



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Incidence de transformation hématologique maligne chez des patients atteints de MGUS et traités par tériparatide pour une ostéoporose : résultats d'une étude rétrospective observationnelle.

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2025 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Rémi CASSEZ**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Assesseurs :

Madame le Professeur Béatrice BOUVARD

Monsieur le Professeur Salomon MANIER

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Cécile PHILIPPOTEAUX

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Liste des abréviations

ACP	<i>American College of Physicians</i>
AMM	<i>Autorisation de mise sur le marché</i>
AVC	<i>Accident vasculaire cérébral</i>
BMD	<i>Bone mineral density</i>
BMP	<i>Bone morphogenetic protein</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CLL	<i>Chaînes légères libres</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disorder</i>
DKK1	<i>Dickkopf 1</i>
DMO	<i>Densité minérale osseuse</i>
DS	<i>Déviatoin standard</i>
DXA	<i>Absorptiométrie biphotonique à rayons X</i>
EPS	<i>Électrophorèse des protéines sériques</i>
ESCEO	<i>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis</i>
FESF	<i>Fracture de l'extrémité supérieure du fémur</i>
FESH	<i>Fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus</i>
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
FLC	<i>Free Light Chains</i>
FNV	<i>Fracture non vertébrale</i>
FRAX	<i>Fracture risk assessment tool</i>
FV	<i>Fracture vertébrale</i>
GRIO	<i>Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses</i>
HAS	<i>Haute autorité de santé</i>
IFS	<i>Immunofixation sérique</i>
Ig	<i>Immunoglobuline</i>
IGF	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
IL-6	<i>Interleukine 6</i>
IMC	<i>Indice de masse corporelle</i>
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
IPP	<i>Inhibiteur de la pompe à protons</i>
ISCD	<i>Society for Clinical Densitometry</i>
ISRS	<i>Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine</i>

LRP5/6	<i>Lipoprotein receptor-related proteins 5/6</i>
MGUS	<i>Gammopathie monoclonale de signification indéterminée</i>
MICI	<i>Maladie inflammatoire chronique de l'intestin</i>
MM	<i>Myélome multiple</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
OMS	<i>Organisation mondiale de la santé</i>
OPG	<i>Ostéoprotégérine</i>
OSAS	<i>Obstructive sleep apnea syndrome</i>
PAOD	<i>Peripheral arterial occlusive disease</i>
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PR	<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>
PTH	<i>Parathormone</i>
PTH1R	<i>Parathyroid Hormone 1 Receptor</i>
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor- κB ligand</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SERM	<i>Modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes</i>
SFR	<i>Société française de Rhumatologie</i>
SMM	<i>Smoldering multiple myeloma</i>
SPE	<i>Serum protein electrophoresis</i>
TGF-β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TPT	<i>Tériparatide</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Table des matières

I.	INTRODUCTION GÉNÉRALE	7
1.	L'ostéoporose	7
1.1.	Définitions	7
1.2.	Étiologies et facteurs de risque	8
1.3.	Un enjeu de santé publique	10
1.4.	Stratégie diagnostique de l'ostéoporose	11
1.5.	Traitements de l'ostéoporose	12
1.6.	Recommandations de prise en charge	18
2.	Le téraparatide	19
2.1	Remodelage osseux et rôle de la PTH	19
2.2	Mécanismes d'action du téraparatide	23
2.3	Effets pharmacologiques	25
2.4	Modalités d'utilisation et séquence thérapeutique	26
2.5	Effets indésirables, précautions d'utilisation et contre-indications	27
3.	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée et implications osseuses	28
3.1.	Épidémiologie et diagnostic de MGUS	28
3.2	Risques évolutifs et stratification pronostique	29
3.3.	Atteinte osseuse dans les gammopathies monoclonales	32
4.	Questions de recherche et justification du travail de thèse	34
4.1	Rationnel de l'étude	34
4.2	Cas cliniques rapportés dans la littérature	35
4.3	Divergences de pratiques en clinique	38
4.4	Objectifs du travail de thèse	38
II.	ENGLISH SCIENTIFIC ARTICLE	39
	Abstract	40
1.	Introduction	42
2.	Patient and Methods	43
2.1	Study design	43
2.2	Ethical consideration	44
2.3	Study population	44
2.4	Study assessment and data collection	44
2.5	Patient demographics and comorbidities	45
2.6	Definition of osteoporosis and fragility fracture	46
2.7	Teriparatide use	46
2.8	MGUS	47
2.9	Outcome measure	47
2.10	Statistical analyses	48

3.	Results	49
3.1	Study population	49
3.2	Malignant evolution	56
3.3	Fracture incidence and DMO variation	61
3.4	Therapeutic sequence and side effects	62
4.	Discussion	64
5.	Conclusion.....	70
III.	DISCUSSION GÉNÉRALE	71
IV.	CONCLUSION	78
V.	REFERENCES	79

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. L'ostéoporose

1.1. Définitions

L'ostéoporose est une affection caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et une altération de la qualité osseuse à l'origine d'une fragilité osseuse, exposant à un risque de fractures et à une mortalité élevée [1–3].

En 1994, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une définition reposant sur la mesure de la DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) [4]. Chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans, l'ostéoporose est définie par un T-score inférieur ou égal à $-2,5$ déviation standard (DS) (écarts-types par rapport à la moyenne d'un adulte jeune) [4,5]. Pour les sujets plus jeunes, le Z-score (comparaison à l'âge et au sexe) est utilisé [6]. Cette approche purement densitométrique ne prend pas en compte les antécédents fracturaires, ce qui a conduit à l'introduction de la notion d'ostéoporose fracturaire, retenue en cas de fracture de fragilité même avec une DMO non ostéoporotique [7,8]. L'ostéoporose sévère est définie par un T-score inférieur ou égal à $-2,5$ DS associé à au moins une fracture de fragilité [9]. Des outils d'évaluation du risque fracturaire, comme le Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®), ont été développés dans la démarche diagnostique de l'ostéoporose [10].

La fracture de fragilité constitue la complication majeure de l'ostéoporose, maladie souvent silencieuse. Certaines fractures de fragilité sont dites « sévères » car associées à une surmortalité, c'est le cas notamment des fractures de hanche (FESF), de l'humérus proximal (FESH), des fractures vertébrales (FV), du pelvis ou sacrum,

ou du fémur distal [11–14]. Les fractures « majeures » correspondent quant à elles aux quatre localisations les plus fréquentes : FESF, FESH, poignet et FV cliniques [15].

1.2. Étiologies et facteurs de risque

On distingue l'ostéoporose primitive et l'ostéoporose secondaire. L'ostéoporose primitive regroupe l'ostéoporose post-ménopausique, liée aux conséquences de la diminution des œstrogènes après la ménopause, et l'ostéoporose sénile, conséquence du vieillissement naturel du tissu osseux. L'ostéoporose secondaire [16,17] est induite par des causes pathologiques identifiables :

- **Endocrinopathies** : hyperparathyroïdie primaire [18], hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, hypogonadisme [19] ;
- **Pathologies inflammatoires chroniques** : polyarthrite rhumatoïde (PR) [20,21] ;
- **Pathologies malabsorptives** : maladie cœliaque [22], maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [23,24] ;
- **Certaines néoplasies** : gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), myélome multiple (MM) [25].

De plus, des traitements médicamenteux comme les glucocorticoïdes avec prise au long cours [26], les antiépileptiques [27,28], les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [29,30], les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [31], les inhibiteurs de l'aromatase [32,33] et certains traitements anti-androgéniques [34] sont des causes reconnues d'ostéoporose secondaire.

Un certain nombre de comorbidités sont connues comme étant associées à une augmentation du risque de fracture et d'ostéoporose [35,36], notamment le diabète [37], la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [38–40], les maladies rénales chroniques (MRC) [41], la démence [42] ou encore l'infection par le VIH.

Les facteurs de risque d'ostéoporose peuvent être classés en **facteurs non modifiables** et **modifiables**. Parmi les facteurs non modifiables, figurent l'âge avancé, le sexe féminin et la ménopause, les antécédents familiaux de fracture ostéoporotique, la constitution corporelle mince (indice de masse corporelle (IMC) faible, c'est-à-dire < 20 kg/m²) ainsi que certaines prédispositions génétiques affectant la qualité osseuse [43]. À l'inverse, plusieurs facteurs de risque sont modifiables et sujets à prévention [44] : le tabagisme actif [45,46], la consommation excessive d'alcool [47], la sédentarité [48], ou une alimentation pauvre en calcium et en vitamine D [49]. L'utilisation prolongée de certains traitements médicamenteux iatrogènes constitue également un facteur modifiable lorsqu'une évaluation bénéfique/risque adaptée est réalisée [35].

Il est fondamental de distinguer ces différents facteurs de risque d'ostéoporose des facteurs de risque de fracture, liés principalement aux chutes, qui englobent également les risques extrinsèques et biomécaniques pouvant mener à une fracture, même en l'absence d'ostéoporose. Ces facteurs incluent [50,51] :

- **Les antécédents personnels de fracture de fragilité**, qui constituent un des prédicteurs les plus forts d'un nouvel événement fracturaire.
- **Les troubles de l'équilibre, neurologiques ou cognitifs** : maladie de Parkinson, accident vasculaire cérébral (AVC), démence ou encore sarcopénie, qui diminuent la stabilité posturale.

- **L'usage de médicaments sédatifs, hypotenseurs, ou psychotropes** favorisant les chutes.
- **Le milieu de vie** : escaliers non sécurisés, mauvaise luminosité, absence d'aides techniques.

Cela souligne l'importance d'une évaluation globale du risque de fracture, au-delà de la seule densitométrie, dans la réduction du risque fracturaire chez les patients ostéoporotiques [51].

1.3. Un enjeu de santé publique

L'ostéoporose est une maladie osseuse très fréquente qui concerne l'ensemble de la population mondiale. En Europe, les données montrent une prévalence de 22,1% chez les femmes de plus de 50 ans et de 6,6% chez les hommes [52]. À l'échelle mondiale, on estime que 500 millions d'hommes et de femmes sont touchés par l'ostéoporose [53]. Chaque année, environ 37 millions de fractures de fragilité surviennent chez des personnes âgées de plus de 55 ans [54]. Après 50 ans, une femme sur trois et un homme sur cinq présenteraient une fracture ostéoporotique [55,56].

Cette situation est exacerbée par le vieillissement démographique et l'allongement de l'espérance de vie, qui entraînent une augmentation du nombre de fractures. D'après certaines études, le nombre de fractures de fragilité pourrait passer de 2,7 millions en 2017 à 3,3 millions en 2030 dans les cinq principaux pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Grande Bretagne) plus la Suède, soit une hausse de 23%, avec un coût associé qui augmenterait considérablement, passant de 37,5 à 47,6 milliards d'euros (+27%) [57,58].

Malgré ces chiffres alarmants, la prise en charge de l'ostéoporose reste insuffisante, puisque de nombreuses personnes ne bénéficient pas d'un traitement adapté [59–63]. Toujours dans ces six pays européens, le déficit de traitement est préoccupant, avec 73% des femmes et 63% des hommes éligibles ne recevant aucun traitement, lacune thérapeutique en hausse de 17% depuis 2010 [57]. En France, au cours de l'année suivant une hospitalisation pour fracture ostéoporotique sévère, seuls 8% des patients ont consulté un rhumatologue, 5% ont bénéficié d'une ostéodensitométrie, et 17% ont reçu un traitement spécifique [64].

Dans ce contexte, le développement de stratégies thérapeutiques innovantes apparaît indispensable pour prévenir les fractures et restaurer la qualité osseuse. En France, l'accès aux traitements ostéo-anabolisants demeure aujourd'hui limité, en raison de la disponibilité d'un seul agent anabolique et de sa limitation de prescription aux formes sévères de la maladie.

1.4. Stratégie diagnostique de l'ostéoporose

Afin de retenir le diagnostic d'ostéoporose, il est nécessaire d'exclure une cause secondaire et de préciser le contexte physiopathologique.

Un bilan biologique de première intention est systématiquement recommandé afin de rechercher une autre cause de fracture (myélome, métastase osseuse, etc..), et d'orienter vers une autre ostéopathie fragilisante (hyperparathyroïdie, ostéomalacie) ou une ostéoporose secondaire. Il comprend un hémogramme, l'évaluation de la calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie, de la phosphorémie, de la parathormone (PTH), de la fonction rénale (créatininémie, clairance de la créatinine), une électrophorèse des protéines sériques (EPS), des phosphatases alcalines, ainsi que du taux de 25-hydroxyvitamine D [65,66].

Ce bilan permet également de s'assurer de l'absence de contre-indication à la mise en route d'un traitement (par exemple, insuffisance rénale sévère ou terminale dans le cas d'un recours aux bisphosphonates, hypocalcémie en cas de recours au dénosumab).

Plus le sujet est jeune et sans comorbidité, plus l'enquête à la recherche d'une cause secondaire devra être approfondie. En fonction du contexte, les dosages suivants pourront être ajoutés : ferritinémie (hémochromatose, bilan hépatique anormal), TSH, FSH, LH, prolactine, cortisol libre urinaire des 24 heures (signes cliniques d'endocrinopathie), glycémie (diabète), calciurie et phosphaturie des 24 heures (avec calcul du TRP et du TmP/GFR s'il est bas), tryptase sérique (mastocytose), et anticorps antitransglutaminases (maladie cœliaque) [66].

La reconnaissance d'une ostéoporose secondaire est essentielle, car elle conditionne la prise en charge étiologique et peut modifier significativement le pronostic fonctionnel et fracturaire du patient.

1.5. Traitements de l'ostéoporose

1.5.1. Traitements médicamenteux de l'ostéoporose

Au cours des dernières décennies, plusieurs traitements anti-ostéoporotiques ont été développés et validés. Certains agissent sur la diminution de la résorption osseuse, comme les bisphosphonates, le raloxifène, le dénosumab ; d'autres stimulent la formation osseuse comme le téraparatide (TPT) [67–69].

Ces traitements sont à associer à une supplémentation vitamino-calcique, faisant l'objet de recommandations d'usage récemment mises à jour [70].

1.5.1.1 Les bisphosphonates

Les bisphosphonates constituent le traitement de première ligne dans la prise en charge de l'ostéoporose, conformément aux directives internationales de l'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) et de l'International Osteoporosis Foundation (IOF) [71]. Leur mécanisme d'action repose sur leur forte affinité pour l'hydroxyapatite osseuse et sur l'inhibition de la résorption osseuse par apoptose des ostéoclastes [72]. L'efficacité des bisphosphonates a été démontrée tant sur le plan densitométrique que sur la réduction du risque fracturaire [73–79]. Ils peuvent s'administrer sous forme orale (alendronate, risédronate, ibandronate) ou intra-veineuse (acide zolédronique). Les effets indésirables comprennent des troubles digestifs pour les formes orales, des syndromes pseudo-grippaux après injection intraveineuse, ainsi que, de manière exceptionnelle, des ostéonécroses de la mâchoire ou des fractures fémorales atypiques en cas d'exposition prolongée [80].

1.5.1.2. Le raloxifène

Le raloxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), capable d'agir comme agoniste ou antagoniste en fonction des tissus ciblés. Les études montrent qu'il permet de réduire l'incidence des FV et d'augmenter modérément la DMO [81,82]. Chez les femmes ménopausées, il a également démontré un effet préventif sur le cancer du sein hormonodépendant [83].

Son utilisation est réservée aux femmes ménopausées de moins de 70 ans, sans antécédent de fracture périphérique ni d'événement thromboembolique, présentant un T-score supérieur à -3 DS et un faible risque de FESF [81,82].

1.5.1.3. Le dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal anti-RANK ligand (RANKL) ayant une action inhibitrice sur la résorption osseuse. Il s'administre par injection sous-cutanée (60 mg) tous les 6 mois dans l'ostéoporose. Ce traitement est indiqué en deuxième intention dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patients à risque élevé de fracture. Il augmente durablement la DMO et diminue l'incidence des FV et périphériques (dont la FESF) [84,85]. Dans l'étude FREEDOM, le traitement par dénosumab pendant 36 mois a permis de réduire le risque de FV de 70%, de fractures non vertébrales (FNV) de 20% et de fracture de la hanche de 40% chez des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose [86,87].

Les effets secondaires les plus fréquents sont les infections des voies urinaires et respiratoires, les cataractes, la constipation et les éruptions cutanées. Il expose également à un risque bien documenté d'hypocalcémie [88], notamment chez les patients avec insuffisance rénale, carence en vitamine D ou hyperparathyroïdie secondaire. Ce risque résulte de la suppression rapide et intense de l'activité ostéoclastique, entraînant une diminution de la libération osseuse de calcium vers la circulation. Sa prévention repose sur une supplémentation systématique en calcium et vitamine D débutée avant le traitement, ainsi qu'une surveillance régulière du calcium sérique.

Par ailleurs, le dénosumab nécessite une vigilance particulière en raison d'un effet « rebond » observé dans les mois qui suivent son arrêt. Ce phénomène est lié à la reprise brutale de la résorption osseuse après une inhibition prolongée, pouvant entraîner une perte osseuse rapide et un risque accru de FV multiples. Un traitement relais par bisphosphonate est recommandé à l'arrêt du dénosumab, idéalement administré dans les six mois suivant la dernière dose [89].

1.5.1.4 Le téraparatide

Le TPT est un analogue de la PTH et est le seul traitement anabolique disponible en France. Il existe d'autres traitements anaboliques en Europe et dans le monde. Ce traitement fait l'objet d'une section dédiée dans cette partie introductive (*section 2.2, page 18*).

1.5.1.5. Autres traitements anaboliques (non disponibles en France)

Le romosozumab

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé inhibant la sclérostine, stimulant la formation osseuse tout en freinant la résorption. Les essais cliniques ont montré une réduction significative du risque fracturaire, jusqu'à 73% pour les FV après 12 mois de traitement [90]. Des inquiétudes ont émergé sur l'augmentation des événements cardiovasculaires avec l'utilisation du romosozumab, notamment dans l'étude ARCH où une incidence plus élevée d'évènements cardiovasculaires majeurs a été observée comparée à l'alendronate [91]. Des études récentes tendent à rassurer, ne retrouvant pas de surrisque significatif. À ce jour, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue en France avec avis favorable au remboursement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sévère, uniquement chez les femmes d'âge de moins de 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie [92]. Cependant, malgré cet avis favorable de la Haute autorité de santé (HAS), son coût élevé et les incertitudes persistantes sur la tolérance cardiovasculaire freinent sa prise en charge par l'assurance maladie. Cette absence de remboursement restreint l'accès à ce traitement pourtant efficace, notamment chez les patients à très haut risque fracturaire.

L'abaloparatide

L'abaloparatide est un analogue du fragment 1-34 de la protéine apparentée à la parathormone (PTHrP), administré quotidiennement par voie sous-cutanée. Son action sur le remodelage osseux est moins marquée que celle du TPT, tant en formation qu'en résorption osseuse. En revanche, les gains densitométriques obtenus sont supérieurs au niveau du fémur total et du col fémoral [93]. Son efficacité antifracturaire est démontrée pour tous les types de fractures comparativement au placebo, sans avantage net comparé au TPT [94]. L'abaloparatide est globalement bien toléré, bien que des effets indésirables bénins (vertiges, nausées, palpitations) puissent être légèrement plus fréquents. Il bénéficie d'un avis favorable au remboursement uniquement chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose avec un antécédent d'au moins une FV ou de deux fractures [95]. Cependant, contrairement au TPT et au romosozumab, il ne dispose pas d'AMM en Europe. En France, il n'est donc ni prescriptible ni remboursé, malgré des données d'efficacité comparables à celles du TPT dans l'ostéoporose sévère. L'absence d'AMM européenne freine son accès, bien qu'il soit disponible aux États-Unis depuis 2017.

1.5.1.6. Supplémentation vitamino-calcique

La supplémentation vitamino-calcique est à proposer à titre systématique lors du traitement de l'ostéoporose. La vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium, du phosphore et la synthèse des protéines nécessaires à la santé osseuse. La supplémentation en vitamine D diminue le risque de FNV chez les patients carencés de plus de 65 ans et le risque de chutes chez les patients de plus de 70 ans [96]. Les recommandations concernant les modalités de supplémentation ont été mises à jour en 2025 [70].

Concernant la supplémentation calcique, l'objectif est de garantir un apport total quotidien en calcium compris entre 1 000 et 1 200 mg par jour [97], en privilégiant l'apport alimentaire lorsque cela est possible. En cas d'apports insuffisants, une supplémentation orale est indiquée [98]. Les apports calciques (alimentaires et suppléments) ne doivent pas excéder 2500 mg par jour. L'efficacité de la supplémentation calcique est optimisée lorsqu'elle est associée à une correction concomitante du statut en vitamine D, favorisant l'absorption intestinale du calcium et la minéralisation osseuse.

