte d'un découplage complet du remodelage osseux. Les données sont moins claires au cours des gammapathies monoclonales de signification indéterminée. Certains acteurs du remodelage osseux, synthétisés entre autres par les plasmocytes tumoraux, tels que MIP-1 α ou DKK1 seraient augmentés dès le stade de MGUS et pourraient contribuer à l'altération précoce du remodelage osseux.

Plusieurs études mettent en évidence un sur risque fracturaire ostéoporotique au cours des gammapathies monoclonales. Le concept de gammapathie monoclonale de signification

osseuse, par analogie aux gammopathies monoclonales de signification neurologique ou rénale, souligne ce risque fracturaire spécifique.

Cependant, ces études sont pour la plupart rétrospectives et manquent ainsi de précision concernant le type de fractures (ostéoporotiques ou traumatiques). Le recueil des données fracturaires est le plus souvent déclaratif ou sur codage sans vérification clinique. De plus, l'absence de radiographie standard du rachis mésestime l'incidence des fractures. Si ces études s'accordent sur l'augmentation du risque fracturaire, notamment vertébral, elles diffèrent en ce qui concerne le risque fracturaire de chaque isotype et le risque fracturaire associé à la concentration de la protéine monoclonale.

Notre étude est une étude monocentrique prospective à partir de la cohorte GREMOS, cohorte de patients porteurs d'une gammopathie monoclonale ayant eu une évaluation osseuse en même temps qu'une évaluation hématologique dans le service de rhumatologie du CHU d'Angers entre le 1^{er} janvier 2008 et le 28 février 2024. L'objectif de notre étude est d'analyser les facteurs associés au risque d'ostéoporose dans cette population. L'étude est présentée ci-dessous sous la forme d'un article.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rajkumar V, Dimopoulos M, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2006 ;354:1362-9.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005;6:102-14.
4. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, Blimark C, Mellqvist UH, Turesson I, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood*. 2011;118:6284-91.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2002;346:564-9.
6. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:1-20.
7. Josselin N, Libouban H, Dib M, Ifrah N, Legrand E, Baslé MF, et al. Quantification of Dendritic Cells and Osteoclasts in the Bone Marrow of Patients with Monoclonal Gammopathy. *Pathol Oncol Res*. 2009;15:65-72.
8. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356:2582-90.
9. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018;378:241-9.

10. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, Pascutto C, Ferretti V, Varettoni M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur J Haematol.* 2013;91:356–60.
11. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ III, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106:812–7.
12. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, Lindqvist EK, Mailankody S, Korde N, et al. The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *JAMA Oncol.* 2015;1:168–74.
13. van de Donk NWCJ, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica.* 2014;99:984–96.
14. Feraud JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018;132:1478–85.
15. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, 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;15:45–59.
16. 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;105:2679–81.
17. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:45–52.

18. Dispenzieri A, Kourelis T, Buadi F. POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work-up. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32:119–39.
19. Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Madsen JS, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ.* 2005;330(:818.
20. Melton III LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture Risk in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *J Bone Miner Res.* 2004;19:25–30.
21. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Blimark C, Mellqvist UH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood.* 2010;116:2651–5.
22. Gregersen H, Jensen P, Gislum M, Jørgensen B, Sørensen HT, Nørgaard M. Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006;135:62–7.
23. Piot JM, Royer M, Schmidt-Tanguy A, Hoppé E, Gardembas M, Bourrée T, et al. Factors associated with an increased risk of vertebral fracture in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Blood Cancer J.* 2015;5:e345.
24. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol.* 2010;150:28–38.
25. Drake MT. Unveiling Skeletal Fragility in Patients Diagnosed With MGUS: No Longer a Condition of Undetermined Significance? *J Bone Miner Res.* 2014;29:2529–33.
26. Berenson JR, Yellin O, Boccia RV, Flam M, Wong SF, Batuman O, et al. Zoledronic Acid Markedly Improves Bone Mineral Density for Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Bone Loss. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6289–95.

27. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality — The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N Engl J Med*. 2006;354:2250–61.
28. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The Novel Zinc Finger-Containing Transcription Factor Osterix Is Required for Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Cell*. 2002;108:17–29.
29. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337–42.
30. Bonewald LF. The Amazing Osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011;26:229–38.
31. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density. *Cell*. 1997;89:309–19.
32. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, et al. High Bone Density Due to a Mutation in LDL-Receptor–Related Protein 5. *N Engl J Med*. 2002;346:1513–21.
33. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/ β -Catenin Pathway to Regulate Bone Formation in the Adult Skeleton. *Endocrinology*. 2007;148:2635–43.
34. Melton III LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture Risk With Multiple Myeloma: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:487–93.
35. Jakob C, Zavrski I, Heider U, Brux B, Eucker J, Langelotz C, et al. Bone resorption parameters [carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), amino-terminal collagen type-I telopeptide (NTx), and deoxypyridinoline (Dpd)] in MGUS and multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2002;69:37–42.
36. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Baldet P, Sany J, et al. Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. *J Clin Invest*. 1991;88:62–6.

37. Bataille R, Chappard D, Basle M. Excessive bone resorption in human plasmacytomas: direct induction by tumour cells in vivo. *Br J Haematol.* 1995;90:721–4.
38. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Sany J, Baldet P, et al. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma: the importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol.* 1989;7:1909–14.
39. Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable Excess of Bone Resorption in Monoclonal Gammopathy Is an Early Symptom of Malignancy: A Prospective Study of 87 Bone Biopsies. *Blood.* 1996;87:4762–9.
40. Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I, Fassino V, Diacinti D, Romagnoli E, et al. Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006;134:485–90.
41. Farr JN, Zhang W, Kumar SK, Jacques RM, Ng AC, McCready LK, et al. Altered cortical microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2014;123:647–9.
42. Ng AC, Khosla S, Charatcharoenwitthaya N, Kumar SK, Achenbach SJ, Holets MF, et al. Bone microstructural changes revealed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography imaging and elevated DKK1 and MIP-1 α levels in patients with MGUS. *Blood.* 2011;118:6529–34.
43. Hurez D, Youinou P, Gombert J, Preud'Homme JL. Survey of monoclonal gammopathy in western France: incidence and unexpected high frequency of IgM. *Immunology.* 1985;56:557–60.
44. Wright NC, Saag KG, Dawson-Hughes B, Khosla S, Siris ES. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA. *Osteoporos Int.* 2017;28:1225–32.

**RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS IN A COHORT OF
PATIENTS WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF
UNDETERMINED SIGNIFICANCE**

RESUME

Introduction : La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) se caractérise par la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum ou dans les urines. Bien qu'il n'y ait pas de lésions organiques associées à l'infiltration plasmocytaire, des études rétrospectives ont montré un risque accru de fractures de fragilité osseuse chez les patients porteurs d'une MGUS. L'incertitude concernant les facteurs de risque de fracture dans cette population est en partie due à la nature rétrospective des études. L'objectif de notre étude prospective était d'identifier les facteurs de risque d'ostéoporose dans une population de patients porteurs de MGUS très bien phénotypés sur le plan osseux et hématologique.

Patients et méthodes : L'étude GREMOS (Gammopathy monoclonale et REModelage OSseux) est une étude prospective et monocentrique incluant des patients atteints de MGUS de découverte récente. Tous les patients ont eu le même bilan hématologique et osseux (données cliniques, données biologiques, radiographies du rachis, absorptiométrie bi-énergétique à rayons X, mesure du trabecular bone score).

Résultats : 1160 patients ont été inclus : 620 hommes (53,4%) et 540 femmes (46,6%). L'âge moyen était de 67,8 +/- 11,9 ans. La répartition des MGUS était la suivante : 353 IgM (30,3%), 606 IgG (52,3%), 126 IgA (10,9%), 75 avec double isotype de chaîne lourde (6,5%) et 4 MGUS à chaînes légères. Les chaînes légères se répartissaient comme suit : 724 chaînes légères κ (62,4%), 371 chaînes légères λ (32,0%) et 65 associations $\kappa + \lambda$ (5,6%). 76 patients (6,6%) avaient au moins une fracture vertébrale lombaire ou thoracique prévalente et 128 patients au total avaient une fracture ostéoporotique. 161 patients (13,9%) avaient un T-score de DMO $\leq -2,5$. Au total, 268 patients (23,1%) avaient une ostéoporose. Dans les MGUS IgM et non-IgM, le sexe féminin, l'âge et l'IMC étaient significativement et indépendamment associés au risque d'ostéoporose. Dans les MGUS IgM, la concentration du pic monoclonal était

également associée de manière indépendante au risque d'ostéoporose. Le T-score $\leq -2,5$ et le TBS étaient associés à la prévalence des fractures vertébrales.

Conclusion : L'ostéoporose est diagnostiquée chez un patient sur quatre au diagnostic de MGUS. Les facteurs de risque classiques de l'ostéoporose (sexe féminin, âge, IMC) sont associés à l'ostéoporose dans cette population. La valeur du pic monoclonal pourrait être associée au risque d'ostéoporose dans les MGUS IgM.

ABSTRACT

Introduction: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a plasma cell disorder characterized by the presence of a monoclonal protein in the serum or in the urine. Although there is no organ damage associated with plasma cell infiltration in MGUS, retrospective studies have shown an increased risk of bone fragility fractures in MGUS. Uncertainty about the risk factors for fracture in this population is partly due to the retrospective nature of the studies. The aim of this prospective study is to identify the risk factors for osteoporosis in a population of MGUS patients with very good hematological and bone phenotypes.

Patients and Methods: The GREMOS (Gammopathie monoclonale et REModelage OSseux) study was a prospective and monocentric study, including patients with recently discovered MGUS. All patients had the same hematological and bone assessment (clinical data, biological data, spinal X-rays, dual-energy X-rays absorptiometry, trabecular bone score measurement).

Results: 1160 patients were included: 620 men (53.4%) and 540 women (46.6%). The mean age was 67.8 +/- 11.9 years. The distribution of MGUS was 353 IgM (30.3%), 606 IgG (52.3%), 126 IgA (10.9%), 75 dual heavy chain isotypes (6.5%), and 4 light chain MGUS. The light chains were distributed as follows: 724 κ light chains (62.4%), 371 λ light chains (32.0%) and 65 $\kappa + \lambda$ association (5.6%). 367 patients had a low risk MGUS (31.6%) and 703 had an intermediate risk MGUS (60.6%). 76 patients (6.6%) had at least one prevalent lumbar or thoracic vertebral fracture, and 128 patients had a fragility fracture. 161 patients (13.9%) had a BMD T-score ≤ -2.5 . A total of 268 patients (23.1%) had osteoporosis.

In both IgM MGUS and non-IgM MGUS, female sex, age and BMI were significantly and independently associated with osteoporosis. In IgM MGUS, monoclonal peak concentration was also independently associated with osteoporosis. T-score ≤ -2.5 and TBS were associated with prevalent vertebral fracture.

Conclusion: Osteoporosis is diagnosed in one in four patients with MGUS at the time of diagnosis. Classic risk factors for osteoporosis (female sex, age, low BMI) are associated with osteoporosis in MGUS patients. The level of the monoclonal peak may be associated with osteoporosis in patients with IgM MGUS.

INTRODUCTION

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a plasma cell disorder characterized by the presence of a monoclonal protein in the serum or in the urine. The diagnosis requires the absence of CRAB and SLiM features (1). The prevalence of MGUS increases with age, occurring in 3.2% of adults aged > 50 years. There is a male predominance: 7% of women and 9% of men over the age of 50 years have a MGUS (2). There are 3 types of MGUS, IgM MGUS, non-IgM MGUS (IgA, IgG, IgD, IgE), and light chain MGUS.

The risk of progression of MGUS to multiple myeloma (MM) or Waldenström's macroglobulinemia or related disorders is about 1 % per year. The bone consequences of MM are well known, with excessive bone resorption associated with low bone formation. This uncoupling process is directly responsible for the lytic bone lesions, leading to vertebral, costal, and non-vertebral fractures (4-6).

However, data on the effects of MGUS on bone remodeling are lacking. Some studies suggest that cytokines, such as the Wnt pathway inhibitor Dickkopf-related protein 1 and the osteoclast-activation factor MIP1 α , which are elevated in osteolytic myeloma, may also be associated with excessive bone resorption in the early stages of MGUS (7-9). Previous database studies and clinical studies have already shown that MGUS is a risk factor for osteoporotic fractures, particularly vertebral fractures (10-15). In 2014, Matthew Drake proposed the term "monoclonal gammopathy of skeletal significance" to more accurately reflect the increased skeletal risks associated with this condition (16). Data on the effect of heavy and light chain isotypes on the risk of osteoporosis are conflicting (11-15). The main limitation of previously published data is that they are retrospective, with bone assessment not systematically performed.

The aim of our study was to prospectively evaluate the bone and hematological status of patients with MGUS without known or treated osteoporosis at diagnosis of MGUS, to determine independent risk factors for osteoporosis, and to evaluate the characteristics of MGUS on the risk of osteoporosis.

PATIENTS AND METHODS

1. Patients

The GREMOS (Gammopathie monoclonale et REModelage OSseux) study was a prospective, monocentric study carried out by the Rheumatology Department of the University Hospital of Angers. Since January 2008, patients with MGUS have been referred to the Rheumatology Department by their general practitioner or another specialist, for simultaneous assessment of gammopathy and osteoporosis, regardless of the cause of the gammopathy's discovery (assessment of asthenia, osteoporosis, anemia...). The study was approved by the local ethics committee (N° CNIL 2019-024) and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Inclusion criteria for this study were age ≥ 18 -year, diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance according to the criteria of the International Myeloma Working Group criteria (1): serum monoclonal immunoglobulin concentration less than 30 g/l; the absence of lytic bone lesions or pathological fractures; the absence of anemia, hypercalcemia or renal insufficiency; and a proportion of plasma cells in the bone marrow less than 10%. Bone marrow analysis was not systematically performed if there was no risk factor for MGUS progression (IgG monoclonal protein, with monoclonal protein concentration < 15 g/l, and normal κ/λ ratio).

Patients with monoclonal gammopathy discovered during osteoporosis or fracture assessment were excluded of this study.

2. Methods

One patient had all tests performed on the same day. The following data were collected for each patient.

2.1. Clinical data

Clinical data were weight, height, body mass index (BMI), clinical signs of neuropathy, skin lesions, medical and surgical history, current treatments, lifestyle, and risk factors for osteoporosis. Risk factors for osteoporosis were sought: ethnicity, sex, age, age at onset of menopause, hormone replacement therapy, personal history of falls and fractures and the condition in which they occurred, family history of fragility fractures, corticosteroid therapy, hormone therapy for cancer, hyperthyroidism, calcium dietary intake, vitamin D supplementation, smoking and alcohol consumption.