1.5.2. Traitements non médicamenteux de l'ostéoporose

L'activité physique constitue un traitement non médicamenteux essentiel de l'ostéoporose, tant en prévention primaire que secondaire. Les programmes d'exercices et de rééducation jouent un rôle clé dans la diminution du risque de chutes chez les personnes âgées, principal facteur de fractures [99]. La pratique d'exercices ciblés permet de ralentir la perte osseuse associée à l'ostéoporose post-ménopausique et induite par les corticoïdes [100–102].

Le rôle de l'alimentation est également fondamental. La Société Française de Rhumatologie (SFR) et le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) recommandent une alimentation méditerranéenne, une consommation de 2 à 3 produits laitiers par jour, des apports protéiques d'au moins 1 à 1,2 g par kg de poids par jour et une source suffisante de calcium [97,103].

De manière générale, il est également conseillé de limiter la consommation d'alcool et d'éviter le tabagisme. Enfin, des mesures visant à prévenir les chutes, comme l'aménagement sécurisé de l'environnement domestique et le port de chaussures appropriées, sont essentielles pour réduire le risque de fractures chez les personnes âgées [104].

1.6. Recommandations de prise en charge

Les sociétés savantes françaises et internationales ont élaboré des recommandations pour la prise en charge de l'ostéoporose [68]. En France, les recommandations rédigées préconisent une prise en charge individualisée en fonction du risque fracturaire, incluant une évaluation du risque avec l'outil FRAX® et une prise en charge adaptée selon le niveau de risque [14,22] (**Figure 1**).

La mesure de la DMO est recommandée avant toute décision thérapeutique, principalement pour le suivi en cas de fracture sévère et pour la décision de traitement en cas de fracture non sévère [68].

Figure 1 : Recommandations françaises de traitement de l'ostéoporose [68]

Based on T-score at site where the value is lowest	Severe fractures (femur, spine, humerus, pelvis, proximal tibia)	Non-severe fractures	No fracture but risk factors for osteoporosis and/or falls
>-1	Advice from a specialist	No treatment	No treatment
≤-1 and >-2	Treatment	Advice from a specialist	No treatment
≤-2 and >-3	Treatment	Treatment	Advice from a specialist
↓ ≤-3	Treatment	Treatment	Treatment

Au niveau européen, l'ESCEO propose des algorithmes thérapeutiques basés sur la stratification du risque et encourage l'utilisation des traitements anaboliques pour les patients ayant des antécédents de fractures sévères [71]. Les recommandations américaines, formulées par l'American College of Physicians (ACP) privilégient une approche similaire, en mettant l'accent sur l'individualisation du traitement selon le risque et les comorbidités du patient [107].

2. Le tériparatide

Le TPT est un analogue recombinant du fragment 1-34 de la parathormone (PTH) humaine, représentant la portion biologiquement active de cette hormone. Ce polypeptide de 34 acides aminés est conçu pour reproduire les effets anaboliques de la PTH sur le tissu osseux. Le TPT est le seul traitement anabolique osseux disponible en France et occupe une place centrale dans la prise en charge des formes sévères d'ostéoporose.

2.1 Remodelage osseux et rôle de la PTH

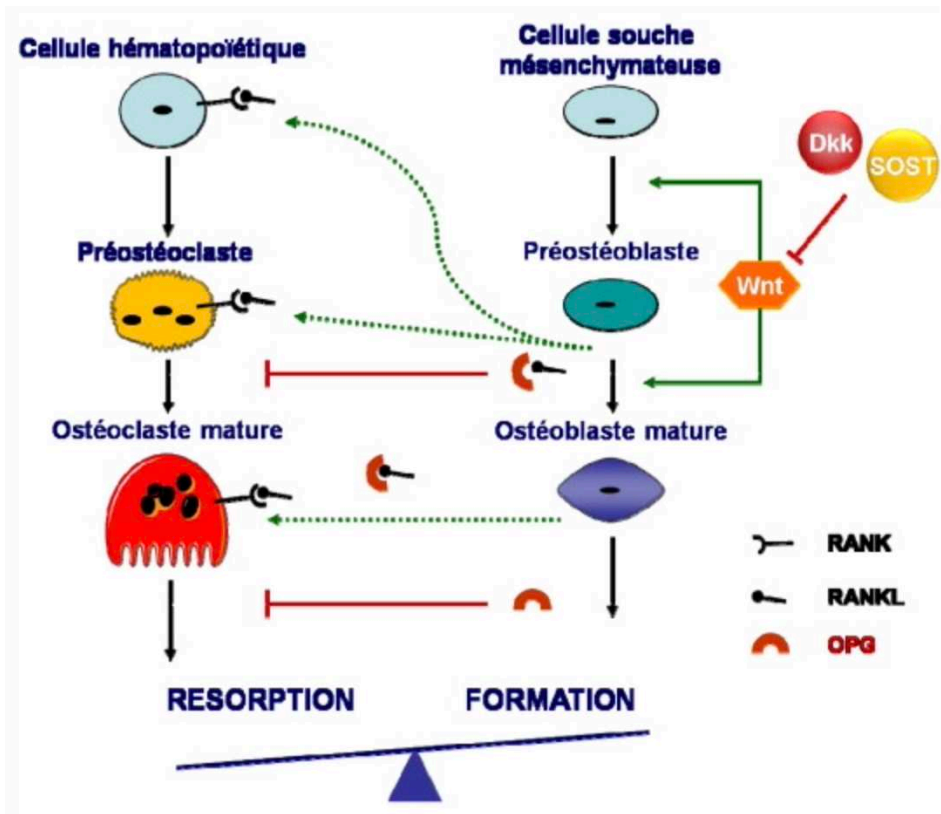
Le développement du squelette repose initialement sur le modelage osseux, processus actif de la naissance jusqu'à l'âge adulte, assurant l'augmentation progressive de la masse osseuse ainsi que les modifications de la morphologie du squelette. Une fois le pic de masse osseuse atteint à l'âge adulte, ce mécanisme cède la place au remodelage osseux, processus dynamique qui assure le renouvellement du tissu osseux [108].

Le tissu osseux en remodelage constant, implique principalement trois types cellulaires et de nombreuses voies de signalisation (**Figure 2**) :

- Les **ostéoclastes**, issus des cellules souches hématopoïétiques, sont responsables de la résorption osseuse. Leur activation dépend de facteurs comme le M-CSF, le RANKL et son antagoniste, l'ostéoprotégérine (OPG) [109].
- Les **ostéoblastes**, dérivés des cellules souches mésenchymateuses, sont responsables de la formation osseuse. Leur activation repose sur des voies telles que Cbfa1/Runx2 et LRP5/Wnt [110].

- Les **ostéocytes**, cellules osseuses matures [111], jouent un rôle central dans la mécanotransduction. Ils sécrètent la sclérostine, protéine inhibitrice de la voie Wnt, et régulent ainsi la formation osseuse [112].

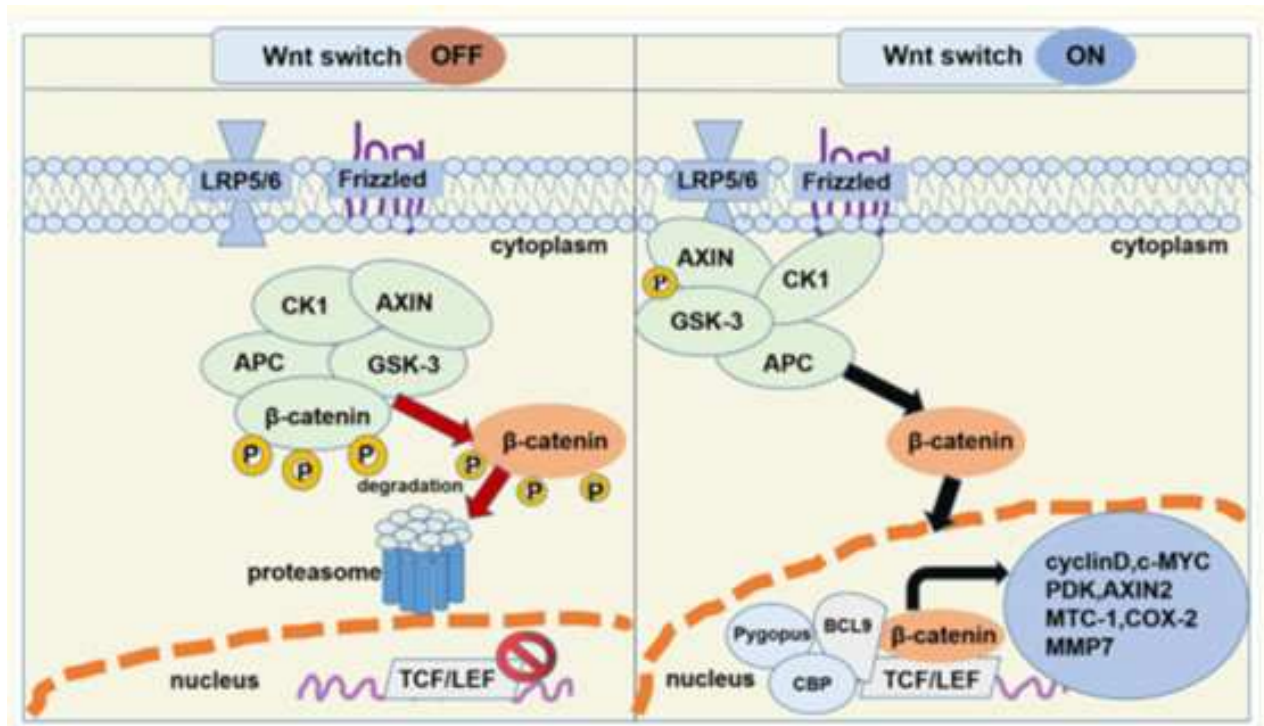
Figure 2 : Principaux acteurs cellulaires et moléculaires du remodelage osseux [113]



Abréviations: RANKL = Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; RANK = Receptor activator of nuclear factor- κ B; OPG = ostéoprotégérine; Dkk = Dickkopf 1

Parmi les voies moléculaires clés de la physiologie osseuse, la **voie de signalisation Wnt/ β -caténine**, ou voie Wnt canonique, joue un rôle dans la différenciation ostéoblastique. Lorsqu'un ligand Wnt se lie à son récepteur (complexe Frizzled–LRP5), il active la β -caténine, favorisant ainsi la formation osseuse par stimulation de l'activité ostéoblastique [114] (**Figure 3**). Une altération de cette voie, notamment son inhibition (par la sclérostine par exemple), est associée à l'ostéoporose [115,116].

Figure 3 : Représentation schématique du mécanisme moléculaire de la voie Wnt/ β -caténine [117]

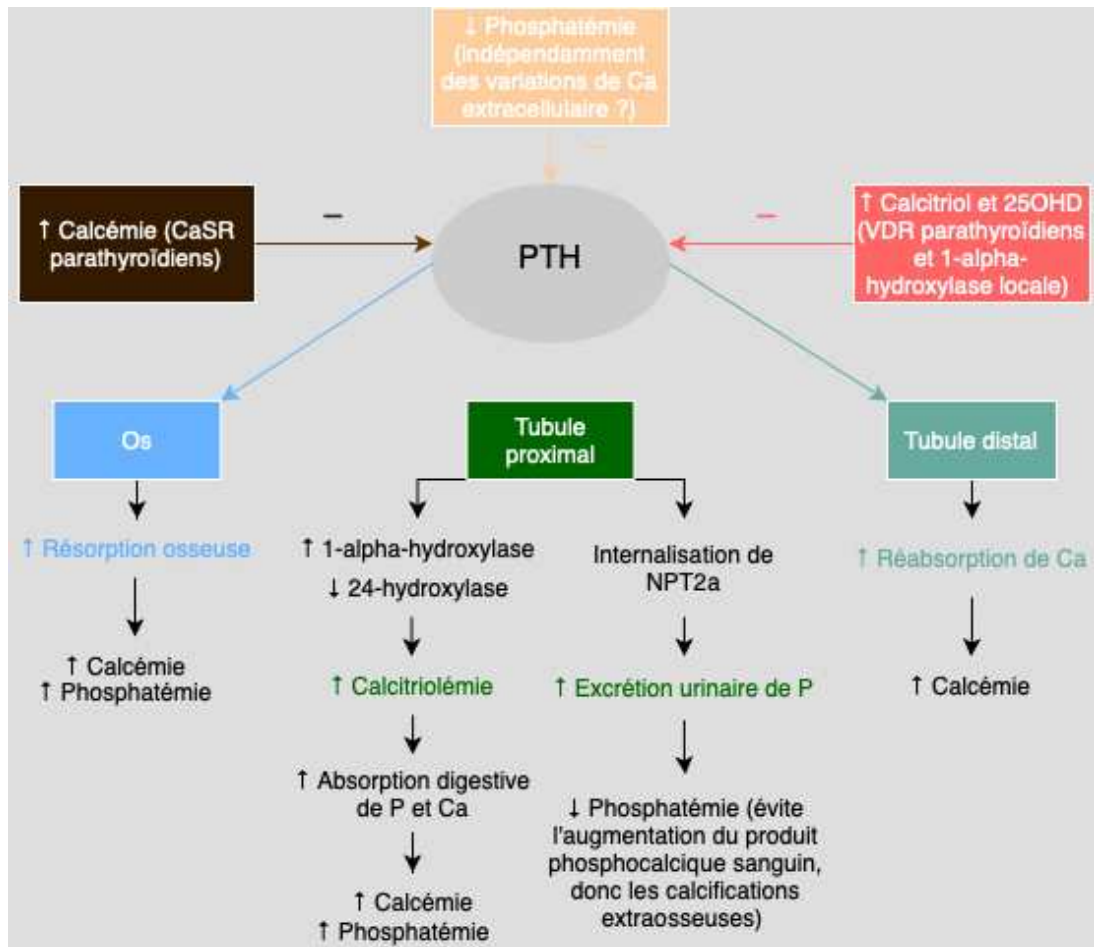


Abréviations : APC = Adenomatous Polyposis Coli; AXIN = Axis Inhibitor; BCL9 = B-Cell Lymphoma 9; β -caténin = Bêta-catenin, CBP = CREB-binding protein, CK1 = Casein Kinase 1, COX-2 = Cyclooxygenase-2, c-MYC = Cellular Myelocytomatosis oncogene, cyclinD = Cyclin D, Frizzled = Récepteur Frizzled (famille de récepteurs Wnt), GSK-3 = Glycogen Synthase Kinase 3, LEF = Lymphoid Enhancer-binding Factor, LRP5/6 = Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5/6, MMP7 = Matrix Metalloproteinase 7, MTC-1 = Mitochondrial Carrier Homolog 1, PDK = Pyruvate Dehydrogenase Kinase, Pygopus = Pygopus (coactivateur transcriptionnel), TCF = T-Cell Factor.

Le métabolisme osseux est également régulé par la PTH, le calcium et la vitamine D, assurant l'homéostasie phosphocalcique. Sécrétée par les glandes parathyroïdes en réponse à une hypocalcémie, la PTH augmente la calcémie via trois mécanismes principaux (**Figure 4**) :

- Activation indirecte des ostéoclastes par stimulation du RANKL,
- Réabsorption rénale du calcium,
- Stimulation de la conversion rénale de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D, augmentant l'absorption intestinale du calcium [118].

Figure 4 : Principaux déterminants de la régulation de la PTH et principales actions de la PTH. Schéma inspiré de [118]



Abréviations : Ca = calcium ; P = phosphore ; CaSR = récepteur sensible au calcium ; PTH = parathormone ; 25OHD : 25-OH-vitamine D ; VDR : récepteur de la vitamine D ; NPT2a : cotransporteur sodium/phosphate de type 2.

Administrée de façon intermittente à faibles doses, la PTH exerce des **effets anabolisants** sur l'os, notamment via son récepteur Parathyroid Hormone 1 Receptor (PTH1R). Elle active les voies de signalisation PKA/AMPC et PKC/calcium [119], et diminue l'expression de la sclérostine [120], inhibiteur clé de la voie Wnt/ β -caténine, renforçant ainsi la formation osseuse. Elle agit directement sur les ostéoblastes en stimulant leur prolifération, en réduisant leur apoptose et en induisant la synthèse locale d'IGF-I [121], un facteur anabolisant essentiel pour l'os trabéculaire.

2.2 Mécanismes d'action du tériparatide

L'administration intermittente de TPT, sous forme d'injections sous-cutanées quotidiennes, induit une stimulation pulsatile du remodelage osseux. Contrairement à une exposition prolongée à la PTH endogène, comme dans l'hyperparathyroïdie, qui active durablement les ostéoclastes via le RANKL, le TPT agit principalement sur les ostéoblastes, stimulant leur différenciation, leur activité et limitant leur apoptose [122,123].

2.2.1. Effet anabolique via l'activation du récepteur PTH1R

L'effet anabolisant du TPT est principalement médié par l'activation intermittente du récepteur PTH1R par le TPT administré quotidiennement, déclenchant une cascade complexe de signalisation cellulaire qui module le remodelage osseux et favorise une balance positive de la masse osseuse. Cette stimulation induit différents effets :

- **Augmentation de la production de RANK-L**, favorisant l'activité des ostéoclastes [124], tout en induisant simultanément l'expression d'ostéoprotégérine, un inhibiteur de ces mêmes ostéoclastes, permettant ainsi un équilibre dynamique entre résorption et formation osseuses [125]
- **Activation des gènes** impliqués dans la différenciation des ostéoblastes, renforçant leur nombre et leur activité [124,126]
- **Inhibition de l'apoptose des ostéoblastes matures et des ostéocytes**, prolongeant leur durée de vie et optimisant leur fonction [124]

Ces mécanismes contribuent à une amélioration de la masse et de la densité osseuse.

2.2.2. Effet anabolique par interaction avec la voie Wnt/ β -caténine

L'effet anabolique du TPT implique également l'activation de la voie Wnt/ β -caténine, essentielle à la différenciation ostéoblastique et au remodelage osseux :

- **Interaction avec les protéines de la voie Wnt** : Les glycoprotéines Wnt (telles que Wnt1, Wnt3a et Wnt10b) se lient aux récepteurs Frizzled et aux co-récepteurs LRP5/6 sur les ostéoblastes. Cette interaction stabilise la β -caténine, et favorise la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes actifs et la prolifération de ces derniers.
- **Régulation des antagonistes de Wnt** : Le TPT réduit l'expression de sclérostine [127,128], inhibiteur endogène produit par les ostéocytes, ainsi que de DKK1, autre antagoniste de la voie Wnt. Cette réduction favorise une signalisation Wnt accrue, renforçant l'activité ostéoblastique [127].

2.2.3 Autres actions du tériparatide

Outre son action anabolique, qui atteint son pic entre six et neuf mois, le TPT entraîne une **augmentation transitoire de l'activité ostéoclastique** [127]. En raison du couplage intrinsèque au remodelage osseux, l'activation des préostéoblastes induit la stimulation des ostéoclastes par la libération de cytokines et production de RANKL. La résorption osseuse débute vers six mois et atteint son maximum après douze mois de traitement. La formation osseuse induite précède la résorption, entraînant une balance positive temporaire du remodelage osseux. Si la majorité des gains densitométriques survient dans les premiers mois, l'effet antifracturaire du traitement ne devient cliniquement significatif qu'après au moins six mois de thérapie [103,129].

2.3 Effets pharmacologiques

Le TPT, par son action anabolisante, induit des bénéfices cliniques majeurs dans la prise en charge de l'ostéoporose sévère. Son mécanisme entraîne une augmentation de la masse minérale et de la DMO, ainsi qu'une amélioration de la microarchitecture trabéculaire et de la résistance mécanique de l'os. Cette action est particulièrement marquée au niveau du compartiment trabéculaire, expliquant l'augmentation la plus significative de la DMO observée au rachis lombaire [129].

Cliniquement, ces effets se traduisent par une **réduction significative du risque fracturaire**. Les essais pivots menés chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère ont montré une diminution de 65% du risque de FV et de 53% du risque de FNV sous TPT, avec en parallèle une augmentation de la DMO au rachis de 9% et de 3% au col fémoral [115,129]. Bien que les essais initiaux n'aient pas permis d'évaluer formellement l'effet du TPT sur les fractures de la hanche, une méta-analyse récente suggère une réduction globale de 56% du risque de fracture de hanche [130].