2.2. Spinal X-rays

Each patient had pelvic, antero-posterior, and lateral thoracic and lumbar spine x-rays. Two trained rheumatologists independently analysed the radiographs. The patient was classified as having a vertebral fracture if both readers independently found a definite fracture. First, each vertebral fracture was classified as benign or malignant based on classic radiographic signs (destruction of the cortical rim or not, posterior convexity or not). The diagnosis of osteoporotic vertebral fracture was then made using qualitative criteria (fracture of the endplate within the vertebral ring) and semi-quantitative criteria according to the apparent degree of vertebral height reduction by visual estimation on the Genant scale: mild or grade 1 for a reduction of 20-25% in anterior, middle and/or posterior height, moderate or grade 2 for a reduction of 26-40% in any height and severe or grade 3 for a reduction > 40% in any height. The diagnosis of osteoporotic vertebral fracture was definitively accepted in the absence of a history of vertebral trauma.

2.3. Areal Bone mineral density (BMD)

BMD was measured at the femoral neck, total hip and lumbar spine, using dual-energy X-rays absorptiometry (DXA) operating in fan-beam mode (Hologic QRD 4500A densitometer, Hologic inc, Waltham, MA, USA). Lumbar BMD was assessed from L1 to L4, in the postero-anterior, view incidence, and fractured vertebrae were excluded from the analysis. As usual, the results were expressed in absolute values (g/cm^2) and using T- and Z-scores. T- and Z-scores were calculated using manufacturers references.

All scans were interpreted according to the International Society of Clinical Densitometry. Densitometric osteoporosis was defined as a T-score ≤ -2.5 for postmenopausal women and men aged 50 years or older, and a Z-score ≤ -2.0 for the others.

2.4. Trabecular Bone Score (TBS)

TBS measurements were obtained from lumbar spine DXA images using TBS iNsite software version 3.0 (Medimaps, Merignac, France). TBS values were categorized as low ($\text{TBS} \leq 1.23$), intermediate ($1.23 < \text{TBS} \leq 1.31$) or normal ($\text{TBS} > 1.31$) (25). A low TBS value is associated with poorer bone architecture; conversely, a high TBS value is correlated with a better bone structure.

2.5. Biological data

Laboratory tests were carried out on fasting subjects, at 8 hours am, assessing : blood sugar, serum creatinine, ionogram, cells blood count, serum calcium, phosphate, albumin, 25 OH vitamin D, parathyroid hormone, thyroid balance, complete liver panel, serum protein electrophoresis to obtain the monoclonal protein level, serum and urine electrophoresis, light chain ratio, proteinuria, Bence Jones' proteinuria, LH /FSH/estradiol for women, testosterone for men, Serum Binding Protein (SBP), bone alkaline phosphatase and serum C-telopeptide of

type I collagen (CTX). Anti-MAG and anti-gangliosides antibodies were measured in the case of IgM gammopathy with clinical signs of neuropathy.

2.6. Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS V15.01, SPSS Inc., IBM Corporation, Chicago, IL, USA). Baseline characteristics of patients were expressed as mean $\pm$ s.d. for continuous variables and n (%) for categorical variables. Logistic regression was used to analyze factors associated with osteoporosis. We distinguished a group called "densitometric osteoporosis", which included patients with a BMD T-score ≤ -2.5 , regardless fracture history, and a group called "osteoporosis", which included patients with osteoporosis because of a fragility fracture and/or because of a BMD T-score ≤ -2.5 . We looked for factors associated with "densitometric osteoporosis", factors associated with osteoporotic vertebral fractures and factors associated with osteoporosis including BMD T-score and history of fractures.

Multivariate analyses included only parameters that were significant in univariate analysis.

As the IgM MGUS population and the non-IgM MGUS (IgA MGUS + IgG MGUS) are different, these 2 populations were analysed separately in logistic regression. Light-chain MGUS and MGUS with two heavy chain isotypes were included in the total population but excluded from the statistical analyses due to their small numbers.

Results were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS

3. Characteristics of the population

The flow chart of the study is detailed in **Figure 1**: of all the patients included in the GREMOS study, only patients without a known history of osteoporosis were included in this study. The characteristics of the population are detailed in **Table I** and in **Table II**. One thousand hundred and sixty patients were included: six hundred and twenty men (53.4%) and five hundred and forty women (46.6%). The mean age was 67.8 +/- 11.9 years. The distribution of MGUS was 353 IgM (30.3%), 606 IgG (52.3%), 126 IgA (10.9%), 75 dual heavy chain isotypes (6.5%), and 4 light chain MGUS. The light chains were distributed as follows: 724 κ light chains (62.4%), 371 λ light chains (32.0%) and 65 $\kappa + \lambda$ association (5.6%). 367 patients had a low risk MGUS (31.6%) and 703 had an intermediate risk MGUS (60.6%), we could not classify 90 patients because of the lack of light chain ratio. We cannot exclude the possibility that some patients are no longer in the MGUS stage but are in the asymptomatic MM or asymptomatic MW stage because a bone marrow examination was not systematically performed.

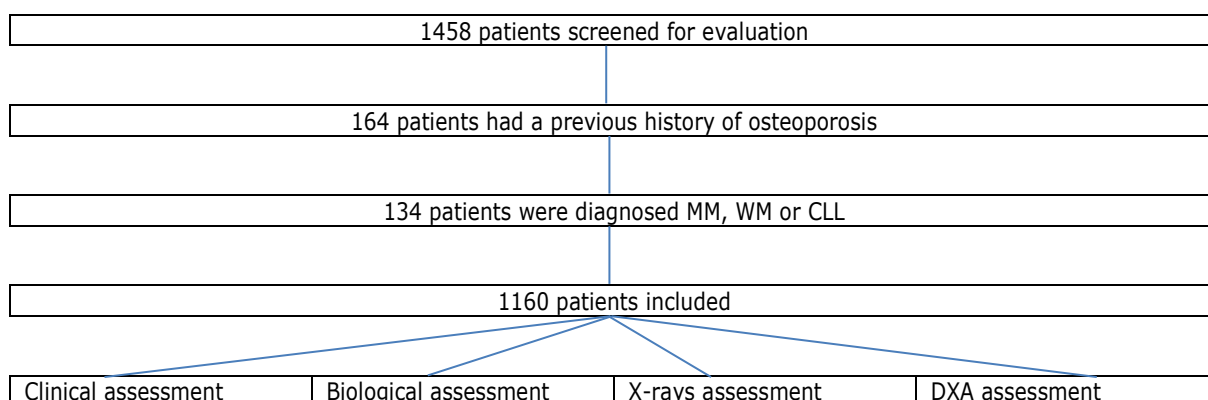


Figure 1 : Flowchart

The mean age, the sex ratio and the light chain distribution were significantly different between IgM MGUS and non-IgM MGUS (**Table III**).

76 patients (6.6%) had at least one prevalent lumbar or thoracic vertebral fracture: 58 patients had one vertebral fracture, including 12 grade 1; 12 patients had 2 vertebral fractures; 4 patients had 3 vertebral fractures; 1 patient had 4 vertebral fractures, and 1 patient had 5 vertebral fractures. 128 patients had a vertebral fracture or other fragility fracture.

161 patients (13.9%) had a BMD T-score ≤ -2.5 in at least one of the three measured sites. 268 patients (23.1%) had osteoporosis with a BMD T-score ≤ -2.5 and/or a non-traumatic vertebral fracture and/or a non-traumatic non-vertebral fracture.

4. Factors associated with osteoporosis

4.1. Total population (n=1160)

In univariate analysis, female sex (OR=1.46; 95%CI 1.04-2.04), age (OR=1.32 each 5 years; 95%CI 1.21-1.44) and BMI (OR=0.84; 95%CI 0.80-0.88) were significantly associated with BMD T-score ≤ -2.5 (**Table IV**). In multivariate analysis, only age and BMI remained significantly associated with T-score ≤ -2.5 .

In univariate analysis, age (OR=1.30 each 5 years; 95%CI 1.15-1.45), vitamin D deficiency (OR=2.54; 95%CI 1.34-4.81), TBS (OR=0.28; 95%CI 0.12-0.65) and T-score ≤ -2.5 (OR=4.74; 95%CI 2.89-7.78) were significantly associated with prevalent vertebral fracture (**Table IV**). In multivariate analysis, these characteristics remained significantly associated with prevalent vertebral fracture.

In univariate analysis, female sex (OR=1.51; 95%CI 1.15-1.90), age (OR=1.25 each 5 years; 95%CI 1.17-1.34), and BMI (OR=0.92; 95%CI 0.89-0.95) were significantly associated with

osteoporosis (**Table IV**). In multivariate analysis, all these characteristics remained significantly associated with osteoporosis (**Table VII**).

4.2. IgM-MGUS

In univariate analysis, only age (OR=1.28 each 5 years; 95%CI 1.10-1.50) and BMI (OR=0.86; 95%CI 0.8.-0.93) were significantly associated with T-score $\leq$ -2.5 (**Table V**). These 2 characteristics remained significantly associated with T-score $\leq$ -2.5 in multivariate analysis.

In univariate analysis, only female sex (OR=2.40; 95%CI 1.10-5.25), and T-score $\leq$ -2.5 (OR=4.08; 95%CI 1.78-9.34) were significantly associated with prevalent vertebral fracture (**Table V**). In multivariate analysis, only T-score $\leq$ -2.5 remained significantly associated with prevalent vertebral fracture.

In univariate analysis, female sex (OR=1.71; 95%CI 1.05-2.80), age (OR=1.19 each 5 years; 95%CI 1.05-1.36), BMI (OR=0.92; 95%CI 0.87-0.97), and monoclonal spike concentration were significantly associated with osteoporosis (**Table V**). In multivariate analysis, all these characteristics remained significantly associated with osteoporosis (**Table VII**).

4.3. Non-IgM MGUS

In univariate analysis, only age (OR=1.34 each 5 years; 95%CI 1.21-1.49) and BMI (OR=0.85; 95%CI 0.80-0.89) were significantly associated with T-score $\leq$ -2.5 (**Table VI**). These 2 characteristics remained significantly associated with T-score $\leq$ -2.5 in multivariate analysis.

In univariate analysis, only age (OR=1.39 each 5 years; 95%CI 1.19-1.61), T-score $\leq$ -2.5 (OR=5.04; 95%CI 2.63-9.64) and TBS (OR=0.09; 95%CI 0.01-0.59) were significantly associated with prevalent vertebral fracture (**Table VI**). In multivariate analysis, only T-score $\leq$ -2.5 and TBS remained significantly associated with prevalent vertebral fracture.

In univariate analysis, female sex (OR=1.47; 95%CI 1.03-2.09), age (OR=1.29 each 5 years; 95%CI 1.19-1.40), BMI (OR=0.92; 95%CI 0.88-0.95), and kappa concentration were significantly associated with osteoporosis (**Table VI**). In multivariate analysis, only female sex (OR=1.46; 95%CI 0.99-2.13), age (OR=1.30 each 5 years; 95%CI 1.19-1.41) and BMI (OR=0.91; 95%CI 0.87-0.95) remained significantly associated with osteoporosis (**Table VII**).

DISCUSSION

In this cohort of 1160 patients with monoclonal gammopathy, mainly MGUS, without symptomatic hemopathy, classic risk factors for osteoporosis (female sex, age, low BMI) are associated with osteoporosis. No characteristics of the gammopathy were associated with osteoporosis in patients with non-IgM MGUS. The value of the monoclonal spike could be associated with osteoporosis in patients with IgM MGUS.

Our cohort included 540 women and 620 men with a median age of 69 years. The distribution of heavy chains is different from that described in the cohort from the Mayo Clinic (2) or the Swedish cohort (12), with a higher percentage of IgM in our cohort, as has already been reported in Western France (17). Patients with IgM MGUS are older, more often male and the light chain is more often kappa than in patients with non-IgM MGUS, which is also different from what has been published from the Mayo Clinic.

Only 6.6% of our population has a vertebral fragility fracture. This low percentage is due to the fact that we excluded traumatic vertebral fractures by questioning each patient about previous trauma, and we retained the diagnosis of fracture not only on the basis of semi-quantitative criteria, but also on the basis of qualitative criteria, excluding vertebral deformity in the thoracic curve. Various studies have shown the discrepancy between the different methods of vertebral fracture analysis. In the Rotterdam study, radiographs of 7582 participants aged ≥ 45 years were analysed, 1574 (20.7%) vertebrae were fractured according to the quantitative method and 447 (5.8%) according to the qualitative ABQ method (21).

In our study, 25% of IgM MGUS and 21% of non-IgM MGUS patients have a diagnosis of osteoporosis at the time of MGUS diagnosis, taking into account either a history of fragility fracture or BMD T-score. As in the general population, female gender, age and low BMI are

associated with osteoporosis in MGUS patients. This is a simple and important message that hematologists should be aware of. It will also allow us to focus osteoporosis screening on the patients most at risk.

We also found that in IgM MGUS, the risk of osteoporosis was also independently significantly associated with the level of the monoclonal peak. However, when we only looked at fractures, we did not find an association between monoclonal protein concentration and fracture risk in IgM and non-IgM MGUS, as in recent studies. We need more IgM patients, more patients with a monoclonal peak above 10 g/L or even 15 g/L, and more patients with fractures to confirm that the weight of the monoclonal protein might be associated with an increased risk of osteoporosis. We also need to systematically analyse lymphoplasmacytic bone marrow infiltration in patients with IgM MGUS to see if more advanced disease is associated with a higher risk of osteoporosis.

Previous studies have found abnormal bone degradation by histomorphometric studies in bone biopsies from patients with MGUS. In addition, some, but not all, studies of MGUS have found an increase in bone resorption markers. We already know that bone resorption is different in MM and other B-cell malignancies: multiple myeloma is characterised by the presence of lytic bone lesions and frequent hypercalcaemia. This is due to excessive osteoclastic resorption associated with low bone formation as demonstrated by bone histomorphometry (22). Conversely, B-cell malignancies other than MM are rarely associated with lytic bone lesion and/or hypercalcemia. Bataille et al. shown an abnormal osteoclast differentiation in B-cell malignancies other than MM, probably due to differences in the production of local factors acting on bone remodeling with mononuclear small osteoclasts (23).

We found no association between light chain isotype, light chain concentration, or abnormal light chain ratio and low T-score, vertebral fracture, or osteoporosis in general. This contradicts

our previous findings in a small cohort where we found an association between lambda light chain and fracture risk (14).

Studies in the literature comparing the risk of fracture in a MGUS population with the general population show an increased risk of fracture in MGUS patients. However, the factors associated with fracture risk vary, particularly the characteristics of the gammopathy. Two longitudinal studies from the Mayo Clinic compared the number of fractures in a population with monoclonal gammopathy with the number of fractures expected for age and sex in the general population in the same geographical area. The increased risk of osteoporotic fractures of the hip and spine was significant in both sexes, even in the absence of multiple myeloma progression. In the multivariate analysis, the factors that predicted the occurrence of a fracture (regardless of the site) were age and a history of corticosteroid therapy. On the other hand, high BMI and high IgG levels appeared to be protective against fractures, and the presence of lambda light chain was associated with a lower risk of vertebral fractures (11). In a large Swedish cohort, individuals with MGUS were compared with matched controls. Patients with MGUS had a 1.7 increased risk of fracture after 5 years of follow-up, particularly vertebral and pelvic fractures. This risk was increased regardless of the type and concentration of the monoclonal gammopathy (12).