L'efficacité du TPT a également été démontrée chez les hommes présentant une ostéoporose sévère [131], ainsi que chez les patients (hommes et femmes) recevant une corticothérapie systémique prolongée [132], dans les deux cas après la survenue d'au moins deux FV.

Il convient de noter que l'effet du TPT est intrinsèquement transitoire. Pour consolider les bénéfices osseux acquis et maintenir la réduction du risque fracturaire, il est recommandé de relayer systématiquement le TPT par un traitement anti-résorptif.

2.4 Modalités d'utilisation et séquence thérapeutique

Le traitement par TPT s'administre par injection sous-cutanée quotidienne à la dose de 20 µg par jour. En France, il est indiqué dans le traitement de :

- **L'ostéoporose post-ménopausique (OPM)** [129], pour réduire le risque de FV et périphérique, mais non de la hanche, chez les femmes présentant déjà deux FV,
- **L'ostéoporose masculine** [131] chez les hommes avec déjà deux FV,
- **L'ostéoporose cortisonique** [132] compliquée d'au moins deux FV chez les femmes ou les hommes recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

Initialement, l'AMM limitait la durée de traitement à 18 mois, avant son extension à 24 mois non renouvelable en 2008. Toutefois, en l'absence de données consolidées sur l'efficacité antifracturaire au-delà de 18 mois, la Commission de la Transparence a confirmé, dans son rapport actualisé de 2014, la limitation du remboursement du Forsteo® à une durée de 18 mois [133]. À ce jour, plusieurs spécialités biosimilaires du TPT sont disponibles sur le marché : Terrosa®, Sondelbay®, Movymia® et Livogiva®.

À l'arrêt du traitement par TPT, une perte osseuse rapide est observée, rendant nécessaire l'instauration d'un traitement anti-résorptif en relais afin de stabiliser les bénéfices acquis [134]. En l'absence de consensus fondé sur des essais cliniques comparatifs, plusieurs études ont néanmoins démontré l'intérêt de séquences thérapeutiques avec différents agents anti-résorptifs tels que l'alendronate [135–137], le risédronate [138], le dénosumab [136,137,139], ou encore le raloxifène [140], permettant de préserver les gains densitométriques obtenus au rachis lombaire, notamment lorsqu'ils sont initiés dans les 12 à 18 mois suivant l'arrêt du TPT.

2.5 Effets indésirables, précautions d'utilisation et contre-indications

Le TPT est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés comprennent [141]:

- Des nausées, céphalées, douleurs dorsales, et crampes musculaires ;
- Une hypercalcémie transitoire, le plus souvent modérée et asymptomatique ;
- Des épisodes d'hypotension orthostatique en début de traitement ;
- Des réactions locales bénignes au site d'injection.

Les études précliniques ont révélé une association dose-dépendante entre l'utilisation prolongée de TPT à fortes doses et un **risque accru d'ostéosarcome chez l'animal** (rat) [142,143]. Ce signal a conduit à des restrictions d'utilisation et à une durée de traitement limitée à 24 mois chez l'humain. Cependant, les données cliniques chez l'homme n'ont pas confirmé ce risque de façon significative [144–146].

Certaines hypothèses suggèrent que la PTH, du fait de ses propriétés vasodilatatrices, pourrait théoriquement favoriser la dissémination secondaire de cellules tumorales. La voie RANK/RANKL joue un rôle important dans la progression métastatique de certains cancers, notamment du sein et de la prostate, en stimulant la formation et l'activité des ostéoclastes, créant ainsi un microenvironnement propice à la colonisation tumorale osseuse [147,148].

Par conséquent, une prudence d'utilisation du TPT est généralement de mise dans un contexte oncologique latent ou avéré [141].

En pratique clinique, l'utilisation du TPT est déconseillée en cas :

- **Antécédent de tumeur osseuse ou de cancer** à haut potentiel de métastases osseuses (sein, prostate, poumon, myélome) ;
- **Antécédent de maladie de Paget, d'irradiation osseuse, ou d'élévation inexplicquée des phosphatases alcalines osseuses.**

3. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée et implications osseuses

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est une anomalie clonale bénigne des plasmocytes, caractérisée par la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum, sans atteinte d'organe. Elle représente l'état précurseur le plus fréquent des hémopathies malignes à plasmocytes, en particulier le myélome multiple (MM).

3.1. Épidémiologie et diagnostic de MGUS

3.1.1 Prévalence et contexte de découverte

La MGUS est prévalente chez environ 4% des adultes d'après des études de cohortes menées en Scandinavie, en Europe, aux États-Unis et au Japon [149]. Sa prévalence augmente avec l'âge, elle touche environ 1% des personnes âgées de 25 ans, 3% des personnes âgées de plus de 50 ans, 5% des personnes âgées de plus de 70 ans et 9% des personnes âgées de plus de 85 ans [150].

Souvent découverte fortuitement, la MGUS ne répond pas aux critères CRAB du myélome (hypercalcémie, anémie, insuffisance rénale, lésions osseuses) [151–153].

3.1.2 Critères diagnostiques

Le diagnostic de MGUS repose sur trois critères cumulatifs selon l'International Myeloma Working Group (IMWG) [151,154] (**Table 1**):

Table 1 – Critères diagnostiques de gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

Critère	Valeur
Protéine monoclonale sérique	< 30 g/L
Plasmocytes médullaires	< 10%
Absence de signes CRAB	Pas d'hypercalcémie, d'anémie, d'insuffisance rénale ni de lésions osseuses lytiques liées à une prolifération plasmocytaire

En cas de découverte de MGUS, le bilan initial comprend [155] :

- Électrophorèse des protéines sériques (EPS), immunofixation sérique ou immunoélectrophorèse (IFS)
- Dosage des chaînes légères libres (CLL) avec calcul du ratio kappa/lambda ;
- Biologie standard (NFS, calcémie, créatininémie, dosage des Immunoglobulines) ;
- Recherche de protéinurie de Bence-Jones.

La biopsie médullaire et l'imagerie (IRM ou PET-scan) sont recommandées en présence d'anomalies biologiques (protéine M \geq 15 g/L, Ig non-IgG, ratio CLL anormal) ou de signes évocateurs de progression (anémie, douleurs osseuses, insuffisance rénale, etc).

3.2 Risques évolutifs et stratification pronostique

Bien que bénigne, la MGUS évolue vers une pathologie maligne dans environ 1% des cas par an, essentiellement vers le MM [156].

La stratification de ce risque de progression maligne repose sur des modèles comme la classification de la Mayo Clinic (2005), reposant sur trois paramètres [157] :

- **Type d'Ig** : IgA ou IgM associées à un risque accru par rapport à IgG.
- **Concentration élevée de la protéine M > 15 g/L** augmente le risque.
- **Ratio CLL anormal** : un déséquilibre marqué (ratio kappa/lambda > 1,65 ou < 0,26) augmente le risque.

Le modèle sépare les MGUS en groupes à faible risque, à risque intermédiaire et à risque élevé [151,152,157] (**Table 2**).

Table 2 – Classification des MGUS selon le risque de progression [151,152,157].

Groupe de risque	Critères	Risque de progression à 20 ans
Faible	Aucun facteur de risque	5%
Intermédiaire	1 à 2 facteurs de risque	21 à 37%
Haut	3 facteurs de risque	58%

Le Smoldering Multiple Myeloma (SMM)

Le myélome indolent (Smoldering multiple myeloma, SMM), constitue un état intermédiaire entre la MGUS et le MM et est caractérisé par une charge tumorale plus élevée mais sans symptômes [153].

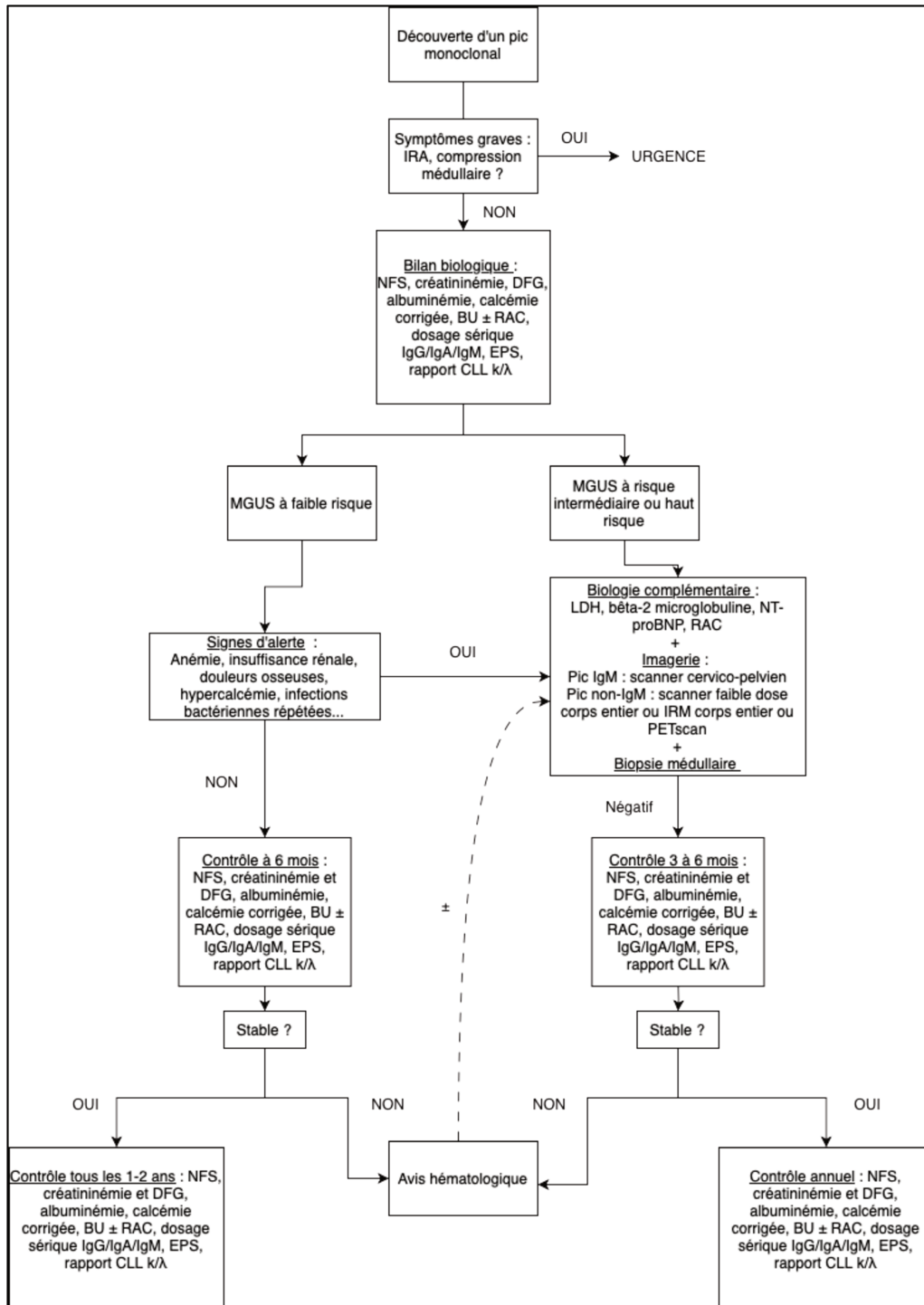
Les critères diagnostiques reposent sur :

- La présence d'une protéine M ≥ 30 g/L OU infiltration médullaire plasmocytaire $\geq 10\%$
- Absence atteinte d'organes.

L'évolution est marquée par un risque de progression vers un myélome symptomatique plus élevé que la MGUS, nécessitant une surveillance étroite.

La **Figure 5** résume la stratégie de prise en charge des MGUS.

Figure 5 : Stratégie de prise en charge des MGUS basée sur le risque de progression maligne. Diagramme inspiré de [155,158]



Abréviations : IRA = insuffisance rénale aiguë, NFS = numération formule sanguine, DFG = débit de filtration glomérulaire, BU = bandelette urinaire, RAC = rapport albuminurie/créatininurie, EPS = électrophorèse des protéines sériques, CLL = chaînes légères libres, MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance, LDH = lactate déshydrogénase.

3.3. Atteinte osseuse dans les gammopathies monoclonales

3.3.1 Déséquilibre du remodelage osseux dès le stade MGUS

Un déséquilibre marqué de l'homéostasie osseuse est observé dans la MGUS, amplifié de manière significative dans le MM :

- **Augmentation de la résorption osseuse** : les plasmocytes pathologiques sécrètent des cytokines telles que l'IL-6, RANKL et le TNF- α , qui stimulent l'activité des ostéoclastes.
- **Inhibition de la formation osseuse** : la production d'inhibiteurs de la voie Wnt (DKK1, sclérostine) par les plasmocytes bloque la différenciation ostéoblastique [159].

Ces mécanismes contribuent aux lésions osseuses lytiques caractéristiques du MM, qui résultent d'une résorption excessive et d'une absence de réparation adéquate.

3.3.2 Interactions entre voie Wnt/ β -caténine et plasmocytes, au cœur du processus

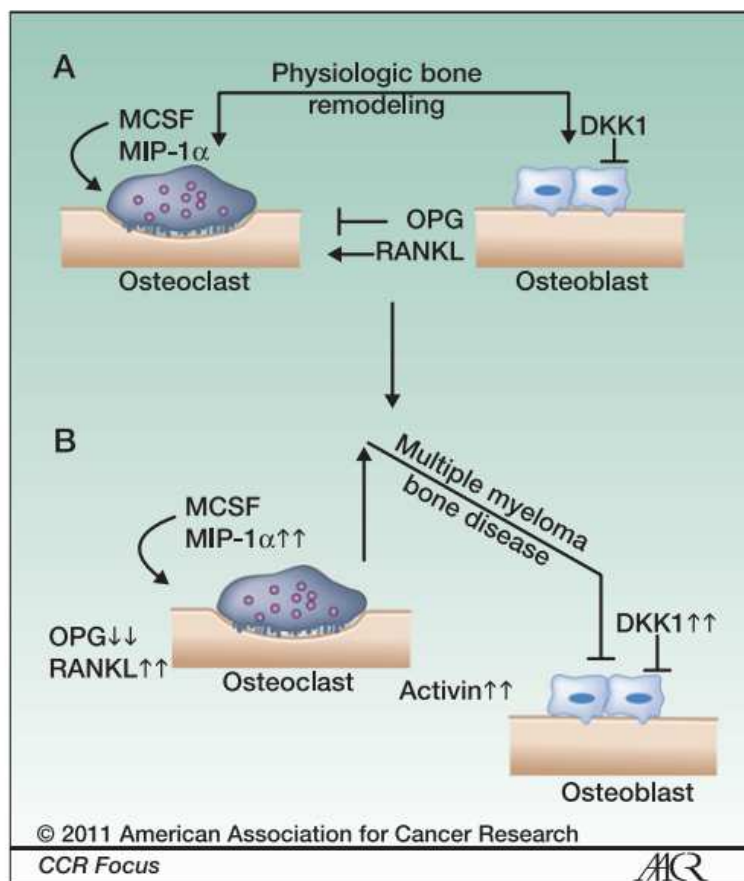
La voie Wnt/ β -caténine occupe une position centrale dans la physiopathologie du MM, en jouant un rôle à la fois dans la progression tumorale et ses complications osseuses [117] :

- **Progression tumorale** : activation aberrante de la voie, accumulation nucléaire de β -caténine conduisant à une prolifération et survie des plasmocytes malins par inhibition de l'apoptose.
- **Altération du remodelage osseux** :
 - Sécrétion d'antagonistes de la voie Wnt (DKK1, sclérostine) à l'origine d'une inhibition de la différenciation et de l'activité ostéoblastique [159].

- Libération de multiples inhibiteurs de l'ostéogenèse (MIP-1 α , TNF- α , IL-3, activine A, TGF- β , HGF, IL-7) [159–161].
- Activation de la résorption osseuse : augmentation du RANKL et de l'IL-6, réduction d'OPG, aboutissant à une stimulation des ostéoclastes [159,160].
- **Organisation du microenvironnement tumoral** [117,160] :
 - Renforcement des interactions plasmocytes–cellules stromales.
 - Stimulation de la production d'IL-6 et de VEGF permettant un soutien à la croissance tumorale et à l'angiogenèse.

La **Figure 6** résume les anomalies du remodelage osseux.

Figure 6 : Anomalies du remodelage osseux au cours du myélome multiple [162]



Abréviations : DKK1 = Dickkopf-related protein 1 ; M-CSF = Macrophage Colony-Stimulating Factor ; MIP-1 α = Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha ; OPG = Osteoprotegerin ; RANKL = Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B Ligand.

4. Questions de recherche et justification du travail de thèse

4.1 Rationnel de l'étude

Le TPT, en stimulant fortement l'activité des ostéoblastes, module le remodelage osseux de manière significative. Bien que son effet principal soit l'augmentation de la formation osseuse, il active également le remodelage global, ce qui peut indirectement accroître la résorption osseuse [127,129]. Ce processus libère des facteurs de croissance stockés dans la matrice osseuse, susceptibles de stimuler la prolifération des plasmocytes anormaux. Cette dynamique soulève des interrogations sur un potentiel risque d'évolution de la MGUS vers des pathologies malignes comme le MM [163,164].

Chez les patients atteints de MGUS, où un déséquilibre entre résorption et formation osseuse existe déjà [165], le remodelage intensifié par le TPT pourrait aggraver la libération de cytokines pro-tumorales comme l'IL-6 [166], un autre facteur clé dans l'activité ostéoclastique et plasmocytaire.

Les effets potentiels du TPT peuvent être résumés comme suit :

- **Stimulation indirecte des plasmocytes pathologiques**
 - Enrichissement de la niche ostéoblastique et création d'un microenvironnement favorable aux plasmocytes monoclonaux [117,159,165].
 - Augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α) favorisant la survie des plasmocytes anormaux.
 - Sécrétion par les ostéoclastes de facteurs pro-tumoraux (ostéopontine, MIP-1 α , IL-6, AXII, BAFF, APRIL) [165].

- **Impact sur la surveillance immunitaire**

- Remodelage osseux accru à l'origine d'un déséquilibre de l'immunité locale.
- Modulation des lymphocytes T régulateurs et des macrophages entraînant une baisse de la surveillance antitumorale.
- Risque accru de progression vers un phénotype tumoral agressif.

Il n'existe à ce jour pas de contre-indication absolue au recours au TPT chez les patients atteints de MGUS. La restriction est d'autant plus problématique que la MGUS est une affection très prévalente dans la population âgée, limitant ainsi les possibilités thérapeutiques.

4.2 Cas cliniques rapportés dans la littérature

À ce jour, aucune preuve formelle n'a établi un lien causal direct entre le TPT et la progression d'une MGUS vers une transformation hématologique maligne. Les données cliniques disponibles sur l'utilisation du TPT chez des patients atteints de MGUS sont très limitées et se limitent à deux publications de case report [163,164].

- **Premier cas rapporté par Forslund et al. (2007) [163]**

Il s'agit d'une patiente de 57 ans, avec des antécédents de thrombophilie héréditaire, d'AVC occipital (responsable d'une cécité partielle) et d'hystérectomie totale, présentant une ostéoporose sévère (T-score lombaire à $-3,1$ DS) compliquée de FV multiples (L1 à L4). Après échec des bisphosphonates pour intolérance digestive, un traitement par TPT (20 µg/jour) a été instauré entre juin 2005 et janvier 2007, pendant 18 mois, avec une supplémentation en calcium et vitamine D.

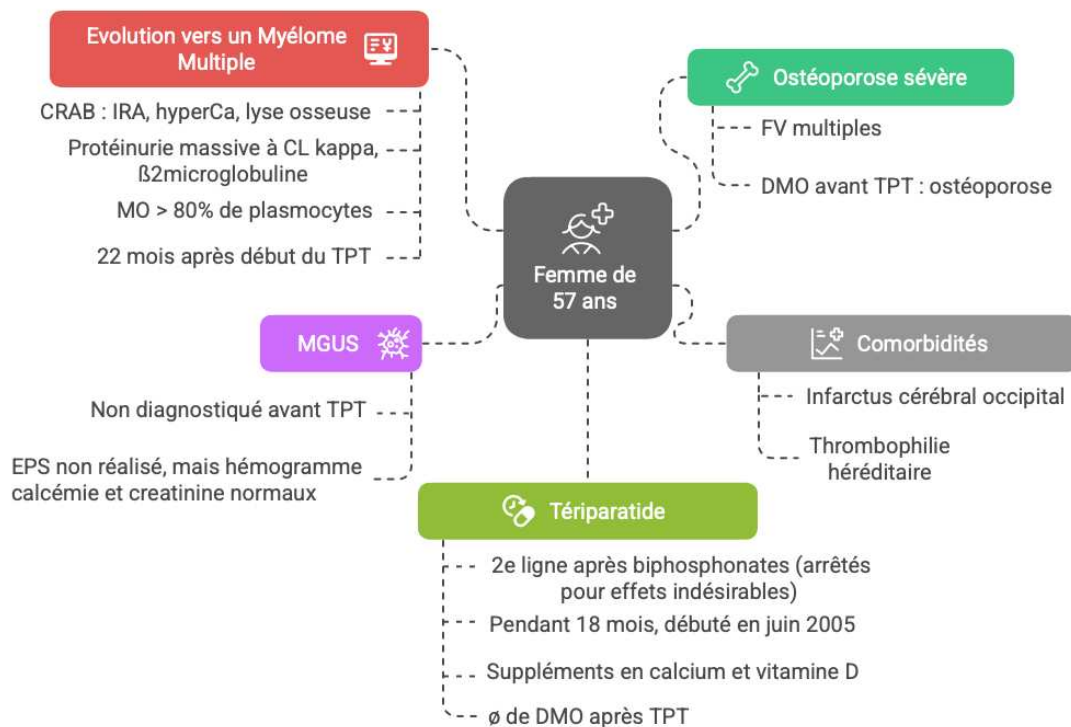
Avant initiation, les bilans biologiques étaient strictement normaux. Une injection d'acide zolédronique a été administrée en relais en février 2007. Quelques mois plus

tard, la patiente a présenté une insuffisance rénale aiguë avec hypercalcémie sévère et une protéinurie massive. Le diagnostic de MM a été confirmé par :

- Une excrétion urinaire de chaînes légères kappa (8 g/24 h),
- Une infiltration plasmocytaire médullaire à 80%
- L'apparition de lésions osseuses destructrices radiologiquement visibles.

Le temps écoulé entre le début du TPT et le diagnostic de MM était de 1 an et 10 mois soit 22 mois.

Figure 7 : Synthèse des données du cas rapporté par Forslund et al. [163]



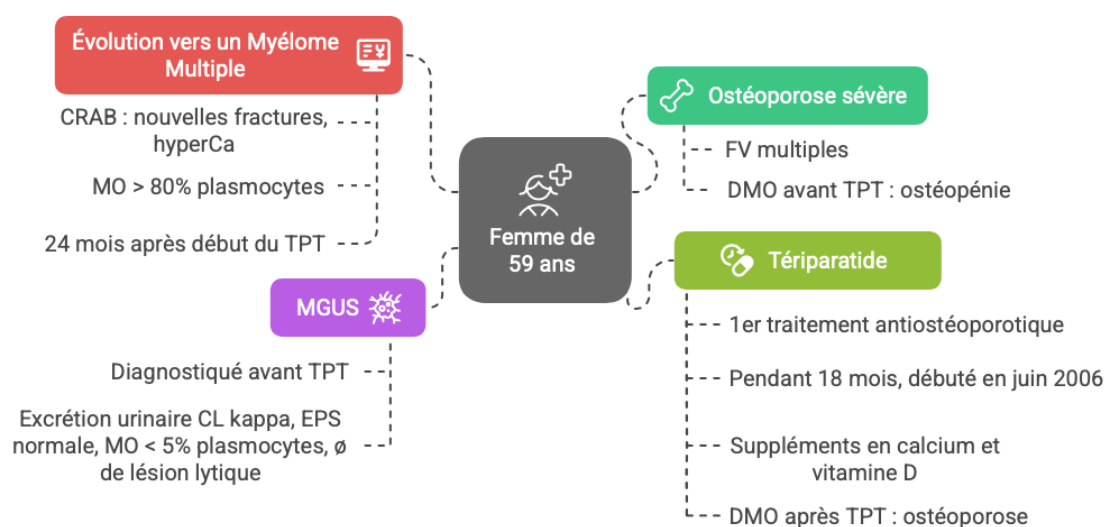
Made with Napkin

Abréviations : FV = fractures vertébrales ; TPT : tériparatide ; CL = chaînes légères ; EPS = électrophorèse des protéines sériques ; DMO = densité minérale osseuse ; IRA = insuffisance rénale aiguë ; MO = moelle osseuse.

- **Deuxième cas rapporté par Koski et al. (2009) [164]**

Il s'agit d'une femme de 59 ans, sans antécédents notables, présentant une ostéoporose sévère avec FV spontanées (T6 à L2). La mesure de la DMO avant TPT retrouvait un T-score lombaire à $-2,3$ DS. Une MGUS a été diagnostiquée en parallèle, avec excrétion urinaire de chaînes légères kappa (590 mg/L) et un ratio kappa/lambda élevé (111), sans composant monoclonal sérique ni infiltration médullaire significative (myélogramme retrouvant $<5\%$ de plasmocytes). Le TPT a été introduit en juin 2006, pour une durée de 18 mois. La patiente bénéficiait d'une supplémentation vitaminocalcique. À l'issue du traitement, la DMO avait continué de chuter avec un T-score rachis à $-4,2$ DS, témoignant d'une ostéoporose densitométrique. Six mois après la fin du TPT, la patiente a présenté une fracture du col fémoral, associée à une hypercalcémie. Le myélogramme a retrouvé une infiltration plasmocytaire médullaire à 80%, confirmant le diagnostic de MM. Le temps écoulé entre le début du TPT et le diagnostic de MM était de 2 ans, soit 24 mois.

Figure 8 : Synthèse des données du cas rapporté par Koski et al. [164]



Made with Napkin

Abréviations : FV = fractures vertébrales ; TPT : téríparatide ; CL = chaînes légères ; EPS = électrophorèse des protéines sériques ; DMO = densité minérale osseuse ; IRA = insuffisance rénale aiguë ; MO = moelle osseuse

4.3 Divergences de pratiques en clinique

En pratique clinique, des divergences existent parmi les rhumatologues en France, en ce qui concerne l'utilisation du TPT chez des patients porteurs d'une MGUS. Alors que des centres comme le CHU de Lille rapportent une utilisation fréquente du TPT dans ce contexte, certains professionnels adoptent une prudence accrue et stricte. Historiquement consultés à titre systématique à Lille, les hématologues n'ont pas posé de contre-indication explicite, mais l'absence de données robustes alimente le débat sur la sécurité de ce traitement dans la MGUS. Comprendre comment ce traitement interagit avec des pathologies sous-jacentes ou coexistantes pourrait non seulement optimiser son utilisation, mais également élargir les perspectives thérapeutiques pour des groupes de patients spécifiques.

4.4 Objectifs du travail de thèse

L'objectif de ce travail était d'explorer le devenir d'une cohorte de patients traités par TPT pour une ostéoporose et porteurs d'une MGUS, avec un suivi tant sur le plan osseux que sur le plan hématologique. Une étude rétrospective observationnelle bicentrique a été réalisée (CHU de Lille, CHU d'Angers).

Le critère de jugement principal était le nombre de cas d'hémopathies malignes incidents sous traitement par TPT. Les critères de jugements secondaires étaient la survenue de fracture sous traitement par TPT dans cette population, l'évolution densitométrique, l'évolution des paramètres de la MGUS.

II. ENGLISH SCIENTIFIC ARTICLE

Incidence of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance treated with teriparatide for osteoporosis: a multicenter retrospective study.

R. Cassez¹, J. Paccou², B. Bouvard³, D. Theis⁴, S. Manier⁵, B. Cortet², C. Philippoteaux⁶

¹ Lille University Hospital, Rheumatology department, F-59000 Lille, France

² Lille University, Lille University Hospital, ULR 4490 - MABlab, Rheumatology department, F-59000 Lille, France

³ Angers University, Angers University Hospital, ONIRIS, Inserm, RMeS UMR 1229, Rheumatology department, F-49000 Angers, France

⁴ Lille University, Lille University Hospital, Department of Medical Information, F-59000 Lille, France

⁵ Lille University Hospital, INSERM UMR-S1277 and CNRS UMR9020, Department of Hematology, F-59000 Lille, France.

⁶ Lille University, Lille University Hospital, ULR 2694 - METRICS, Rheumatology dept, F-59000 Lille, France

Abstract

Background: Osteoporosis is a prevalent bone disease with limited therapeutic options, particularly in patients with comorbid conditions. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), which becomes increasingly common with age, is frequently encountered in osteoporotic populations. Despite limited supporting evidence, the use of teriparatide (TPT) is often discouraged or contraindicated in MGUS, narrowing therapeutic options in cases of severe osteoporosis.

Objective: To assess the incidence of malignant transformation in a cohort of osteoporotic patients with MGUS treated with TPT.

Methods: A retrospective, multicenter, observational study was conducted at Lille and Angers University Hospitals (2016–2022). Patients with osteoporosis and a confirmed diagnosis of MGUS at the time of TPT initiation were included.

Results: Twenty-nine patients (69% female; mean age 72.6 ± 12.6 years; mean BMI 26.6 ± 6.2 kg/m²) were analyzed. Most patients had significant comorbidities (89.7% with a Charlson Comorbidity Index [CCI] ≥ 3). MGUS was IgG-type in 55.2% and IgM-type in 41.4% of cases. Two patients (6.9%) progressed to hematologic malignancy during follow-up: one to multiple myeloma after 7 years of TPT introduction (CCI 4), and one to Waldenström's macroglobulinemia after 21 months of TPT introduction (CCI 5). Both had intermediate-risk MGUS at baseline. TPT was generally well tolerated; only 17.2% discontinued treatment prematurely. Significant improvement in lumbar spine BMD and T-score was observed (mean gain: $+0.067$ g/cm², $p = 0.028$; T-score: $+0.66$, $p = 0.012$).

Conclusion: This study revealed two incident cases of malignant progression. Although a direct causal link to TPT cannot be established, these findings highlight the need for cautious patient selection and systematic hematological follow-up when considering TPT in MGUS-associated osteoporosis.

1. Introduction

Osteoporosis is a systemic skeletal disease, characterized by reduced bone mass and altered bone tissue microarchitecture, leading to an increased fragility and fracture risk [1–3]. Its high prevalence worldwide makes it a major public health issue, due to its impact on morbidity, mortality, and quality of life [52–56]. The emergence of innovative treatments has improved fracture prevention and restored bone quality [68,71,107]. Among existing treatments, teriparatide (TPT), a recombinant fragment of human parathyroid hormone (PTH), plays a central role in the management of severe forms of the disease [129,131,132]. Monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) is a benign clonal abnormality of bone marrow plasma cells, with a high prevalence increasing with age (5% of people over 70 and 9% of people over 85) [150], with no organ involvement [153], with an estimated risk of progression to multiple myeloma of 1% per year [156].

As a bone anabolic agent, TPT daily administration acts by preferentially stimulating osteoblasts through the activation of the PTH1R (Parathyroid Hormone 1 Receptor) and the Wnt/ β -catenin pathway that modulates bone remodeling and promotes a positive balance in bone mass [124–128]. However, this pathway can contribute to a theoretical risk of tumor progression by enhancing malignant cell growth, angiogenesis, and bone resorption through cytokines production such as Interleukin 6 (IL-6), receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), and Tumor Necrosis Factor (TNF- α) [117,159–161]. In practice, in line with official contraindications, TPT should be avoided in patients with a history of neoplasia, particularly bone neoplasia or neoplasia with bone metastatic potential (breast, prostate, lung, myeloma) [141,147,148]. The hypothesis of a deleterious effect of TPT on MGUS progression is

based on plausible pathophysiological arguments [159,165,166]: effects on the bone microenvironment, intrinsic vasodilatory action of PTH, and preclinical neoplastic data [142,143], although this signal has not been confirmed in humans when treatment complies with recommendations [144–146].

In this context, the use of TPT in patients with MGUS remains debated. However, clinical data are limited with no direct causal relationship between TPT and progression of MGUS or plasma cell disorders demonstrated. A few isolated cases reported in the literature call for caution, but do not allow any conclusions to be drawn [163,164]. In France, practices are heterogeneous. Some centers, such as Lille University Hospital, regularly use TPT in osteoporotic patients affected with MGUS, while others adopt a more cautious approach. Hematologists typically play a consultative role, and no formal contraindications have been issued, though concerns about safety persist.

Given the lack of available data, this study aims to assess MGUS progression in a large cohort of osteoporosis patients treated with TPT, focusing on incidental malignant hematologic cases. Secondary endpoints included evaluating bone outcomes (BMD, fractures), treatment tolerability, and MGUS monitoring to optimize TPT use and ensure safety in targeted populations.

2. Patient and Methods

2.1 Study design

A retrospective observational multi-centered (Lille University Hospital, Angers University Hospital) study was conducted from January 1st, 2016 to December 31th, 2022.

2.2 Ethical consideration

As a retrospective study, an Ethics Committee and Institutional Review Board and informed consent from patients were not required, according to French law (JORF number 160 13th July 2018). The study was performed in compliance with MR-004, received permission from Lille University Hospital, and was declared to the French Data Protection Authority (reference DEC24-289).

2.3 Study population

Patients included in this study were aged 18 years or older, had a confirmed diagnosis of osteoporosis and were receiving TPT treatment concurrently with a diagnosis of MGUS. MGUS diagnosis was made according to international diagnosis criteria by the International Myeloma Working Group (IMWG) [151]: (i) serum monoclonal protein of less than 30 g/L, (ii) less than 10% bone marrow plasma cells on osteomedullary biopsy, (iii) absence of clinical or laboratory signs suggestive of multiple myeloma (MM) (hypercalcemia, anemia, renal failure and lytic bone lesions). Osteoporosis in this context was severe, with at least 2 vertebral fractures (VF), meeting the French requirements for TPT prescription. Patients were either initially prescribed TPT at Lille University Hospital or by an external rheumatologist, but all had to be followed in the Rheumatology Department of Lille University Hospital.

2.4 Study assessment and data collection

Data were collected from the Lille University Hospital's health data warehouse (INCLUDE) and patients' electronic medical records. The initial data extraction was conducted using keyword searches across databases and medical notes by the Medical Information Department of the Lille University Hospital, covering the period

from 2016 to 2022. Keywords used for treatment included “Teriparatide”, “Forsteo”, “Movymia”, “Terrosa”, “Livogiva”, and “Sondelbay”; for MGUS, the terms were “dysglobulinemia”, “monoclonal gammopathy”, and “MGUS”. Each occurrence was reviewed within a 200-character window surrounding the keyword to provide contextual relevance. Following this automated extraction, all records were manually reviewed to confirm the concurrent presence of TPT therapy and MGUS. This manual curation step ensured that only patients meeting the strict inclusion criteria were retained. An initial cohort of 101 patients was identified, which included some cases that were excluded after review (e.g., patients with a noted contraindication to TPT due to MGUS). The final cohort included only those with a confirmed diagnosis of MGUS who were actively treated with TPT.

2.5 Patient demographics and comorbidities

Clinical data were manually extracted through a comprehensive review of each patient’s electronic medical records. The variables collected included age at initiation of TPT initiation, gender, body mass index (BMI), and major comorbidities: history of hypertension, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack (TIA), myocardial infarction, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), chronic kidney disease (defined as eGFR < 60 ml/min), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or respiratory insufficiency, solid organ malignancy, dyslipidemia, atrial fibrillation, heart failure, peripheral arterial disease, Parkinson’s disease, dementia, hematologic malignancies (leukemia or lymphoma) and cirrhosis, allowing for the Charlson comorbidity Index (CCI) to be calculated [167]. In addition, osteoporosis-specific risk factors were recorded, including current or past smoking status, current or past chronic alcoholism (defined as ≥ 3 alcohol units/day for men and ≥ 2 units/day for women), family history of fragility fractures—particularly hip fractures in first-degree relatives—personal history

of fragility fractures, and age at menopause for women (with early menopause defined as permanent amenorrhea before the age of 40). Data on the use of medications associated with increased osteoporosis risk were also collected, such as corticosteroids, proton pump inhibitors (PPIs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), anticonvulsants, and hormone therapy. Vitamin D levels were documented when available, with deficiency defined as serum 25-hydroxyvitamin D < 30 ng/mL. Some factors—such as history of falls—were not systematically recorded and therefore not included in the analysis.

2.6 Definition of osteoporosis and fragility fracture

Densitometric osteoporosis was diagnosed using the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) official positions and the World Health Organization (WHO) classification [4,9]. For postmenopausal women and men aged 50 years or older, osteoporosis was defined as a T-score of -2.5 SD or lower at the lumbar spine, total hip, or femoral neck. For male patients under 50 years old and premenopausal women, Z-scores were used. A Z-score of -2.0 SD or lower was classified as below the expected range for age. A fragility fracture was defined as a low-trauma fracture, typically resulting from a fall from standing height or less. The types of fragility fractures included were VF, hip fractures, non-hip non-vertebral severe fractures (proximal humerus, pelvis, distal femur, proximal tibia, and at least three rib fractures), and non-severe fractures (e.g., wrist, elbow, and ankle fractures).

2.7 Teriparatide use

Data related to TPT use were collected, including the initiation and discontinuation dates, total cumulative duration of treatment (in months), and any premature discontinuation. When applicable, the reason for discontinuation was documented.

The occurrence of new fragility fractures during and after TPT therapy was assessed, with information on the anatomical site and date of each fracture. Post-treatment bone mineral density (BMD) assessments were also gathered, with a focus on data obtained around 18 months following treatment initiation. Finally, subsequent osteoporosis therapies prescribed after TPT cessation were recorded.

2.8 MGUS

For the MGUS condition, it was recorded whether the diagnosis had been established by a hematologist or by a rheumatologist during the evaluation of fragility-related osteopathy, which systematically included serum protein electrophoresis (SPE). Data collected included the MGUS subtype, the quantification of the monoclonal spike, the serum free light chain (FLC) ratio, the presence or absence of bone marrow biopsy results, and disease severity according to the Mayo Clinic risk classification[151,157]. Regarding hematological follow-up, information was gathered on the quantification of the monoclonal spike and the availability of longitudinal monitoring. Any progression to multiple myeloma or other hematologic disorders, such as Waldenström's macroglobulinemia, was documented when applicable.

2.9 Outcome measure

The primary endpoint of this study was the determination of the incidence of malignant transformation in a cohort of osteoporotic patients with MGUS treated with TPT. The diagnosis of MM was based on the IMWG diagnosis criteria: identification of a monoclonal immunoglobulin in serum and/or urine and/or bone marrow plasma cell infiltration $\geq 10\%$, in conjunction with at least one CRAB criterion and/or a biomarker of malignancy (defining symptomatic multiple myeloma), or, in the absence of symptoms,

with a monoclonal immunoglobulin concentration >30 g/L and/or bone marrow plasmacytosis $\geq 10\%$ (defining smoldering multiple myeloma (SMM)) [153].

Secondary endpoints included the evaluation of osteoporosis progression, assessed through the occurrence of fractures and changes in densitometric parameters. Adverse effects associated with TPT administration in this patient population were also documented.

2.10 Statistical analyses

Descriptive statistics were used to summarize the study population. Continuous variables were described using means and standard deviations or medians and interquartile ranges, depending on the distribution. The normality of continuous variables was assessed using histograms and Shapiro-Wilk test. For comparisons of paired continuous variables, the paired Student's t-test was used when normality was met, and the Wilcoxon signed-rank test otherwise. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Comparisons between categorical variables were performed using Fisher's exact test.

Longitudinal changes in bone densitometry and biological parameters were evaluated using paired tests, based on normality assumptions. A binary logistic regression model was applied to explore the association between treatment duration and the occurrence of fractures during follow-up. All statistical tests were two-sided, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant. Analyses were conducted on complete cases using SPSS software (version IBM SPSS Statistics 29.0.0.0).