Finally, in a Danish registry study, the authors matched over 1,500 individuals with MGUS to controls. Patients with MGUS had an increased risk of fracture of 1.4 after a mean follow-up of more than 6 years, which could not be explained by comorbidity, advanced age, sex or malignant transformation. This risk increased with IgM and IgG concentration and was greater in the presence of a kappa light chain than in the presence of a lambda light chain (13).

We measured the Trabecular Bone Score in 429 patients. TBS is a texture index derived from standard DXA imaging of the lumbar spine that provides information about the underlying trabecular bone microarchitecture. TBS is independent of BMD. Lower TBS values are

associated with an increased risk of osteoporotic fractures in both men and women (24). In our cohort, we found a significant difference in the mean TBS between patients with vertebral fracture (1.13 ± 0.13) and patients without vertebral fracture (1.24 ± 0.13) and an association between vertebral fracture and TBS; a low TBS was associated with an increased risk of vertebral fracture in the global population. TBS remained significantly associated with vertebral fracture in multivariate analysis including age, sex, BMI, $T\text{-score} < -2.5$. Only one study in the literature analysed TBS in patients with MGUS. In this study, Sfeir et al did not find a lower TBS in MGUS patients with fractures, but they only included 115 MGUS patients and not only vertebral fractures (20). In our cohort, TBS is still significantly associated with all fragility fractures. There is no difference in the mean TBS between IgM and non-IgM MGUS, but TBS was significantly lower in non-IgM MGUS with vertebral fracture (1.09 ± 0.13) than in IgM MGUS with vertebral fracture (1.23 ± 0.08) ($p=0.034$). TBS could be a clinical tool to improve fracture risk prediction in MGUS.

Independently of the biological variables specific to the gammopathy, we chose to analyse the concentration of vitamin D in this population. Vitamin D deficiency was associated with vertebral fracture in all the population. Patients with Vitamin D deficiency have the same age and the same creatininemia but they have a higher PTH concentration, and a lower calcemia and phosphoremia compared with patients without Vitamin D deficiency (data not shown).

The strengths of this study include a large population of 1160 patients, a prospective and complete hematological and bone assessment, few missing data, an identical standard assessment for each patient at baseline with X-rays and DXA, and a double reading of X-rays by two trained investigators.

Our study has several limitations: this study is monocentric, without control-group, low risk MGUS are over-represented, and our cohort is not representative of general MGUS population.

Our aim now is to compare our MGUS population with a control group without MGUS to see whether MGUS is a risk factor for osteoporosis.

CONCLUSION

Osteoporosis is diagnosed in one in four patients with MGUS at the time of diagnosis. Classic risk factors for osteoporosis (female sex, age, low BMI) are associated with osteoporosis in MGUS patients. No characteristics of the gammopathy were associated with osteoporosis in patients with non-IgM MGUS. The value of the monoclonal spike could be associated with osteoporosis in patients with IgM MGUS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rajkumar V, Dimopoulos M, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-48
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2006;354:1362–9.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2002;346:564–9.
4. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Sany J, Baldet P, et al. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma: the importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol.* 1989;7:1909-14.
5. Jakob C, Zavrski I, Heider U, Brux B, Eucker J, Langelotz C, et al. Bone resorption parameters [carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), amino-terminal collagen type-I telopeptide (NTx), and deoxypyridinoline (Dpd)] in MGUS and multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2002;69:37–42.
6. Melton III LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture Risk With Multiple Myeloma: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:487–93.
7. Ng AC, Khosla S, Charatcharoenwittaya N, Kumar SK, Achenbach SJ, Holets MF, et al. Bone microstructural changes revealed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography imaging and elevated DKK1 and MIP-1 α levels in patients with MGUS. *Blood.* 2011;118:6529–34.
8. Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable Excess of Bone Resorption in Monoclonal Gammopathy Is an Early Symptom of Malignancy: A Prospective Study of 87 Bone Biopsies. *Blood.* 1996;87:4762–9.

9. Farr JN, Zhang W, Kumar SK, Jacques RM, Ng AC, McCready LK, et al. Altered cortical microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2014;123:647–9.
10. Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Madsen JS, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ*. 2005;330:818.
11. Melton III LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture Risk in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *J Bone Miner Res*. 2004;19:25–30.
12. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Blimark C, Mellqvist UH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010;116:2651–5.
13. Gregersen H, Jensen P, Gislum M, Jørgensen B, Sørensen HT, Nørgaard M. Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2006;135:62–7.
14. Piot JM, Royer M, Schmidt-Tanguy A, Hoppé E, Gardembas M, Bourrée T, et al. Factors associated with an increased risk of vertebral fracture in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Blood Cancer J*. 2015;5:e345.
15. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol*. 2010;150:28–38.
16. Drake MT. Unveiling Skeletal Fragility in Patients Diagnosed With MGUS: No Longer a Condition of Undetermined Significance? *J Bone Miner Res*. 2014;29:2529–33.
17. Hurez D, Youinou P, Gombert J, Preud'Homme JL. Survey of monoclonal gammopathy in western France: incidence and unexpected high frequency of IgM. *Immunology*. 1985 ;56:557–60.

18. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2022 ;17:23.
19. Wright NC, Saag KG, Dawson-Hughes B, Khosla S, Siris ES. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA. Osteoporos Int. 2017;28:1225–32.
20. Sfeir JG, Pena Guzman TD, Bedatsova L, Broski SM, Drake MT. Use of Trabecular Bone Score for Risk Stratification of Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. Bone. 2020;137:115394.
21. Oei L, Koromani F, Breda SJ, Schousboe JT, Clark EM, van Meurs JB, et al. Osteoporotic Vertebral Fracture Prevalence Varies Widely Between Qualitative and Quantitative Radiological Assessment Methods: The Rotterdam Study. J Bone Miner Res. 2018 ;33:560–8
22. Josselin N, Libouban H, Dib M, Ifrah N, Legrand E, Baslé MF, et al. Quantification of Dendritic Cells and Osteoclasts in the Bone Marrow of Patients with Monoclonal Gammopathy. Pathol Oncol Res. 2009;15:65–72.
23. Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable Excess of Bone Resorption in Monoclonal Gammopathy Is an Early Symptom of Malignancy: A Prospective Study of 87 Bone Biopsies. Blood. 1996;87:4762–9.
24. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg M-A. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior Dual-Energy X-Ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. J Clin Densitom 2011;14:302-312

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Flowchart..... - 32 -

LISTE DES TABLEAUX

Table I : Characteristics of the population (1160 patients) for mean values +/- s.d.....	- 47 -
Table II : Characteristics of the population (1160 patients) for categorial variables.....	- 48 -
Table III : Characteristics of the different MGUS	- 49 -
Table IV : Factors associated with T-score ≤ -2.5 , with osteoporotic vertebral fracture and with osteoporosis, assessed by logistic regression in univariate analysis in the global population	- 50 -
Table V : Factors associated with T-score ≤ -2.5 , with osteoporotic vertebral fracture and with total osteoporosis, assessed by logistic regression in univariate analysis in IgM-MGUS (n=353).....	- 51 -
Table VI : Factors associated with T-score ≤ -2.5 , with osteoporotic vertebral fracture and with total osteoporosis, assessed by logistic regression in univariate analysis in non-IgM-MGUS (n=732).....	- 52 -
Table VII : Factors associated with osteoporosis in multivariate regression OR [95%CI]-	- 53 -

Table I : Characteristics of the population (1160 patients) for mean values +/- s.d.

Characteristics	Total population (N=1160)	Women (N=540)	Men (N=620)
Age, years	67.84 +/- 11.92	67.34 +/- 12.49	68.28 +/- 11.38
BMI, kg/m ²	26.85 +/- 5.29	26.82 +/- 5.78	26.87 +/- 4.82
Albumin, g/l (nl: 32-46)	41.53 +/- 4.37	41.29 +/- 4.08	41.73 +/- 4.60
Creatinine, mmol/l (nl : 10 – 66)	73.91 +/- 22.35	65.85 +/- 17.63	80.91 +/- 23.62
Calcium, mmol/l (nl : 2.18-2.60)	2.33 +/- 0.11	2.34 +/- 0.12	2.32 +/- 0.10
Phosphate, mmol/l (nl : 0.78-1.65)	1.05 +/- 0.18	1.11 +/- 0.16	1.00 +/- 0.19
LDH, UI/L (nl : 120-246)	206.91 +/- 71.86	214.23 +/- 84.40	200.45 +/- 57.92
B2 microglobulin, mg/l (nl: 1.00-2.40)	2.18 +/- 1.18	2.10 +/- 1.055	2.26 +/- 1.27
PTH, pg/ml (nl: 5.50-38.4)	29.48 +/- 18.62	30.21 +/- 22.35	28.83 +/- 14.61
25-Hydroxyvitamin D, nmol/l (nl: 75-250)	61.53 +/- 29.18	66.42 +/- 32.07	57.26 +/- 25.68
BALP, UI/l (nl: 5.50-24.6)	12.76 +/- 8.24	13.03 +/- 7.86	12.52 +/- 8.55
CTX, ng/ml (0.142-1.351)	0.52 +/- 0.60	0.53 +/- 0.26	0.50 +/- 0.79
Gammaglobulins, g/l	11.65 +/- 4.67	11.21 +/- 4.38	12.03 +/- 4.87
Monoclonal protein, g/l	5.39 +/- 5.37	4.87 +/- 5.06	5.84 +/- 5.60
Kappa, mg/l	44.31 +/- 153.09	35.47 +/- 72.54	51.83 +/- 197.03
Lambda, mg/l	27.98 +/- 68.42	28.37 +/- 74.11	27.64 +/- 63.25
BMD total hip, g/cm ²	0.91 +/- 0.16	0.84 +/- 0.15	0.97 +/- 0.15
T-score total hip, s.d.	-0.63 +/- 1.07	-0.85 +/- 1.09	-0.44 +/- 1.02
BMD femoral neck, g/cm ²	0.74 +/- 0.14	0.70 +/- 0.13	0.78 +/- 0.14
T-score femoral neck, s.d.	-1.20 +/- 1.10	-1.33 +/- 1.07	-1.09 +/- 1.11
BMD lumbar spine, g/cm ²	0.98 +/- 0.22	0.93 +/- 0.19	1.03 +/- 0.24
T-score lumbar spine, s.d.	-0.60 +/- 1.58	-0.77 +/- 1.54	-0.45 +/- 1.59
TBS	1.24 +/- 0.14	1.23 +/- 0.13	1.24 +/- 0.14

BMI, Body Mass Index; LDH, Lactate Dehydrogenase; PTH, Parathyroid hormone; BALP, Bone-specific Alkaline Phosphatase; CTX, C-terminal Telopeptide of type I collagen serum; BMD, Bone Mass Density; TBS, Trabecular Bone Score

Table II : Characteristics of the population (1160 patients) for categorical variables

	Total (N=1160)	Women (N=540)	Men (N=620)
Osteoporotic vertebral fracture	76 (6.6%)	39 (7.2%)	37 (6%)
Osteoporotic fracture (vertebral and non-vertebral)	145 (12.5%)	77 (14.3%)	68 (11%)
T-score $\leq$ -2.5 at any site ("densitometric osteoporosis")	161 (13.9%)	88 (16.3%)	73 (11.8%)
Total osteoporosis	268 (23.1%)	146 (27%)	122 (19.7%)
IgA	126 (10.9%)	64 (11.9%)	62 (10%)
IgG	607 (52.3%)	313 (58.0%)	294 (47.4%)
IgM	352 (30.3%)	131 (24.3%)	221 (35.6%)
Dual isotypes or light chain MGUS	75 (6.5%)	32 (5.9%)	43 (6.9%)
Kappa	724 (62.4%)	327 (60.6%)	397 (64.0%)
Lambda	371 (32.0%)	181 (33.5%)	190 (30.6%)
K+ λ	65 (5.6%)	32 (5.9%)	33 (5.3%)
Low risk	367 (31.6%)	188 (34.8%)	179 (28.9%)
Intermediate risk	703 (60.6%)	302 (55.9%)	401 (64.7%)
Smoking	190 (16.4%)	64 (11.9%)	126 (20.3%)
Vitamin D deficiency (< 25 nmol/l)	96 (8.3%)	39 (7.2%)	57 (9.2%)

IgA = Immunoglobulin A, IgG = Immunoglobulin G, IgM = Immunoglobulin M

Total osteoporosis = osteoporotic fracture + densitometric osteoporosis

Table III : Characteristics of the different MGUS

	IgM (n=353)	IgG (n=606)	IgA (n=126)
Age, years	70.49 +/-10.02	66.05 +/-12.32	66.17+/-12.93
BMI, kg/m ²	26.41 +/-4.92	27.13 +/-5.70	26.57 +/-4.55
Monoclonal protein spike (g/l)	5.28 +/-4.87	5.76 +/-5.72	4.07+/-4.51
Sex ratio (M / W)	221/132 (62.6%/37.4%)	294/312 (48.5/51.5%)	62/64 (49.2%/50.8%)
Light chain isotypes			
- κ	273 (77.3%)	350 (57.8%)	-69 (54.8%)
- λ	69 (19.5%)	233 (38.4%)	-56 (44.4%)
- κ+λ	11 (3.1%)	23 (3.8%)	-1 (0.8%)
Vertebral fracture	27 (7.6%)	41 (6.8%)	4 (3.2%)
T-score ≤-2.5 at any site	58 (16.4%)	73 (12%)	18 (14.3%)
Osteoporosis	87 (24.6%)	135 (22.3%)	23 (18.3%)
TBS*			
- low	54 (15.3%)	95 (15.7%)	29 (23%)
- intermediate	34 (9.6%)	61 (10.1%)	12 (9.5%)
- normal	35 (9.9%)	64 (10.6%)	21 (16.7%)
Not Measured	230	386	64

BMI, Body Mass Index. M/W, Men/Women. TBS, Trabecular Bone Score. * Defined as low: TBS ≤1.23; intermediate: TBS =1.23-1.31; high: TBS>1.31

Table IV : Factors associated with T-score ≤ -2.5 , with osteoporotic vertebral fracture and with osteoporosis, assessed by logistic regression in univariate analysis in the global population