3. Results

3.1 Study population

3.1.1 Demographic data and comorbidities

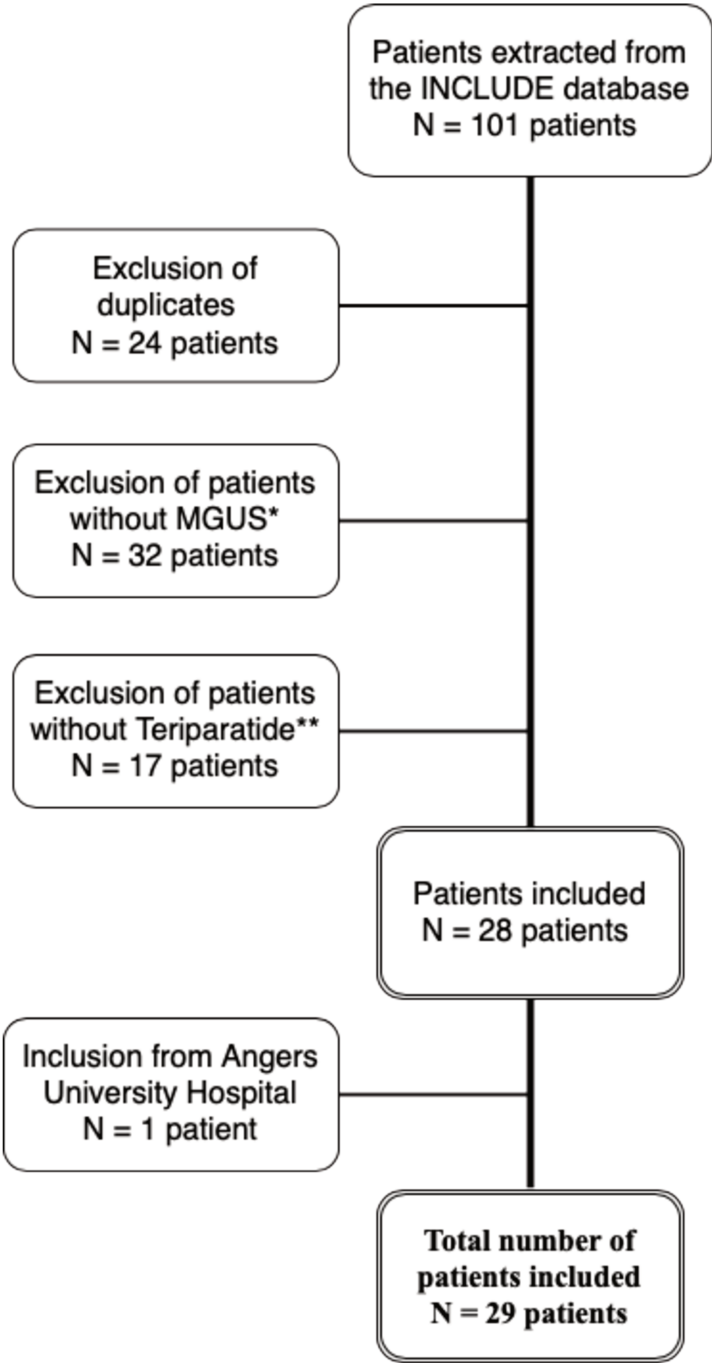
A total of 29 patients were included in the study (**Figure 1**). Of the 29 patients, 20 were female (69%). The mean age was 72.6 years (± 12.6), the mean BMI was 26.6 kg/m² (± 6.2) (**Table 1**).

Regarding comorbidities, 16 patients (55.2%) presented a history of high blood pressure (HBP), 5 (17.2%) with a history of diabetes mellitus, 12 patients (41.4%) had dyslipidemia, 4 (13.8%) had heart failure and 3 (10.3%) had a history of myocardial infarction. Eight (27.6%) with chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) or chronic respiratory failure, 5 (17.2%) presented a history of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and 4 (13.8%) with a history of cirrhosis (Table 1).

Twenty-six patients (89.7%) had a Charlson Comorbidity index (CCI) indicating severe comorbidities (CCI > 2.0). Two patients (6.9%) had a CCI of 1.0, 1 (3.4%) had a CCI of 2.0, 6 (20.7%) had a CCI of 3.0, 5 (17.2%) had a CCI of 4.0, 6 (20.7%) had a CCI of 5.0, 5 (17.2%) had a CCI of 6.0 and 4 (13.8%) had a CCI ≥ 8.0 . The median CCI in the cohort was 5.0 (1.0 ;11.0). (Table 1).

Nineteen (65.5%) patients were non-smokers, whereas 10 (34.5%) were active or former smokers. Twenty-three (79.3%) patients were non-consumers or occasional drinkers, compared with 6 (20.6%) with chronic alcoholism (Table 1).

Figure 1 – Study Flow chart



*Among patients: MGUS diagnosis not confirmed: N = 25 patients; MGUS discovered after TPT initiation: N = 6 patients; diagnosis of multiple myeloma at time of introduction: N = 1.

**Among patients: TPT not indicated according to recommendations: N = 6 patients (5 because of radiotherapy or cancer); TPT recommended but finally not introduced due to MGUS: N = 5 patients; TPT indicated but patients refused: N = 4 patients; Allergic reaction to introduction: N = 1 patient; misinformation: N = 1 patient.

Table 1 – Baseline characteristics of study population

Parameters	Available data	N (%)
Sex	29	
Men		9 (31)
Women		20 (69)
Age (years) mean (SD)	29	72,6 (12,6)
BMI (kg/m²) mean (SD)	29	26,6 (6,2)
Charlson comorbidity index	29	
1-2		3 (10,3)
> 2		26 (89,7)
Comorbidities	29	
HBP		16 (55,2)
Diabetes mellitus		5 (17,2)
Stroke or TIA		4 (13,8)
Myocardial infarction		3 (10,3)
OSAS		5 (17,2)
Chronic renal failure		0
COPD or chronic respiratory failure		8 (27,6)
Solid neoplasia		2 (6,9)
Dyslipidemia		12 (41,4)
Heart failure		4 (13,8)
PAOD		2 (6,9)
Dementia		3 (10,3)
Cirrhosis		4 (13,8)
Smoking status	29	
Non-smoker		19 (65,5)
Current smoker		3 (10,3)
Former smoker		7 (24,1)
Alcohol status	29	
Non-alcohol		23 (79,31)
Active or weaned chronic alcoholism		6 (20,7)
IRD/Connective tissue disorder *	29	8 (27,6)
Malabsorptive pathology or bariatric surgery	29	4 (13,8)
Endocrinopathy **	29	2 (6,9)
Fracture history	29	
2 VFs		5 (17,2)
> 2 VFs		24 (82,8)
Hip fractures		4 (13,8)
Proximal humerus		3 (10,3)
Wrist		3 (10,3)
Other osteoporosis risk factors		
Vitamin D deficiency (<30 ng/ml)	26	13 (44,8)
Family history of hip fracture	29	2 (6,9)
Early menopause	29	2 (6,9)
History of osteoporosis-inducing treatment	29	22 (75,9)

Values are expressed as number (%) unless otherwise stated.

Abbreviations: HBP: high blood pressure, TIA: transient ischemic attack, OSAS: obstructive sleep apnea syndrome, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, PAOD: peripheral arterial occlusive disease, VF: vertebral fracture.

* 5 cases of chronic inflammatory rheumatism, 3 cases of connective tissue disorder.

** 1 case of hyperthyroidism and 1 case of hyperparathyroidism.

*** 9 patients receiving corticosteroids, 15 receiving proton pumps inhibitors, 2 receiving anticonvulsants, 5 selective serotonin reuptake inhibitors, 3 receiving hormone therapy.

3.1.2 MGUS at baseline

Of the 29 patients, 28 (96.6%) had a monoclonal peak value before the introduction of TPT; only 1 patient had a peak value immediately after the introduction of TPT, considered at the start of the treatment. Fifteen of the 29 patients (51.7%) had a quantifiable peak on SPE. The mean value of the initial monoclonal peak was 6.78 g/L \pm 6,76 (**Table 2**). MGUS was identified during the pre-treatment work-up by a rheumatologist in 14 patients (48.3%), by a hematologist in 9 patients (31%), and by other specialists in 6 patients (20.7%). Following the detection of the monoclonal peak, 11 patients (37.9%) received specific hematologic follow-up, defined as at least one consultation with a hematology specialist.

Sixteen cases of MGUS (55.2%) were of the IgG type—comprising 8 IgG kappa (27.6%) and 8 IgG lambda (27.6%). Twelve patients (41.4%) had the IgM type, and one patient (3.4%) had the IgA type (**Figure 2**). Among the 17 patients who underwent serum FLC analysis, 7 (41.2%) had an abnormal FLC ratio. Based on the Mayo Clinic risk stratification model, 7 of these 17 patients (41.2%) were classified as low risk (0 risk factor), 8 (47.1%) as intermediate risk with 1 risk factor, and 2 (11.8%) as intermediate risk with 2 risk factors. No patient exhibited all three risk factors associated with high risk. A bone marrow biopsy (myelogram) was performed in 6 of the 29 patients (20.7%), and all results were non-pathological.

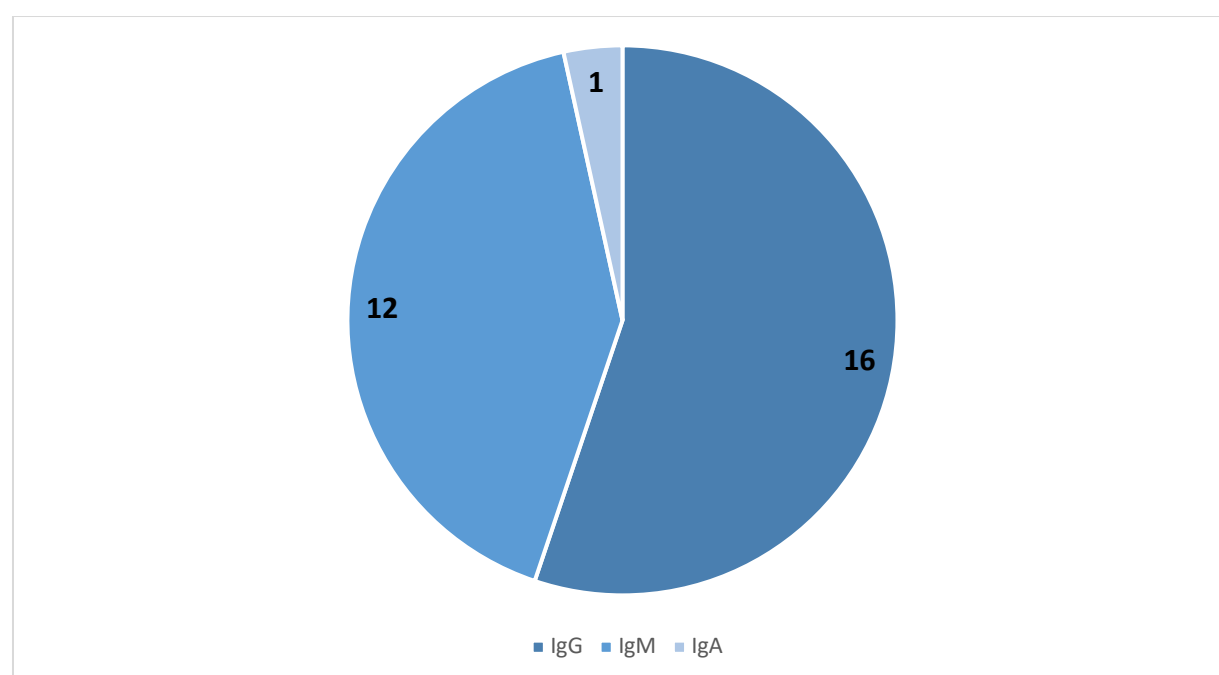
Table 2 – Main characteristics of the MGUS at teriparatide introduction

Parameters	Available data (N)	Before TPT
Median monoclonal peak (g/L) [Q1–Q3]	15	3,40 [1,90-4,90]
Mean monoclonal peak (g/L) (SD)	15	6.78 ± 6.76
MGUS type	29	
IgG kappa		8 (27,6)
IgG lambda		8 (27,6)
IgM		12 (41,4)
IgA		1 (3,4)
Abnormal FLC ratio	17	7 (41.2)
Mayo Clinic MGUS risk	17	
Low risk (0 factor)		7 (41.2)
Intermediate risk (1 factor)		8 (47.1)
Intermediate risk (2 factors)		2 (11.8)
Bone marrow biopsy performed, n (%)	24	6 (25.0)
Specialist who made MGUS diagnosis	29	
Hematologist		9 (31.0)
Rheumatologist		14 (48,3)
Other		6 (20,7)

Values are expressed as number (%) unless otherwise stated.

Abbreviations: FLC= free light chains; IgA= Immunoglobulin A; IgG= Immunoglobulin G; IgM= Immunoglobulin M; MGUS= monoclonal gammopathy of undetermined significance; Q1–Q3 = first and third Quartiles; SD = standard deviation; TPT = Teriparatide.

Figure 2: Distribution of the MGUS population by subtype at baseline



3.1.3 Osteoporosis at baseline

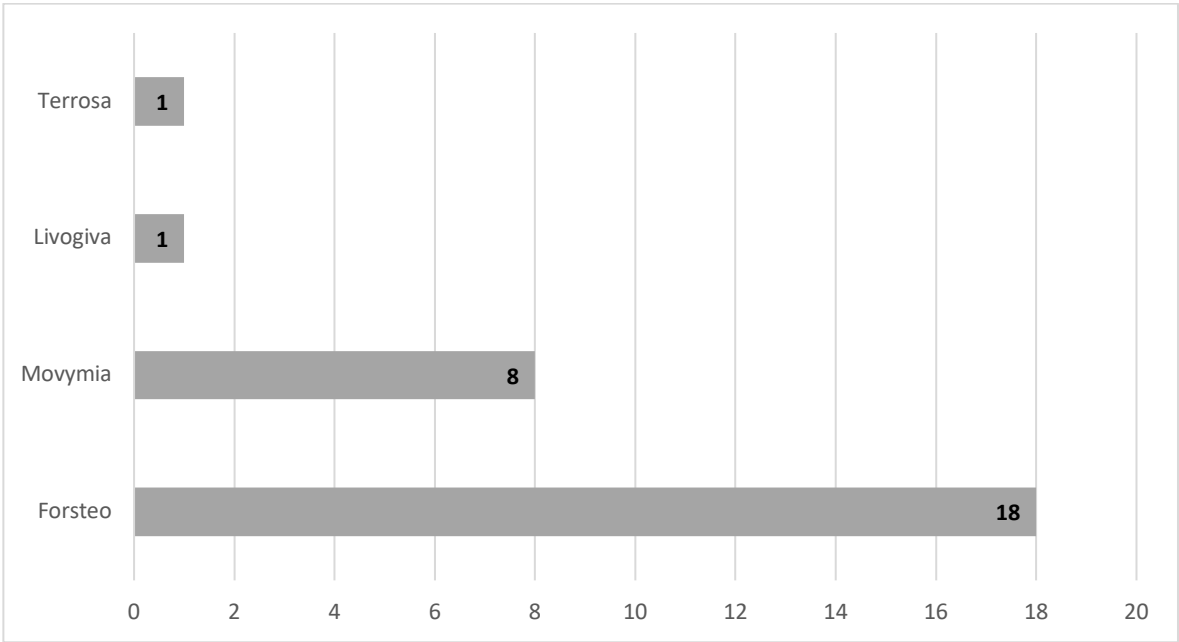
All 29 patients had a history of at least two vertebral fractures (VF), with 24 patients (82.8%) presenting with more than two. Four patients (13.8%) had a prior fracture of the proximal femur, three (10.3%) had sustained a proximal humerus fracture, and three (10.3%) had a history of wrist fracture.

Regarding established osteoporosis risk factors, two patients (6.9%) reported a first-degree family history of proximal femur fracture, and two (6.9%) had experienced early menopause. Vitamin D deficiency was observed in 13 patients (44.8%), and two (6.9%) had a history of endocrinopathy—one with hyperparathyroidism and one with hyperthyroidism.

In terms of medications associated with increased osteoporosis risk, 9 patients (31%) had received long-term corticosteroid therapy, 15 (51.7%) were taking proton pump inhibitors (PPIs), 5 (17.2%) were on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), 3 (10.3%) had undergone hormone therapy, and 3 (6.4%) were on anticonvulsant medications.

As for the type of TPT treatment, 18 patients (64.3%) were treated with Forsteo®, 8 (28.6%) with Movymia®, and one patient each (3.6%) received Livogiva® or Terrosa® (Figure 3).

Figure 3: Number of patients according to teriparatide brand



For 12 of the 29 patients (41.4%), TPT was not the first-line treatment for osteoporosis. Among them, 11 received TPT as a second-line therapy—10 (91.7%) following bisphosphonate treatment and 1 (8.3%) following denosumab. One patient (3.4%) received TPT as a third-line treatment, having previously been treated sequentially with bisphosphonates and denosumab.

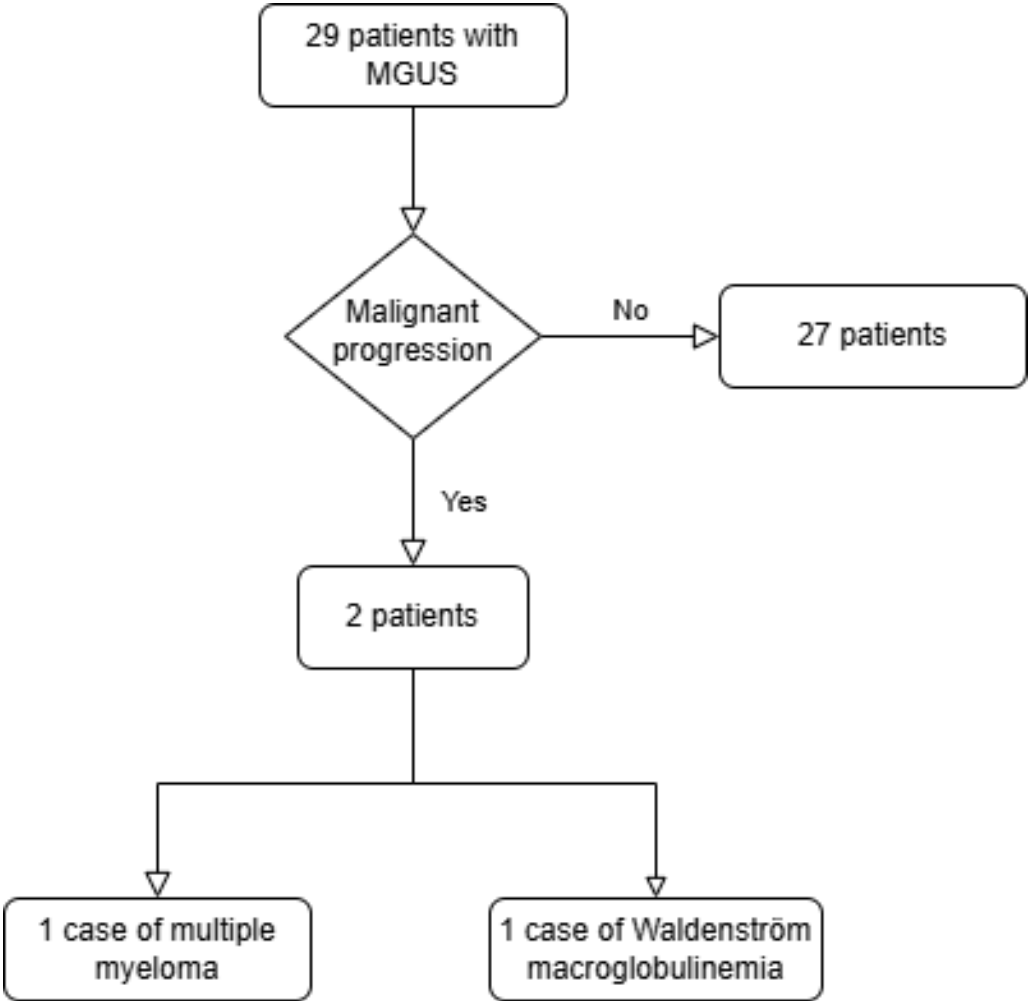
Bone mineral density (BMD) was assessed prior to initiating TPT in a majority of patients. Spinal BMD was measured in 19 patients (65.5%), with a mean value of 0.913 g/cm² and a mean T-score of -1.38 SD. Femoral neck BMD was also available for 19 patients (65.5%), with a mean of 0.649 g/cm² and a mean T-score of -1.99 SD. Total hip BMD was measured in 16 patients (55.2%), yielding a mean of 0.763 g/cm² and a mean T-score of -1.61 SD. Additionally, one patient had a wrist BMD measurement prior to TPT initiation, with a value of 0.448 g/cm² and a T-score of -5.70 SD.

3.2 Malignant evolution

At the end of TPT treatment, the monoclonal peak value was available for 19 patients (65.6%), of whom 11 (57.9%) had a quantifiable peak on SPE. The mean monoclonal peak value after TPT was 9.61 g/L \pm 8.82. A significant increase in the monoclonal peak was observed following TPT treatment, with a mean increase of 2.83 g/L (95% CI [0.68–4.99], $p= 0.021$). Outliers were noted in both groups, but the post-treatment distribution shows a higher median and upward shift overall.

Two of the 29 patients with MGUS (6.9%) progressed to a hematological malignancy (**Figure 4**). One patient (3.4%) developed multiple myeloma, while another (3.4%) progressed to Waldenström's disease (defined by clonal lymphoplasmacytic infiltration of the bone marrow, non-systematic clonal lymphocytosis in the blood, and secretion of an IgM-type monoclonal immunoglobulin). In the remaining 27 patients, no malignant transformation was observed, regardless of changes in the monoclonal peak following TPT treatment.

Figure 4: Incidence of progression to hematologic malignancy



Abbreviations: MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance.

3.2.1 Case of progression to multiple myeloma

This case involved a 78-year-old woman with a CCI of 4 and a medical history notable for systemic sarcoidosis. The patient had osteoporosis complicated by multiple VFs; BMD measurements prior to the initiation of TPT were unavailable. An IgG lambda MGUS had been identified prior to treatment, with a baseline monoclonal peak of 17.5 g/L. The serum FLC ratio was not available, precluding full Mayo Clinic risk stratification, although at least one risk factor was present, suggesting at minimum an intermediate-risk profile. No myelogram was performed at diagnosis.

TPT (Forsteo®) was initiated in July 2012 and administered for 18 months, after which treatment was transitioned to denosumab. No new fractures occurred during follow-up. Post-treatment T-scores indicated persistent densitometric osteoporosis: –1.5 at the lumbar spine, –3.1 at the femoral neck, and –2.3 at the total hip.

Disease progression was marked by the diagnosis of MM in July 2019, following the onset of clinical deterioration and identification of a focal lesion at L1 on spinal MRI. This was preceded by the appearance of Bence Jones proteinuria in 2014 and a gradual increase in the monoclonal peak, reaching 24.7 g/L at the time of diagnosis. A myelogram revealed 35% plasma cell infiltration. The time from the initiation of TPT to the diagnosis of MM was 84 months (7 years). The patient passed away in August 2022.

3.2.2 Case of progression to Waldenström macroglobulinemia

The second case involved a 78-year-old patient at the time of TPT initiation, with a CCI of 5. Comorbidities included obesity, high blood pressure, obstructive sleep apnea syndrome, and systemic lupus erythematosus. She was a non-smoker and abstained from alcohol. The patient was being followed for osteoporosis complicated by two VFs and a femoral neck fracture. BMD values were not available before or after treatment, as the results were deemed uninterpretable in the medical correspondence. Contributing factors to osteoporosis included prolonged corticosteroid use (lupus-related), hormone therapy, and chronic PPIs use.

An IgM-type MGUS with a non-quantifiable monoclonal peak, normal FLC ratio, and a Mayo Clinic risk score of one factor (intermediate risk) had been identified prior to TPT initiation and monitored through hematological follow-up. TPT (Forsteo®) was started in July 2020 and continued for 24 months, followed by a single infusion of zoledronic acid (Aclasta®). No new fractures were reported during treatment.

In February 2022, the patient progressed to Waldenström's macroglobulinemia, presenting with clinical deterioration and aregenerative anemia. The monoclonal peak had increased to 5.7 g/L, and bone marrow examination revealed 20% infiltration by lymphoplasmacytic cells. The interval between the start of TPT and diagnosis was 21 months. The patient died in July 2024. The **Table 3** resumes the main characteristics of the two patients who presented a malignant transformation.

Table 3 – Main characteristics of patients with malignant transformation

Characteristics	Case 1: Multiple Myeloma	Case 2: Waldenström's Macroglobulinemia
Age at TPT initiation	78 years	78 years
Sex	Female	Female
Charlson Comorbidity Index (CCI)	4	5
Relevant medical history	Systemic sarcoidosis, multiple VF	Obesity, hypertension, OSAS, SLE, VF + hip fracture
Alcohol/Tobacco use	None	None
Type of MGUS	IgG lambda	IgM
Baseline monoclonal peak (g/L)	17.5	Not quantifiable
Light chain ratio	Not available	Normal
Mayo Clinic risk category	At least intermediate risk	Intermediate risk (1 factor)
Bone marrow biopsy at MGUS diagnosis	Not performed	Not performed
TPT type and duration	Forsteo®, 18 months	Forsteo®, 24 months
Subsequent anti-osteoporotic treatment	Denosumab	Zoledronic acid (Aclasta®)
Fractures during follow-up	None	None
BMD (T-score)	LS: -1.5, FN: -3.1, TH: -2.3	Not interpretable
Signs of progression	L1 focal lesion, Bence Jones proteinuria (2014)	General decline, aregenerative anemia
Final monoclonal peak (g/L)	24.7	5.7
Bone marrow infiltration at progression	35%	20%
Time to progression (months)	84	21
Hematologic malignancy	Multiple myeloma	Waldenström's macroglobulinemia

Abbreviations: BMD= bone mineral density; CCI= Charlson comorbidity index; FN= femoral neck; LS= lumbar spine; MGUS= monoclonal gammopathy of unknown signification; OSAS= obstructive sleep apnea syndrome; SLE= systemic lupus erythematosus; TH= total hip; TPT= teriparatide; VF= vertebral fracture.

3.3 Fracture incidence and DMO variation

3.3.1 DMO Variation

After TPT treatment, lumbar spine BMD was measured in 14 patients (48.3%), with a mean value of 1.00 g/cm² and a mean T-score of -0.593 SD. Femoral neck BMD was assessed in 16 patients (55.2%), yielding a mean of 0.637 g/cm² and a mean T-score of -2.01 SD. Total hip BMD was available for 13 patients (44.8%), with a mean value of 0.748 g/cm² and a mean T-score of -1.76 SD. Additionally, one patient had a post-TPT wrist BMD of 0.432 g/cm² with a corresponding T-score of -5.6 SD.

A statistically significant improvement in lumbar spine BMD was observed following TPT therapy, with a mean increase of 0.067 g/cm² (95% CI [0.013–0.12]; $p = 0.028$). Similarly, the lumbar spine T-score showed a significant mean gain of 0.66 SD (95% CI [0.24–1.09]; $p = 0.012$). No statistically significant changes were observed at other skeletal sites (femoral neck, total hip, or wrist) for either BMD or T-score.

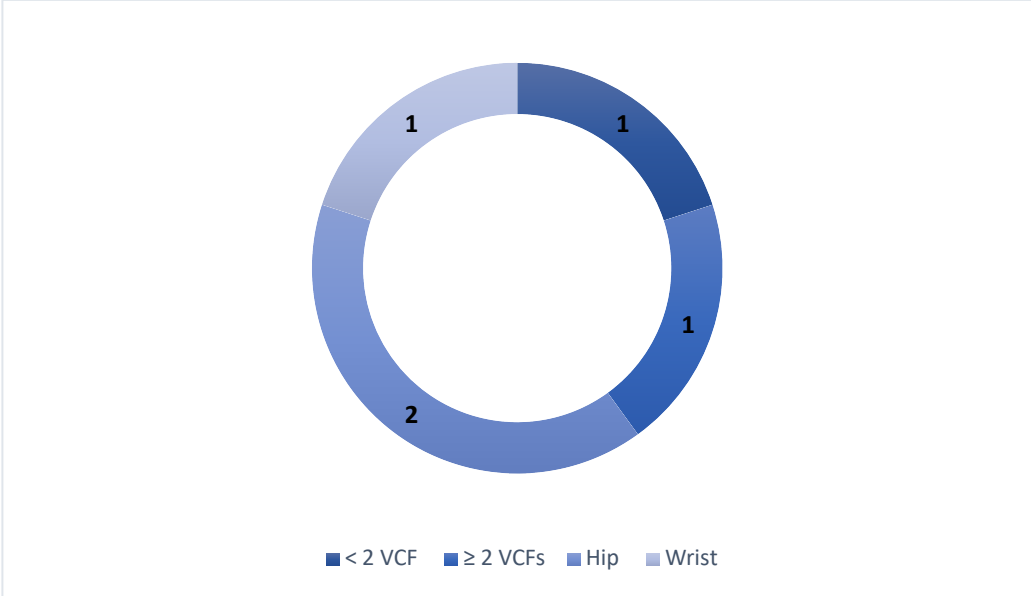
3.3.2 Fracture incidence

Among the 29 patients treated with TPT, 4 (13.8%) experienced at least one new fracture event during or after treatment, all confirmed by imaging. These included one hip fracture, one case of multiple VF, one isolated VF, and one wrist fracture followed by a subsequent hip fracture (**Figure 5**).

The potential variation in fracture occurrence according to MGUS severity (Mayo Clinic classification) was analyzed, with no statistically significant difference was found although interpretation is limited by the small sample size, particularly in the high-risk subgroup. No significant association was observed between the occurrence of new fractures and the Charlson Comorbidity Index. A logistic regression model evaluating

the relationship between TPT treatment duration and fracture risk showed no significant association.

Figure 5: Sites of incident fractures in patients treated with teriparatide

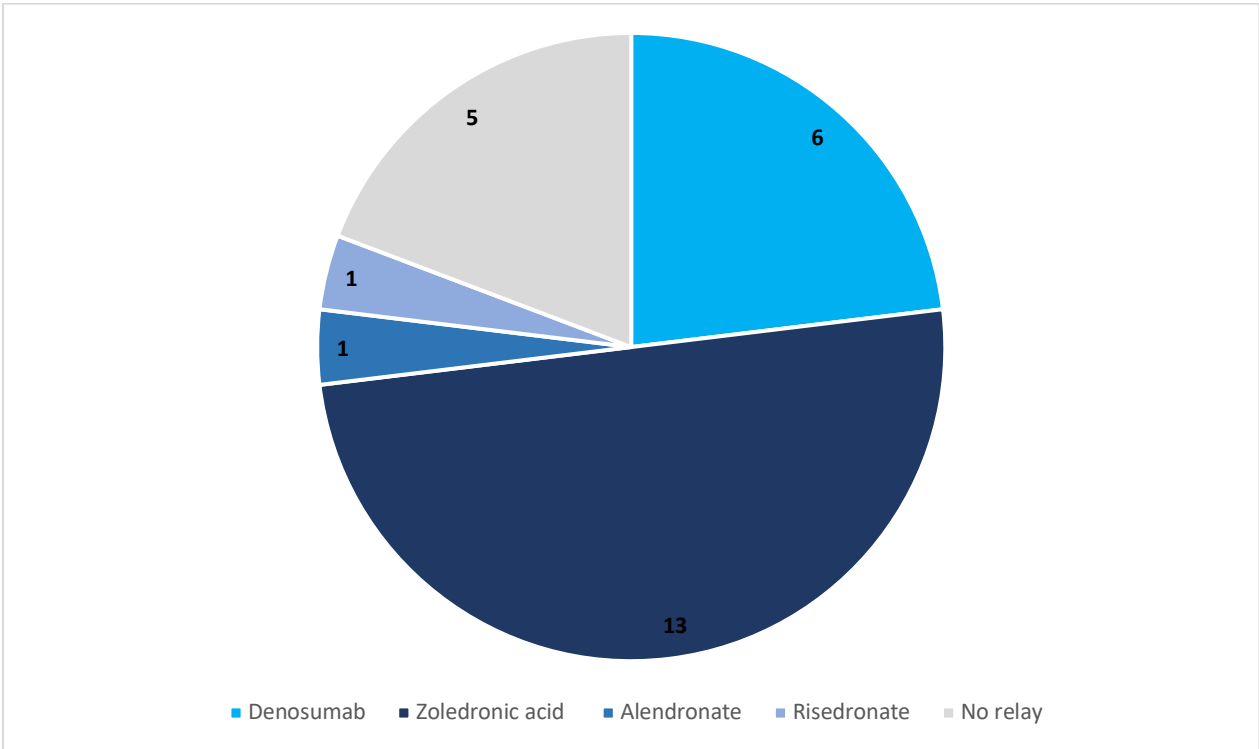


3.4 Therapeutic sequence and side effects

Treatment was prematurely discontinued in 5 of the 29 patients (17.2%). Among the cohort, TPT was administered for exactly 18 months in 18 patients (62.1%) and for more than 18 months in 4 patients (13.8%). No patient received TPT beyond the recommended 24-month limit. The mean treatment duration across the cohort was 16.7 months. The causes of premature discontinuation included death (3), musculoskeletal pain (1) and gastrointestinal symptoms with headache (1).

Data on subsequent anti-osteoporotic therapy following TPT were missing for 3 patients. Among the 26 patients with available follow-up, 21 (80.8%) transitioned to antiresorptive therapy. Denosumab was prescribed in 6 cases (28.6%), and bisphosphonates in 15 cases (71.4%). The bisphosphonates included zoledronic acid (n= 12; 57.1% Aclasta® and n= 1; 4.8% Zometa®), risedronate (n= 1; 4.8%), alendronate (n = 1; 4.8%) (**Figure 6**).

Figure 6: Therapeutic sequence after teriparatide treatment



4. Discussion

Our study included 29 patients affected with MGUS and treated with TPT for osteoporosis. MGUS was IgG-type in 55.2% and IgM-type in 41.4% of cases. Among the 29 patients, two presented a malignant transformation of the MGUS condition: one multiple myeloma and one Waldenström's macroglobulinemia, which corresponded to a 6.9% rate of progression. Both patients had intermediate-risk MGUS at TPT initiation. TPT was generally well tolerated; only 17.2% discontinued treatment prematurely.

Regarding demographic data in our study, the proportion of women (69%) aligns with the typical postmenopausal demographic of osteoporosis. The mean age was 72.6 ±12.6 years, consistent with the age group at highest fracture risk and comparable to MGUS cohorts, such as that of Kyle *et al.*, which shows that the prevalence of MGUS increases with age, suggesting that the mean age of affected patients is around 70 (21,463 individuals from Minnesota in the United States underwent SPE, identifying 694 cases of MGUS) [150]. The median CCI was 5, with 89.7% of patients presenting severe comorbidities (CCI > 2), highlighting a multimorbid population. High blood pressure (55.2%) and dyslipidemia (41.4%) were the most common comorbidities, followed by chronic respiratory disease (27.6%), diabetes mellitus (17.2%), and prior solid cancers (6.9%). This patient's profile reflects findings from large MGUS cohorts and mirrors the results of Epstein *et al.*, where hypertension and dyslipidemia were also the most frequent comorbidities (429 patients diagnosed with MGUS were included from a U.S. healthcare system) [168].

Regarding the characteristics of the MGUS, most patients presented with an IgG isotype, consistent with epidemiological data indicating that IgG MGUS accounts for 60 to 70% of cases [156]. The mean M-protein level was relatively low (6.78 g/L;

median 4.7 g/L), aligning with thresholds associated with lower progression risk. Among the 17 patients with available data, 41% had an abnormal FLC ratio, a proportion comparable to that reported by Rajkumar *et al.*, where approximately one-third of MGUS patients showed altered FLC values [157]. However, missing data such as FLC measurement or bone marrow evaluation—limited Mayo Clinic risk classification in our study. Only 17 patients could be classified, most falling into low- or intermediate-risk categories. MGUS was in almost half of the cases identified during rheumatology-led osteoporosis workups, emphasizing the role of these evaluations in uncovering latent hematologic conditions. This link is all the more relevant given that osteoporosis was diagnosed in around one in four patients at the time of MGUS diagnosis in the study by Bouvard *et al.* [169], fully justifying the inclusion of a hematological evaluation in the assessment of osteoporosis. Despite this, in our study, only 38% of patients had dedicated hematology follow-up, suggesting variability in clinical practice and possible underestimation of progression risk. This heterogeneity in MGUS profiles and follow-up patterns highlights the challenges of managing such cases in the context of TPT therapy, and underscores the need for standardized hematological assessment and monitoring.

When considering the hematologic evolution during follow-up, a significant increase in monoclonal peak was observed, measured after treatment at 2.83 g/L. Two patients (6.9%) progressed to hematologic malignancies, one developed symptomatic multiple myeloma 7 years after the initiation of teriparatide (TPT), after 18 months of therapy. The other progressed to symptomatic Waldenström's disease 21 months after starting TPT, following a 24-month treatment course. The progression rate (6,9%) in our cohort, even though it appears markedly higher than the annual risk reported in large MGUS cohorts (0.5–1% per year), needs to be interpreted with cautions due to the small

number of incident cases, the small size of the cohort, variable follow-up durations, the delay of occurrence after TPT introduction and the absence of a control group [156,157]. Importantly, no progression was observed in the remaining 93% of patients, which is overall reassuring regarding the hematologic safety of TPT in this setting. The two patients who progressed had at least intermediate-risk MGUS, suggesting that their evolution may reflect natural disease progression rather than a treatment-related effect. Compared with the two published case reports of myeloma progression with TPT [163,164], our patients who presented a malignant progression were older (mean age 78 vs. 58), had more severe comorbidities, and a longer delay between TPT initiation and malignancy onset (mean 52.5 vs. 23 months). These distinctions might argue against a direct relationship and underscore the multifactorial nature of MGUS progression.

Regarding MGUS as a risk factor for fragility-related osteopathy, Kristinsson *et al.*, reported in a large Swedish cohort of 5,326 MGUS patients a significantly increased fracture risk, particularly for axial skeleton sites, with a 10-year hazard ratio of 2.37 for vertebral and pelvic fractures [170]. Notably, this risk was independent of the baseline monoclonal peak, suggesting intrinsic bone involvement linked to the clonal disorder itself. In our cohort, no significant association was found between fracture occurrence with TPT and initial MGUS severity, though this finding is limited by the small number of high-risk MGUS patients.

Regarding the osteoporotic outcomes in this population, the densitometric data with TPT revealed a slightly lower densitometric gain of spinal BMD when comparing with pivotal studies that reported a 9 to 13% lumbar spine BMD gain after 19 months of TPT ([129,132]). Indeed, in our study, lumbar BMD increased by 6.7% and T-score by +0.66

SD. No significant changes were observed at the hip or wrist, reflecting TPT's preferential action on trabecular bone. The discrepancy may reflect the advanced age, high comorbidity burden, and MGUS status of our cohort. Fracture outcomes remain more difficult to interpret and compare with existing data. Despite improved BMD, 13.8% of patients presented new fractures during or after treatment. However, further studies with larger cohorts and longer follow-up are needed to clarify its impact on fracture prevention in this high-risk group.

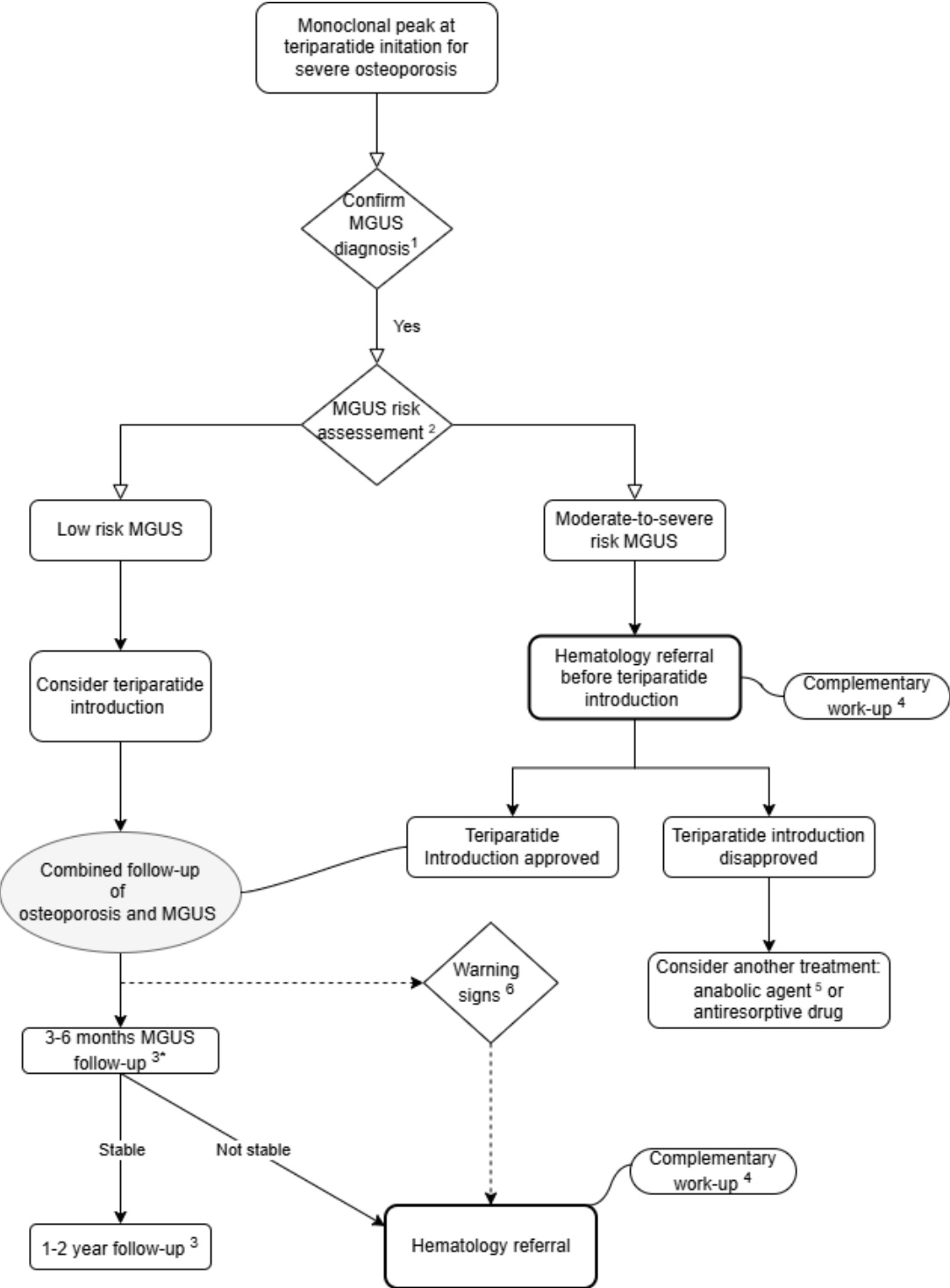
Regarding global tolerability of TPT, the average treatment duration was 16.7 months, with 62.1% of patients completing the full 18-month course, in accordance with guidelines. Premature discontinuation occurred in 17.2% of cases, mostly due to death (3 cases), reflecting the population's high comorbidity burden or adverse events (pain, headache, vomiting), consistent with known side effects [141]. Following TPT, 80.8% of patients transitioned to antiresorptive therapy, as recommended to maintain anabolic gains. Bisphosphonates—mainly zoledronic acid—were used in 71.4%, while 28.6% received denosumab, reflecting current national and international guidelines that support either option depending on patient-specific factors [68].