	T-score ≤ -2.5 OR [CI 95%]	Osteoporotic vertebral fracture OR [CI 95%]	Total osteoporosis OR [CI 95%]
Age, years*	1.32 [1.21-1.44] ; p<0.001	1.30 [1.15-1.45] ; p<0.001	1.25 [1.17-1.34] ; p<0.01
Sex (W vs M)	1.46 [1.04-2.04] ; p=0.027	1.23 [0.77-1.95] ; p=0.390	1.51 [1.15-1.90] ; p=0.003
BMI, kg/m ²	0.84 [0.80-0.88] ; p<0.001	0.99 [0.94 -1.04] ; p=0.658	0.92 [0.89-0.95] ; p<0.001
Light chain isotypes	0.96 [0.67-1.38] ; p=0.830	1.27 [0.77-2.01] ; p=0.342	0.96 [0.71-1.30] ; p=0.796
Abnormal Light chain ratio (<0.26 - >1.65)	1.35 [0.94-1.95]; p=0.105	1.16 [0.67 -2.01]; p=0.595	1.27 [0.94-1.72] p=0.113
<u>High chain isotypes</u>			
IgA/ other isotypes	1.04 [0.61-1.76]; p=0.889	0.44 [0.16 -1.22] ; p=0.114	0.72 [0.45-1.15] ; p=0.173
IgG/other isotypes	0.72 [0.517 -1.01], p=0.057	1.07 [0.67 -1.71], p=0.770	0.90 [0.69 -1.19], p=0.465
IgM/other isotypes	1.35 [0.95 -1.91]; p=0.092	1.29 [0.79 -2.09] ; p=0.311	1.14 [0.85 -1.52], p=0.390
Monoclonal protein spike, g/l	1.05 [0.87 -1.26] ; p=0.628	1.16 [0.91 -1.48] ; p=0.234	1.08 [0.93 -1.26] ; p=0.296
Intermediate risk vs low risk	1.40 [0.96 -2.06] ; p=0.081	0.93 [0.56 -1.56] ; p=0.786	1.06 [0.78 -1.43] ; p=0.712
Vitamin D deficiency (< 25 nmol/l)	1.06 [0.58 -1.91] ; p=0.854	2.54 [1.34-4.81] ; p=0.004	1.41 [0.89 -2.24] ; p=0.144
TBS ***		0.28 [0.12 -0.65] ; p=0.03	
T-score ≤ -2.5 at any site		4.74 [2.89-7.78] ; p=0.001	

*By 5-year age-groups; Women vs Men; **Defined as low: TBS ≤ 1.23 ; intermediate: TBS =1.23-1.31; high: TBS >1.31

Table V : Factors associated with T-score ≤ -2.5 , with osteoporotic vertebral fracture and with total osteoporosis, assessed by logistic regression in univariate analysis in IgM-MGUS (n=353)

	T-score ≤ -2.5 OR [CI 95%]	osteoporotic vertebral fracture OR [CI 95%]	Total osteoporosis HR [CI 95%]
Sex (W vs M)	1.71 [0.97-3.02] ; p=0.63	2.40 [1.10-5.25]; p=0.028	1.71 [1.05-2.80]; p=0.032
Age, years*	1.28 [1.10-1.50] ; p=0.002	1.11 [0.91-1.36]; p=0.323	1.19 [1.05-1.36]. p=0.008
BMI, kg/m ²	0.86 [0.80 -0.93]; p<0.001	0.96 [0.88 -1.04]. p=0.309	0.92 [0.87-0.97]; p=0.001
Light chain isotypes (κ vs λ)	0.81 [0.40-1.71]; p=0.588	1.97 [0.81-4.79]; p=0.132	0.82 [0.44-1.55]; p=0.543
Abnormal Light chain ratio (<0.26->1.65)	1.38 [0.73 -2.64] ; p=0.323	1.91 [0.70 -5.17] ; p=0.204	1.63 [0.93-2.85] ; p=0.088
Monoclonal protein spike, g/l	1.02 [0.97 -1.08] ; p=0.376	0.99 [0.92 -1.08] ; p=0.930	1.05 [1.00 -1.10] ; p=0.043
Vitamin D deficiency (< 25 nmol/l)	1.30 [0.51-3.34]; p=0.587	3.70 [1.36 -10.08]; p=0.011	1.89 [0.86 -4.16]; p=0.112
TBS **		0.93 [0.32 -2.75]; p=0.901	
T-score ≤ -2.5 at any site		4.08 [1.78 -9.34]; p=0.001	

Women vs Men; * Per 5 years increase; BMI, Body Mass Index; ** Defined as low: TBS ≤ 1.23 ; intermediate:

TBS =1.23-1.31; high: TBS>1.31

Table VI : Factors associated with T-score ≤ -2.5 , with osteoporotic vertebral fracture and with total osteoporosis, assessed by logistic regression in univariate analysis in non-IgM-MGUS (n=732)

	T-score ≤ -2.5 OR [CI 95%]	osteoporotic vertebral fracture OR [CI 95%]	Total osteoporosis OR [CI 95%]
Sex (W vs M)	1.44 [0.92-2.25] ; p=0.108	0.90 [0.49-1.64]; p=0.725	1.47 [1.03-2.09]; p=0.035
Age, years*	1.34 [1.21-1.49]; p<0.001	1.39 [1.19-1.61]; p<0.001	1.29 [1.19-1.40]. p<0.001
BMI, kg/m ²	0.85 [0.80 -0.89]; p<0.001	1.01 [0.95 -1.06]; p=0.809	0.92 [0.88-0.95]; p<0.001
Heavy chain isotypes	1.05 [0.82-1.36]; p=0.692	2.85 [0.93-8.80]; p=0.068	1.34 [0.82-2.19]; p=0.243
Light chain isotypes	1.27 [0.81-2.00]; p=0.291	1.10 [0.58-2.06]; p=0.776	1.11 [0.77-1.60]; p=0.571
Abnormal Light chain ratio (<0.26->1.65)	1.13 [0.70 -1.83] ; p=0.612	0.84 [0.40 -1.75] ; p=0.638	0.98 [0.67 -1.45] ; p=0.933
Monoclonal protein spike, g/l	1.01 [0.96 -1.04] ; p=0.880	1.014 [0.96 -1.07] ; p=0.586	0.99 [0.96 -1.03] ; p=0.784
Vitamin D deficiency (< 25 nmol/l)	0.96 [0.42-2.18]; p=0.914	1.92 [0.77 - 4.74]; p=0.160	1.30 [0.70 -2.40] ; p=0.411
TBS **		0.09 [0.01 -0.59] ; p=0.012	
T-score ≤ -2.5 at any site		5.04 [2.63 -9.64] ; p<0.001	

Women vs Men; * Per 5 years increase; BMI, Body Mass Index; **Defined as low: TBS ≤ 1.23 ; intermediate: TBS =1.23-1.31; high: TBS>1.31

Table VII : Factors associated with osteoporosis in multivariate regression OR [95%CI]

	IgM MGUS	Non-IgM MGUS
Sex (W vs M)	1.88 [1.11-3.17] ; p=0.018	1.46 [0.99-2.13]; p=0.053
Age, years*	1.18 [1.03-1.35]; p=0.016	1.30 [1.19-1.41]; p<0.001
BMI, kg/m ²	0.91 [0.86-.97]; p=0.02	0.91 [0.87-0.95]; p<0.001
Monoclonal protein spike, g/l **	1.07 [1.01-1.13] ; p=0.009	