After considering these aspects, we therefore recommend a collaboration between hematologists and rheumatologists when considering TPT use in patients affected with MGUS. Hematologist also lack information on the potential risk associated with TPT, thus the need to better apprehend this comorbidity. The elaboration of a consensual strategical approach would be needed in order to better manage these patients and not systematically contra-indicated TPT. A proposal of clinical decision-making pathway for patients with a monoclonal peak discovered or known at the initiation of TPT therapy for severe osteoporosis is presented in the **Figure 7**. After confirming the

diagnosis of MGUS, a risk assessment should be systematically performed. Patients at low-risk may proceed with TPT under combined osteoporosis/MGUS follow-up (at 6 months then every 1-2 years). Patients at moderate-to-severe risk require hematology referral and complementary work-up before TPT can be approved. If approved, follow-up is conducted at 3 months and then every 1–2 years if stable. Warning signs or hematologic progression at any point require a hematology referral. Alternative treatments should be discussed if TPT use is not approved.

This study has several limitations, primarily related to its retrospective and observational design. The most significant challenge was missing data, particularly regarding bone mineral density (BMD) and MGUS risk stratification. Although the study was multicentric in design, nearly all patients (28 out of 29) were recruited from Lille University Hospital, potentially introducing a center effect—albeit with the advantage of standardized data collection. The small sample size limits the statistical power and generalizability of the findings. Additionally, the absence of a control group precluded direct comparison of malignant transformation rates between TPT-exposed and unexposed patients. Heterogeneity in treatment duration and follow-up intervals further constrained interpretation. Finally, given the rarity of hematologic progression and the study design, no causal relationship between teriparatide and malignant transformation can be established. Nonetheless, to our knowledge, this is the largest real-world cohort evaluating MGUS patients treated with TPT. By examining both osteoporosis and MGUS outcomes, this study provides clinically relevant insights for both hematologists and rheumatologists.

Figure 7: Proposition of MGUS management at teriparatide introduction.



Abbreviations: MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance.
¹ International Myeloma Working Group (IMWG) criteria (IMWG 2003, Kyle R et al. 2010).
² Mayo Clinic classification criteria (Rajkumar et al. 2005)
³ Biologic work-up: Complete blood count, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate, serum albumin, corrected calcium, Urinalysis ± protein/creatinine ratio, serum immunoglobulin quantification (IgG/IgA/IgM), serum protein electrophoresis (SPE), free light chain ratio (kappa/lambda)
⁴ Complementary work-up: biology=lactate dehydrogenase (LDH), beta-2 microglobulin, N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP), urinary albumin-to-creatinine ratio (RAC).
 Imaging = in the case of an IgM peak, a cervico-pelvic CT scan; in the case of a non-IgM peak, either a low-dose whole-body CT scan, a whole-body MRI, or a PET scan. A bone marrow biopsy is also performed
⁵ Abaloparatide, romosozumab if no contra-indication and drug available (depending on country). If not, consider antiresorptive therapy.
⁶ Warning signs: anemia, kidney failure, bone pain, hypercalcemia, recurrent bacterial infections...
 * 6-month follow-up preferred in case of low-risk MGUS, 3-month in case of medium-risk MGUS.

5. Conclusion

This real-world study of patients with MGUS treated with teriparatide for severe osteoporosis reported two cases of progression to hematologic malignancy: one symptomatic multiple myeloma and one Waldenström's macroglobulinemia. Given the time to onset of the myeloma after treatment initiation, the imputability of teriparatide in this transformation appears unlikely. Prospective multicenter studies, along with analyses from healthcare databases, are needed to confirm these findings and further refine the safety profile of teriparatide in this population. Pending specific guidelines, and considering the high prevalence of both osteoporosis and MGUS in older patients, teriparatide remains a therapeutic option in carefully selected patients, particularly those at low risk of transformation, with coordinated rheumatologic and hematologic follow-up.

III. DISCUSSION GÉNÉRALE

Notre étude a inclus 29 patients atteints de MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) traités par tériparatide (TPT) pour une ostéoporose. Le MGUS était de type IgG dans 55,2 % des cas et de type IgM dans 41,4 %. Parmi les 29 patients, deux ont présenté une transformation maligne : un cas de myélome multiple et un cas de macroglobulinémie de Waldenström, soit un taux de progression de 6,9 %. Ces deux patients avaient un MGUS à risque intermédiaire au moment de l'initiation du TPT. Le traitement par TPT a globalement été bien toléré ; seuls 17,2 % des patients ont interrompu prématurément le traitement.

Sur le plan démographique, la majorité des patients étaient des femmes (69%), ce qui est cohérent avec l'épidémiologie classique de l'ostéoporose, pathologie largement prédominante chez les femmes post-ménopausées. L'âge moyen était de $72,6 \pm 12,6$ ans, en cohérence avec le groupe d'âge le plus à risque de fracture, comparable à celui observé dans les cohortes MGUS telles que celle de Kyle et *al.* qui montre que la prévalence de la MGUS augmente avec l'âge, suggérant un âge moyen d'environ 70 ans chez les patients concernés (21 463 individus du Minnesota [États-Unis] ont bénéficié d'une EPS, permettant d'identifier 694 cas de MGUS) [150]. Le score de Charlson médian était de 5, avec 89,7 % des patients présentant des comorbidités sévères (CCI > 2), témoignant d'une population comorbide. Parmi les affections les plus fréquemment rapportées figuraient l'hypertension artérielle (55,2%), la dyslipidémie (41,4%), les pathologies respiratoires chroniques (27,6%), le diabète (17,2%) et les antécédents de néoplasie solide (6,9%). Ce profil clinique rejoint les observations des grandes cohortes de patients atteints de MGUS, notamment celle d'Epstein et *al.* où l'hypertension artérielle et la dyslipidémie figuraient également

parmi les comorbidités les plus fréquentes (429 patients diagnostiqués avec une MGUS, issus d'un système de santé américain) [168].

Concernant les caractéristiques de la MGUS, la majorité des patients présentaient un pic monoclonal de type IgG, ce qui concorde avec les données épidémiologiques montrant que ce sous-type représente 60 à 70 % des cas [156]. La valeur du pic monoclonal moyenne était relativement faible (moyenne 6,78 g/L ; médiane 4,7 g/L), compatible avec un faible risque évolutif. Le ratio kappa/lambda, disponible chez 17 patients, était altéré dans 41%, proportion cohérente avec les données rapportées dans les grandes cohortes comme celle de Rajkumar et *al.* où environ 33% des patients atteints de MGUS présentaient un ratio CLL anormal [157]. Cependant, la présence d'un certain nombre de données manquantes, notamment concernant le dosage des CLL ou la biopsie médullaire, a limité la classification de la MGUS selon les critères de la Mayo Clinic. Seuls 17 patients ont pu être stratifiés, majoritairement en catégorie de risque faible ou intermédiaire. La MGUS a souvent été découverte dans près de la moitié des cas dans le cadre d'un bilan ostéoporotique conduit en rhumatologie, soulignant le rôle clé de cette spécialité dans l'identification de pathologies hématologiques latentes [66]. Ce lien est d'autant plus pertinent qu'une ostéoporose est diagnostiquée chez environ un patient sur quatre au moment du diagnostic de MGUS dans l'étude de Bouvard et *al.* [169] justifiant pleinement l'intégration d'une évaluation hématologique dans le bilan des ostéoporoses. Toutefois, au sein de notre étude, seulement 38 % des patients ont bénéficié d'un suivi hématologique dédié, traduisant une hétérogénéité des pratiques cliniques et un risque potentiel de sous-estimation évolutive. Cette hétérogénéité des profils MGUS

et des modalités de suivi illustre les défis de prise en charge dans le cadre du TPT, et souligne la nécessité d'un encadrement hématologique stratifié.

Au cours du suivi, une augmentation significative du pic monoclonal a été observée après traitement, avec une élévation moyenne de 2,83 g/L. Deux MGUS (6,9 % de la population) ont évolué vers une hémopathie maligne : un myélome multiple symptomatique, 7 ans après l'introduction du TPT (24 mois de traitement) et une maladie de Waldenström, 21 mois après l'introduction du traitement (18 mois de traitement). Le taux de progression (6,9 %) observé dans notre cohorte, bien qu'il semble nettement supérieur au risque annuel rapporté dans les grandes cohortes de MGUS (0,5–1 % par an), doit être interprété avec prudence en raison du faible nombre de cas incidents, de la taille réduite de la cohorte, de la variabilité des durées de suivi, du délai d'apparition après l'introduction du TPT, ainsi que de l'absence de groupe témoin [156,157]. Aucun autre patient (93 %) n'a évolué vers une hémopathie, ce qui reste rassurant concernant la tolérance hématologique du TPT. Néanmoins, les deux patients ayant évolué présentaient des profils de MGUS à risque au moins intermédiaire, suggérant que la progression pourrait davantage refléter l'histoire naturelle de la maladie que l'effet du TPT lui-même. Comparés aux deux case reports publiés de progression sous TPT, nos patients étaient plus âgés (78 vs. 58 ans), présentaient plus de comorbidités et un délai plus long entre le traitement par TPT et l'apparition de l'hémopathie (52,5 vs. 23 mois). Ces différences ne plaident pas en faveur d'un lien direct de causalité.

Au sujet de la MGUS comme facteur de risque d'ostéopathie fragilisante, les données de notre étude s'inscrivent dans la continuité de celles rapportées dans la littérature, notamment celles de Kristinsson et *al.* [170], qui, à partir d'une vaste cohorte

populationnelle suédoise comprenant 5326 patients, ont mis en évidence une augmentation significative du risque de fractures chez les sujets atteints de MGUS. Cette étude a mis en évidence un hazard ratio (HR) à 10 ans de 2,37 pour les FV et pelviennes, indépendamment du taux de protéine monoclonale. Dans notre étude, aucune association significative n'a été retrouvée entre la survenue de fractures sous TPT et la sévérité initiale du MGUS, mais ce résultat est limité par le faible nombre de cas, principalement dans le sous-groupe à haut risque.

Concernant l'efficacité osseuse du TPT, les gains densitométriques dans notre cohorte sont légèrement inférieurs à ceux des études pivot [129,132], qui rapportent un gain de 9 à 13 % de densité osseuse lombaire après 19 mois de traitement. Dans notre étude, le gain densitométrique au rachis lombaire était de 6,7 %, significatif, avec une amélioration de +0,66 DS du T-score. Aucun changement significatif n'a été observé au niveau de la hanche, ce qui est cohérent avec l'effet préférentiel du TPT sur l'os trabéculaire. Cette différence d'efficacité dans notre cohorte de patients pourrait s'expliquer par l'âge avancé, les comorbidités sévères dont la MGUS. Les données fracturaires sont plus difficiles à interpréter : 13,8 % des patients ont présenté une nouvelle fracture au cours ou après le traitement par TPT malgré l'amélioration de la DMO. À titre de comparaison, l'étude de Neer et *al.* [129] a montré une réduction de 65% du risque de FV sous TPT chez des patientes ostéoporotiques, tandis que l'étude ACTIVE Trial (2016) de Miller et *al.* [94] comparant abaloparatide contre placebo et contre tériparatide suggère une réduction des FV de 56% sous TPT. La divergence observée pourrait s'expliquer par les caractéristiques spécifiques de notre population, notamment un profil de comorbidités plus marqué, un âge moyen élevé, ainsi que la présence d'une gammopathie monoclonale. Dans l'ensemble, ces résultats confirment

un effet favorable du TPT sur le compartiment trabéculaire vertébral, y compris chez des patients présentant une MGUS. Ils justifient néanmoins la nécessité d'études complémentaires avec un suivi densitométrique plus systématique et prolongé pour mieux cerner l'impact du traitement dans cette population spécifique.

La tolérance globale du TPT a été bonne : 62,1 % ont complété les 18 mois recommandés. L'arrêt prématuré, survenu dans 17,2 % des cas, était surtout lié à des décès (3 cas) ou à des effets secondaires connus (douleurs, céphalées, vomissements) [141]. Concernant la stratégie de relais thérapeutique après TPT, 80,8% des patients ont bénéficié d'une transition vers un traitement antiostéoclastique, conformément aux données de la littérature qui soulignent l'importance de consolider le bénéfice osseux post-anabolique [171]. Le dénosumab a été choisi chez 28,6% des patients, tandis que les bisphosphonates, notamment l'acide zolédronique (Aclasta®), représentaient la majorité des relais (71,4%). Ces choix thérapeutiques s'alignent avec les recommandations françaises et internationales [68], qui placent le dénosumab ou les bisphosphonates comme option de choix après TPT chez les patients à haut risque fracturaire [134,139], la séquence thérapeutique optimale dépendant du profil du patient et des agents utilisés.

Compte tenu de ces éléments, une collaboration entre hématologues et rhumatologues semble indispensable lors de l'initiation du TPT chez les patients MGUS. Les hématologues manquent souvent d'informations sur le risque potentiel associé au TPT, soulignant la nécessité de mieux appréhender cette comorbidité dans les deux spécialités. Une stratégie consensuelle serait souhaitable pour ne pas contre-indiquer systématiquement le TPT parmi les patients éligibles et atteints de MGUS.

Une proposition d'algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients chez qui un pic monoclonal est découvert ou connu au moment de l'introduction du traitement par tériparatide (TPT) pour une ostéoporose sévère est présentée en Figure 7 de l'article scientifique.

Après confirmation du diagnostic de MGUS, une évaluation du risque doit être systématiquement réalisée. Les patients à faible risque peuvent débuter le traitement par TPT avec un suivi combiné de l'ostéoporose et du MGUS (à 6 mois, puis tous les 1 à 2 ans). Les patients à risque modéré à élevé nécessitent une évaluation complémentaire et une consultation en hématologie avant toute initiation de TPT. Si l'introduction du TPT est approuvée, un suivi est réalisé à 3 mois, puis tous les 1 à 2 ans en cas de stabilité. L'apparition de signes d'alerte ou d'une progression hématologique à tout moment impose une orientation vers l'hématologue. Si l'introduction du TPT est refusée, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Notre étude présente plusieurs limites inhérentes à son caractère rétrospectif et observationnel. La proportion de données manquantes – notamment pour la DMO et la classification du risque MGUS – en est la principale. Bien qu'elle soit multicentrique, l'inclusion, majoritairement issue du CHU de Lille (28/29 patients) a induit un effet-centre. L'absence de groupe contrôle et l'hétérogénéité des durées de traitement et de suivi sont également des limites à souligner. Bien qu'étant la plus large cohorte à ce jour, le nombre de patients au sein de l'effectif reste faible et a impacté la puissance statistique des résultats. La rareté des progressions hématologiques et le design rétrospectif de l'étude ne permettent pas de conclure à une relation causale entre tériparatide et développement d'hémopathie maligne.

Néanmoins, cette étude présente des forces. Il s'agit, à notre connaissance, de la plus large cohorte en vie réelle évaluant le TPT chez des patients MGUS. Cette étude s'est attachée à évaluer les évènements hématologiques et osseux dans cette population, représentant des implications cliniques concrètes pour les hématologues et les rhumatologues.

Ces résultats appellent à la conduite d'études prospectives multicentriques, avec un suivi à plus long terme, afin de mieux définir la sécurité d'utilisation du tériparatide chez les patients porteurs de gammopathie monoclonale. À terme, cela pourrait permettre d'élargir les indications thérapeutiques de ce traitement anabolique à des populations actuellement exclues par précaution, malgré leur profil ostéoporotique sévère.

IV. CONCLUSION

Cette étude en vie réelle de patients atteints de MGUS et traités par tériparatide pour une ostéoporose sévère a rapporté deux cas de progression vers une hémopathie maligne : un myélome multiple symptomatique et une macroglobulinémie de Waldenström. Compte tenu du délai de survenue du cas de myélome après l'instauration du traitement, l'imputabilité du tériparatide dans la transformation apparaît peu probable. Des études prospectives multicentriques ainsi que des analyses issues des bases de données de santé sont nécessaires pour confirmer ces résultats de tolérance et affiner le profil de sécurité du tériparatide dans cette population. Dans l'attente de recommandations spécifiques, compte tenu de la forte prévalence de l'ostéoporose et de la MGUS chez les sujets âgés, le traitement par TPT est une option thérapeutique chez des patients sélectionnés, en particulier à faible risque de transformation, avec un suivi conjoint rhumatologique et hématologique rigoureux adapté.