Women vs Men; * Per 5 years increase; BMI, Body Mass Index; ** each g/l

TABLE DES MATIERES

PREAMBULE A L'ETUDE	- 1 -
1. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée	- 1 -
1.1. Définitions	- 1 -
1.2. Prévalence.....	- 2 -
1.3. Facteurs de risque	- 3 -
1.4. Facteurs d'évolution	- 3 -
1.5. Suivi	- 4 -
2. Les gammopathies monoclonales de signification clinique	- 5 -
2.1. Gammopathie de signification rénale (MGRS = Monoclonal Gammopathy of Renal Significance).....	- 5 -
2.2. Gammopathie de signification neurologique (MGNS = Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance)	- 6 -
2.3. Gammopathie de signification cutanée (MGCS = Monoclonal Gammopathy of Cutaneous Significance)	- 7 -
2.4. Gammopathie de signification osseuse (MGSS = Monoclonal Gammopathy of Skeletal Significance).....	- 7 -
3. Hypothèses physiopathologiques du sur risque fracturaire dans les gammopathies monoclonales	- 9 -
3.1. Rappels généraux de physiologie osseuse	- 9 -
3.2. La matrice osseuse.....	- 9 -
3.3. Les cellules osseuses	- 9 -
3.4. Les facteurs locaux.....	- 10 -
3.5. Les hormones	- 11 -
3.6. La voie RANKL/RANK/OPG.....	- 11 -
3.7. La voie Wnt/ β caténine	- 11 -
3.8. Remodelage osseux au cours du myélome multiple	- 12 -
3.9. Remodelage osseux au cours des gammopathies monoclonales	- 12 -
4. Introduction à l'étude	- 14 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 16 -
 RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS IN A COHORT OF PATIENTS WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE	- 21 -
RESUME.....	- 22 -
ABSTRACT	- 24 -
INTRODUCTION	- 26 -
PATIENTS AND METHODS	- 27 -
1. Patients	- 28 -
2. Methods	- 29 -
2.1. Clinical data	- 29 -
2.2. Spinal X-rays	- 29 -
2.3. Areal Bone mineral density (BMD)	- 30 -

2.4. Trabecular Bone Score (TBS)	- 30 -
2.5. Biological data	- 30 -
2.6. Statistical analyses	- 31 -
RESULTS.....	- 32 -
3. Characteristics of the population	- 32 -
4. Factors associated with osteoporosis	- 33 -
4.1. Total population (n=1160)	- 33 -
4.2. IgM-MGUS.....	- 34 -
4.3. Non-IgM MGUS	- 34 -
DISCUSSION	- 36 -
CONCLUSION	- 41 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 42 -
LISTE DES FIGURES	- 45 -
LISTE DES TABLEAUX.....	- 46 -
TABLE DES MATIERES	- 54 -

**Facteurs de risque d'ostéoporose dans une cohorte de patients porteurs d'une
gammopathie monoclonale de signification indéterminée**

RÉSUMÉ

Introduction : La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) se caractérise par la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum ou dans les urines. Bien qu'il n'y ait pas de lésions organiques associées à l'infiltration plasmocytaire, des études rétrospectives ont montré un risque accru de fractures de fragilité osseuse chez les patients porteurs d'une MGUS. L'incertitude concernant les facteurs de risque de fracture dans cette population est en partie due à la nature rétrospective des études. L'objectif de notre étude prospective était d'identifier les facteurs de risque d'ostéoporose dans une population de patients porteurs de MGUS très bien phénotypés sur le plan osseux et hématologique.

Patients et méthodes : L'étude GREMOS (Gammopathy monoclonale et REModelage OSseux) est une étude prospective et monocentrique incluant des patients atteints de MGUS de découverte récente. Tous les patients ont eu le même bilan hématologique et osseux (données cliniques, données biologiques, radiographies du rachis, absorptiométrie bi-énergétique à rayons X, mesure du trabecular bone score).

Résultats : 1160 patients ont été inclus : 620 hommes (53,4%) et 540 femmes (46,6%). L'âge moyen était de 67,8 +/- 11,9 ans. La répartition des MGUS était la suivante : 353 IgM (30,3%), 606 IgG (52,3%), 126 IgA (10,9%), 75 avec double isotype de chaîne lourde (6,5%) et 4 MGUS à chaînes légères. Les chaînes légères se répartissaient comme suit : 724 chaînes légères κ (62,4%), 371 chaînes légères λ (32,0%) et 65 associations $\kappa + \lambda$ (5,6%). 76 patients (6,6%) avaient au moins une fracture vertébrale lombaire ou thoracique prévalente et 128 patients au total avaient une fracture ostéoporotique. 161 patients (13,9%) avaient un T-score de DMO $\leq -2,5$. Au total, 268 patients (23,1%) avaient une ostéoporose. Dans les MGUS IgM et non-IgM, le sexe féminin, l'âge et l'IMC étaient significativement et indépendamment associés au risque d'ostéoporose. Dans les MGUS IgM, la concentration du pic monoclonal était également associée de manière indépendante au risque d'ostéoporose. Le T-score $\leq -2,5$ et le TBS étaient associés à la prévalence des fractures vertébrales.

Conclusion : L'ostéoporose est diagnostiquée chez un patient sur quatre au diagnostic de MGUS. Les facteurs de risque classiques de l'ostéoporose (sexe féminin, âge, IMC) sont associés à l'ostéoporose dans cette population. La valeur du pic monoclonal pourrait être associée au risque d'ostéoporose dans les MGUS IgM.

Mots-clés : ostéoporose ; gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; fractures vertébrales

**Risk factors for osteoporosis in a cohort of patients with monoclonal gammopathy
of undetermined significance**

ABSTRACT

Introduction: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a plasma cell disorder characterized by the presence of a monoclonal protein in the serum or in the urine. Although there is no organ damage associated with plasma cell infiltration in MGUS, retrospective studies have shown an increased risk of bone fragility fractures in MGUS. Uncertainty about the risk factors for fracture in this population is partly due to the retrospective nature of the studies. The aim of this prospective study is to identify the risk factors for osteoporosis in a population of MGUS patients with very good hematological and bone phenotypes.

Patients and Methods: The GREMOS (Gammopathy monoclonale et REModelage OSseux) study was a prospective and monocentric study, including patients with recently discovered MGUS. All patients had the same hematological and bone assessment (clinical data, biological data, spinal X-rays, dual-energy X-rays absorptiometry, trabecular bone score measurement).

Results: 1160 patients were included: 620 men (53.4%) and 540 women (46.6%). The mean age was 67.8 +/- 11.9 years. The distribution of MGUS was 353 IgM (30.3%), 606 IgG (52.3%), 126 IgA (10.9%), 75 dual heavy chain isotypes (6.5%), and 4 light chain MGUS. The light chains were distributed as follows: 724 κ light chains (62.4%), 371 λ light chains (32.0%) and 65 $\kappa + \lambda$ association (5.6%). 367 patients had a low risk MGUS (31.6%) and 703 had an intermediate risk MGUS (60.6%). 76 patients (6.6%) had at least one prevalent lumbar or thoracic vertebral fracture, and 128 patients had a fragility fracture. 161 patients (13.9%) had a BMD T-score ≤ -2.5 . A total of 268 patients (23.1%) had osteoporosis.

In both IgM MGUS and non-IgM MGUS, female sex, age and BMI were significantly and independently associated with osteoporosis. In IgM MGUS, monoclonal peak concentration was also independently associated with osteoporosis. T-score ≤ -2.5 and TBS were associated with prevalent vertebral fracture.

Conclusion: Osteoporosis is diagnosed in one in four patients with MGUS at the time of diagnosis. Classic risk factors for osteoporosis (female sex, age, low BMI) are associated with osteoporosis in MGUS patients. The level of the monoclonal peak may be associated with osteoporosis in patients with IgM MGUS.

Keywords: Osteoporosis, Monoclonal gammopathy of undetermined significance, vertebral fractures