V. REFERENCES

- 1 Center JR, Nguyen TV, Schneider D, *et al.* Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet Lond Engl.* 1999;353:878–82. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09075-8
- 2 Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet Lond Engl.* 2011;377:1276–87. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5
- 3 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785–95. doi: 10.1001/jama.285.6.785
- 4 Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1994;4:368–81. doi: 10.1007/BF01622200
- 5 Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA.* 2002;288:1889–97. doi: 10.1001/jama.288.15.1889
- 6 Camacho PM, Petak SM, Binkley N, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26:1–46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL
- 7 Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, *et al.* Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2014;25:2359–81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
- 8 Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, *et al.* The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1994;9:1137–41. doi: 10.1002/jbmr.5650090802
- 9 Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet Lond Engl.* 2002;359:1929–36. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08761-5
- 10 Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, *et al.* FRAX and fracture prediction without bone mineral density. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2015;18 Suppl 2:2–9. doi: 10.3109/13697137.2015.1092342
- 11 LeBlanc ES, Hillier TA, Pedula KL, *et al.* Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women. *Arch Intern Med.* 2011;171:1831–7. doi: 10.1001/archinternmed.2011.447
- 12 Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, *et al.* Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2013;24:1689–96. doi: 10.1007/s00198-012-2225-1

- 13 Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, *et al.* Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301:513–21. doi: 10.1001/jama.2009.50
- 14 Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, *et al.* Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009;20:1633–50. doi: 10.1007/s00198-009-0920-3
- 15 Ostéopathies fragilisantes. <https://www.lecofer.org/item-cours-1-7-0.php> (accessed 22 April 2025)
- 16 Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:480–92. doi: 10.1038/nrrheum.2012.93
- 17 Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, *et al.* Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev*. 2022;43:240–313. doi: 10.1210/endrev/bnab028
- 18 Cormier C, Koumakis E. Os et hyperparathyroïdie primaire. *Rev Rhum*. 2021;88:110–9. doi: 10.1016/j.rhum.2020.10.534
- 19 Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, *et al.* Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5920–6. doi: 10.1210/jc.2003-031719
- 20 Buttgerit F, Palmowski A, Bond M, *et al.* Osteoporosis and fracture risk are multifactorial in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20:417–31. doi: 10.1038/s41584-024-01120-w
- 21 van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, *et al.* Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3104–12. doi: 10.1002/art.22117
- 22 Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol WJG*. 2008;14:498–505. doi: 10.3748/wjg.14.498
- 23 Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, *et al.* Bones and Crohn's: risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:220–8. doi: 10.1097/00054725-200405000-00007
- 24 Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, *et al.* The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2000;133:795–9. doi: 10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00012
- 25 Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, *et al.* Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359–81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
- 26 Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:177–89, x. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.005

- 27 Lyngstad-Brechan MA, Taubøll E, Nakken KO, *et al.* Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68:759–66. doi: 10.1080/00365510802233442
- 28 Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, *et al.* Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology.* 2004;62:2051–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000125185.74276.d2
- 29 Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, *et al.* Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 2007;167:188–94. doi: 10.1001/archinte.167.2.188
- 30 Liu B, Anderson G, Mittmann N, *et al.* Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet Lond Engl.* 1998;351:1303–7. doi: 10.1016/s0140-6736(97)09528-7
- 31 Philippoteaux C, Paccou J, Chazard E, *et al.* Proton pump inhibitors, bone and phosphocalcic metabolism. *Joint Bone Spine.* 2024;91:105714. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105714
- 32 Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, *et al.* Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2012;23:2567–76. doi: 10.1007/s00198-011-1870-0
- 33 Rizzoli R, Body J-J, Brandi M-L, *et al.* Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2013;24:2929–53. doi: 10.1007/s00198-013-2530-3
- 34 Bienz M, Saad F. Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review. *BoneKEy Rep.* 2015;4:716. doi: 10.1038/bonekey.2015.85
- 35 Fragility fractures. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/fragility-fractures> (accessed 26 April 2025)
- 36 Harvey NCW, McCloskey EV, Mitchell PJ, *et al.* Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2017;28:1507–29. doi: 10.1007/s00198-016-3894-y
- 37 Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, *et al.* Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:208–19. doi: 10.1038/nrendo.2016.153
- 38 Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, *et al.* Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34:209–18. doi: 10.1183/09031936.50130408
- 39 Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33:1165–85. doi: 10.1183/09031936.00128008

- 40 Nuti R, Siviero P, Maggi S, *et al.* Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009;20:989–98. doi: 10.1007/s00198-008-0770-4
- 41 Elliott MJ, James MT, Quinn RR, *et al.* Estimated GFR and fracture risk: a population-based study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013;8:1367–76. doi: 10.2215/CJN.09130912
- 42 Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, *et al.* Prevalence of dementia and cognitive impairment among older adults with hip fractures. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:556–64. doi: 10.1016/j.jamda.2010.12.001
- 43 Fixed Risks | International Osteoporosis Foundation. <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/risk-factors/fixed-risks> (accessed 4 May 2025)
- 44 Modifiable risks | International Osteoporosis Foundation. <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/risk-factors/modifiable-risks> (accessed 4 May 2025)
- 45 Kanis JA, Johnell O, Oden A, *et al.* Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005;16:155–62. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3
- 46 Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*. 1997;315:841–6. doi: 10.1136/bmj.315.7112.841
- 47 Kanis JA, Johansson H, Johnell O, *et al.* Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005;16:737–42. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y
- 48 Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1998;13:1458–67. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.9.1458
- 49 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, *et al.* Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005;16:713–6. doi: 10.1007/s00198-005-1867-7
- 50 Falls prevention | International Osteoporosis Foundation. <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/fragility-fractures/falls-prevention> (accessed 4 May 2025)
- 51 Ferrari SL, Roux C, editors. *Pocket Reference to Osteoporosis*. Cham: Springer International Publishing 2019.
- 52 Kanis JA, Norton N, Harvey NC, *et al.* SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16:82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9

- 53 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, *et al.* A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;42:467–75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001
- 54 GBD 2019 Fracture Collaborators. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2:e580–92. doi: 10.1016/S2666-7568(21)00172-0
- 55 Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, *et al.* Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1992;7:1005–10. doi: 10.1002/jbmr.5650070902
- 56 Melton LJ, Atkinson EJ, O’Connor MK, *et al.* Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1998;13:1915–23. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.12.1915
- 57 Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, *et al.* Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15:59. doi: 10.1007/s11657-020-0706-y
- 58 Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, *et al.* Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1
- 59 Cortet B, Chauvin P, Feron J-M, *et al.* Fragility fractures in France: epidemiology, characteristics and quality of life (the EPIFRACT study). *Arch Osteoporos*. 2020;15:46. doi: 10.1007/s11657-019-0674-2
- 60 Cortet B, Roux C, Bendavid S, *et al.* Impact des recommandations du Groupe de recherche et d’information sur les ostéoporoses sur la prise en charge initiale de l’ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum*. 2020;87:391–6. doi: 10.1016/j.rhum.2020.05.002
- 61 Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, *et al.* Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014;29:1929–37. doi: 10.1002/jbmr.2202
- 62 Livernais F. Évaluation de la prise en charge de l’ostéoporose après une fracture chez les patients de plus de 50 ans, dans les suites d’une hospitalisation pour fracture au centre hospitalier d’Issoire.
- 63 Viprey M, Caillet P, Canat G, *et al.* Low Osteoporosis Treatment Initiation Rate in Women after Distal Forearm or Proximal Humerus Fracture: A Healthcare Database Nested Cohort Study. *PLoS ONE*. 2015;10:e0143842. doi: 10.1371/journal.pone.0143842
- 64 Thomas T, Tubach F, Bizouard G, *et al.* The Economic Burden of Severe Osteoporotic Fractures in the French Healthcare Database: The FRACTOS Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2022;37:1811–22. doi: 10.1002/jbmr.4720
- 65 Paccou J, Cortet B. Ostéoporoses : généralités, stratégie diagnostique. *EMC - Appar Locomoteur*. 2022;36:1–9. doi: 10.1016/S0246-0521(21)41574-3

- 66 Bouvard B, Briot K, Legrand E, *et al.* Recommandations françaises de la prise en charge et du traitement de l'ostéoporose masculine. *Rev Rhum.* 2021;88:173–82. doi: 10.1016/j.rhum.2021.02.024
- 68 Briot K, Roux C, Thomas T, *et al.* 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2018;85:519–30. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.009
- 69 Saito T, Sterbenz JM, Malay S, *et al.* Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2017;28:3289–300. doi: 10.1007/s00198-017-4175-0
- 70 Pickering M-E, Souberbielle J-C, Boutten A, *et al.* Daily or intermittent vitamin D supplementation in patients with or at risk of osteoporosis: Position statement from the GRIO. *Joint Bone Spine.* 2025;92:105858. doi: 10.1016/j.jbspin.2025.105858
- 71 Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2019;30:3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5
- 72 Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, *et al.* Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2006;12:6222s–30s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0843
- 73 Black DM, Reid IR, Boonen S, *et al.* The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012;27:243–54. doi: 10.1002/jbmr.1494
- 74 Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809–22. doi: 10.1056/NEJMoa067312
- 75 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, *et al.* Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077–82. doi: 10.1001/jama.280.24.2077
- 76 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, *et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet Lond Engl.* 1996;348:1535–41. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07088-2
- 77 Wells G, Cranney A, Peterson J, *et al.* Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004523. doi: 10.1002/14651858.CD004523.pub3
- 78 Harris ST, Watts NB, Genant HK, *et al.* Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal OsteoporosisA Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 1999;282:1344–52. doi: 10.1001/jama.282.14.1344

- 79 Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, *et al.* Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2004;19:1241–9. doi: 10.1359/JBMR.040325
- 80 Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, *et al.* Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2011;22:373–90. doi: 10.1007/s00198-010-1453-5
- 81 Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, *et al.* Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3609–17. doi: 10.1210/jcem.87.8.8750
- 82 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282:637–45. doi: 10.1001/jama.282.7.637
- 83 Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999;281:2189–97. doi: 10.1001/jama.281.23.2189
- 84 Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, *et al.* 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513–23. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9
- 85 Hans D, McDermott M, Huang S, *et al.* Long-term effect of denosumab on bone microarchitecture as assessed by tissue thickness-adjusted trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: results from FREEDOM and its open-label extension. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2023;34:1075–84. doi: 10.1007/s00198-023-06708-8
- 86 Cummings SR, Martin JS, McClung MR, *et al.* Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493
- 87 Brown JP, Prince RL, Deal C, *et al.* Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2009;24:153–61. doi: 10.1359/jbmr.0809010
- 88 FDA-drugs PROLIA. 2023.
- 89 Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, *et al.* Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33:190–8. doi: 10.1002/jbmr.3337

- 90 Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, *et al.* Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375:1532–43. doi: 10.1056/NEJMoa1607948
- 91 Saag KG, Petersen J, Brandi ML, *et al.* Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1417–27. doi: 10.1056/NEJMoa1708322
- 92 EVENITY (romosozumab). Haute Aut. Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243905/fr/evenity-romosozumab (accessed 28 April 2025)
- 93 Miller PD, Hattersley G, Lau E, *et al.* Bone mineral density response rates are greater in patients treated with abaloparatide compared with those treated with placebo or teriparatide: Results from the ACTIVE phase 3 trial. *Bone.* 2019;120:137–40. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.015
- 94 Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, *et al.* Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:722–33. doi: 10.1001/jama.2016.11136
- 95 ELADYNOS (abaloparatide) - Ostéoporose. Haute Aut. Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3574250/fr/eladynos-abaloparatide-osteoporose (accessed 28 April 2025)
- 96 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692
- 97 Biver E, Herrou J, Larid G, *et al.* Dietary recommendations in the prevention and treatment of osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2023;90:105521. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105521
- 98 Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, *et al.* [Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991;58:99–103.
- 99 Gill TM, Pahor M, Guralnik JM, *et al.* Effect of structured physical activity on prevention of serious fall injuries in adults aged 70-89: randomized clinical trial (LIFE Study). *BMJ.* 2016;352:i245. doi: 10.1136/bmj.i245
- 100 Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, *et al.* Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone.* 2002;30:836–41. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00739-1
- 101 El-Khoury F, Cassou B, Charles M-A, *et al.* The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;347:f6234. doi: 10.1136/bmj.f6234
- 102 Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, *et al.* Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;129:81–8. doi: 10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00002
- 103 Gallagher JC, Tella SH. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:155–70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008

- 104 LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, *et al.* The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33:2049–102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y
- 105 Briot K, Roux C, Thomas T, *et al.* Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* 2018;85:428–40. doi: 10.1016/j.rhum.2018.02.005
- 106 Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, *et al.* The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:743–53. doi: 10.2106/JBJS.I.00919
- 107 Qaseem A, Hicks LA, Etcheandia-Ikobaltzeta I, *et al.* Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023;176:224–38. doi: 10.7326/M22-1034
- 108 Bone biology | International Osteoporosis Foundation. <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/bone-biology> (accessed 28 April 2025)
- 109 Martin TJ, Sims NA. RANKL/OPG; Critical role in bone physiology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16:131–9. doi: 10.1007/s11154-014-9308-6
- 110 Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. New Horizons in Osteoporosis. *Lancet.* 2011;377:1276–87. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5
- 111 Bengana B. Actualités thérapeutiques dans l'ostéoporose. *Algerian J Med Health Res.* 2024;1:62–73. doi: 10.6084/m9.figshare.25112792.v1
- 112 Poole KES, van Bezooijen RL, Loveridge N, *et al.* Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2005;19:1842–4. doi: 10.1096/fj.05-4221fje
- 113 Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Le vieillissement osseux : les nouveaux acteurs de communication intercellulaire. *Médecine Longévité.* 2010;2:200–4. doi: 10.1016/j.mlong.2010.05.001
- 114 Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone. *Clin Pediatr Endocrinol Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol.* 2010;19:49–56. doi: 10.1297/cpe.19.49
- 115 Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of Anabolic Therapies for Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:905–16. doi: 10.1056/NEJMra067395
- 116 Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology.* 2007;148:2635–43. doi: 10.1210/en.2007-0270
- 117 Yuan Y, Guo M, Gu C, *et al.* The role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma (review). *Am J Transl Res.* 2021;13:9932–49.

- 118 Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie Thérapeutique*. 2011;7:118–38. doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.004
- 119 Dempster DW, Cosman F, Parisien M, *et al*. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*. 1993;14:690–709. doi: 10.1210/edrv-14-6-690
- 120 Bellido T, Ali AA, Gubrij I, *et al*. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*. 2005;146:4577–83. doi: 10.1210/en.2005-0239
- 121 Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, *et al*. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*. 1999;104:439–46. doi: 10.1172/JCI6610
- 122 Hodsman AB, Fraher LJ, Ostbye T, *et al*. An evaluation of several biochemical markers for bone formation and resorption in a protocol utilizing cyclical parathyroid hormone and calcitonin therapy for osteoporosis. *J Clin Invest*. 1993;91:1138–48. doi: 10.1172/JCI116273
- 123 Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, *et al*. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:620–8. doi: 10.1210/jcem.82.2.3762
- 124 Hock JM. Anabolic actions of PTH in the skeletons of animals. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2001;2:33–47.
- 125 Buxton EC, Yao W, Lane NE. Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34). *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3332–6. doi: 10.1210/jc.2003-032066
- 126 Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8:225–35. doi: 10.1177/1759720X16670154
- 127 Silva BC, Costa AG, Cusano NE, *et al*. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:801–10. doi: 10.3275/7925
- 128 Drake MT, Srinivasan B, Mödder UI, *et al*. Effects of Parathyroid Hormone Treatment on Circulating Sclerostin Levels in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5056–62. doi: 10.1210/jc.2010-0720
- 129 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al*. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434–41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904
- 130 Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, *et al*. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2019;120:1–8. doi: 10.1016/j.bone.2018.09.020

- 131 Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, *et al.* The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2003;18:9–17. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9
- 132 Saag KG, Shane E, Boonen S, *et al.* Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2028–39. doi: 10.1056/NEJMoa071408
- 133 HAS 2014 : comission de transparence sur le tériparatide.
- 134 Prince R, Sipos A, Hossain A, *et al.* Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2005;20:1507–13. doi: 10.1359/JBMR.050501
- 135 Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, *et al.* Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2129–34. doi: 10.1210/jcem.85.6.6614
- 136 Niimi R, Kono T, Nishihara A, *et al.* Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *JBMR Plus.* 2018;2:289–94. doi: 10.1002/jbm4.10054
- 137 Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, *et al.* The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2017;35:91–8. doi: 10.1007/s00774-015-0731-x
- 138 Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, *et al.* Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3785–93. doi: 10.1210/jc.2008-0353
- 139 Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, *et al.* Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;386:1147–55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5
- 140 Adami S, San Martin J, Muñoz-Torres M, *et al.* Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2008;19:87–94. doi: 10.1007/s00198-007-0485-y
- 141 Wen M-T, Li J-C, Lu B-W, *et al.* Indications and adverse events of teriparatide: based on FDA adverse event reporting system (FAERS). *Front Pharmacol.* 2024;15. doi: 10.3389/fphar.2024.1391356
- 142 Krege JH, Gilsenan AW, Komacko JL, *et al.* Teriparatide and Osteosarcoma Risk: History, Science, Elimination of Boxed Warning, and Other Label Updates. *JBMR Plus.* 2022;6:e10665. doi: 10.1002/jbm4.10665
- 143 Vahle JL, Sato M, Long GG, *et al.* Skeletal Changes in Rats Given Daily Subcutaneous Injections of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) for 2 Years and Relevance to Human Safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30:312–21. doi: 10.1080/01926230252929882

- 144 Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, *et al.* Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. *J Bone Miner Res.* 2021;36:244–51. doi: 10.1002/jbmr.4188
- 145 Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, *et al.* The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012;27:2429–37. doi: 10.1002/jbmr.1768
- 146 Krege JH, Gilsenan AW, Komacko JL, *et al.* Teriparatide and Osteosarcoma Risk: History, Science, Elimination of Boxed Warning, and Other Label Updates. *JBMR Plus.* 2022;6:e10665. doi: 10.1002/jbm4.10665
- 147 Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4514–21. doi: 10.1210/jc.2007-0646
- 148 Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, *et al.* Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest.* 1996;98:1544–9. doi: 10.1172/JCI118947
- 149 Aguzzi F, Bergami MR, Gasparro C, *et al.* Occurrence of monoclonal components in general practice: clinical implications. *Eur J Haematol.* 1992;48:192–5. doi: 10.1111/j.1600-0609.1992.tb01584.x
- 150 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, *et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354:1362–9. doi: 10.1056/NEJMoa054494
- 151 Kyle R, Durie B, Rajkumar S, *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010;24:1121–7. doi: 10.1038/leu.2010.60
- 152 Stern S, Chaudhuri S, Drayson M, *et al.* Investigation and management of the monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2023;202:734–44. doi: 10.1111/bjh.18866
- 153 Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- 154 International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749–57.
- 155 Liu Y, Parks AL. Diagnosis and Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *JAMA Intern Med.* 2025;185:450–6. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.8124
- 156 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346:564–9. doi: 10.1056/NEJMoa01133202

- 157 Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, *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. doi: 10.1182/blood-2005-03-1038
- 158 FRON J-B. Pic monoclonal et gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS ou GMSI). *RecoMédicales*. 2023. <https://recomedicales.fr/recommandations/gammopathie-monoclonale-mgus/> (accessed 3 May 2025)
- 159 Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood*. 2006;108:3992–6. doi: 10.1182/blood-2006-05-026112
- 160 Roux S. L'os du myélome multiple : physiopathologie. *Rev Rhum Monogr*. 2017;84:181–6. doi: 10.1016/j.monrhu.2016.09.004
- 161 Lu A, Pallero MA, Lei W, *et al.* Inhibition of Transforming Growth Factor- β Activation Diminishes Tumor Progression and Osteolytic Bone Disease in Mouse Models of Multiple Myeloma. *Am J Pathol*. 2016;186:678–90. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.003
- 162 Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011;17:1278–86. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1804
- 163 Forslund T, Koski A-M, Koistinen A, *et al.* Malignant Myeloma in a Patient after Treatment for Osteoporosis with Teriparatide; a Rare Coincidence. *Clin Med Case Rep*. 2008;1:CCRep.S1026. doi: 10.4137/CCRep.S1026
- 164 Koski A-M, Sikiö A, Forslund T. Teriparatide treatment complicated by malignant myeloma. *Case Rep*. 2010;2010:bcr0120102681. doi: 10.1136/bcr.01.2010.2681
- 165 Reagan MR, Liaw L, Rosen CJ, *et al.* Dynamic interplay between bone and multiple myeloma: Emerging roles of the osteoblast. *Bone*. 2015;75:161–9. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.021
- 166 Greenfield EM, Gornik SA, Horowitz MC, *et al.* Regulation of cytokine expression in osteoblasts by parathyroid hormone: rapid stimulation of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor mRNA. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1993;8:1163–71. doi: 10.1002/jbmr.5650081003
- 167 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
- 168 Epstein MM, Zhou Y, Castaneda-Avila MA, *et al.* Multimorbidity in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Int J Cancer*. 2023;152:2485–92. doi: 10.1002/ijc.34476
- 169 Facteurs de risque d'ostéoporose dans une cohorte de 1160 patients porteurs d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Société Fr. Rhumatol. <http://mediatheque.larhumatologie.fr/mediatheque/media.aspx?mediaId=232052&channel=5730> (accessed 16 May 2025)

- 170 Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010;116:2651–5. doi: 10.1182/blood-2010-04-282848
- 171 Combined and sequential therapies with anabolic and antiresorptive drugs in the management of patients with postmenopausal osteoporosis. <https://www.journalbonefragility.com>.
<https://www.journalbonefragility.com/article/2023/3/1/007/combined-and-sequential-therapies-with-anabolic-and-antiresorptive-drugs-in-the-management-of-patients-with-postmenopausal-osteoporosis/> (accessed 9 May 2025)

AUTEUR : Nom : CASSEZ

Prénom : Rémi

Date de soutenance : 17/06/2025

Titre de la thèse : Incidence de transformation hématologique maligne chez des patients atteints de MGUS traités par téraparatide pour une ostéoporose : résultats d'une étude rétrospective observationnelle.

Thèse - Médecine - Lille « 2025 »

Cadre de classement : Rhumatologie

DES + FST/option : Rhumatologie

Mots-clés : Téraparatide, Ostéoporose, MGUS, myélome multiple, hémopathie maligne

Résumé :

Introduction : L'ostéoporose est une pathologie osseuse fréquente, dont les options thérapeutiques restent limitées, notamment chez les patients présentant des comorbidités. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), dont la prévalence augmente avec l'âge, est souvent retrouvée dans les populations ostéoporotiques. En dépit d'un manque de données robustes, l'utilisation du téraparatide (TPT) est fréquemment déconseillée, voire contre-indiquée, en cas de MGUS, réduisant ainsi les possibilités de traitement dans les formes sévères d'ostéoporose. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'incidence des transformations hématologiques malignes chez des patients ostéoporotiques traités par TPT et porteurs d'une MGUS.

Matériel et méthodes : Une étude observationnelle rétrospective multicentrique a été conduite au sein des CHU de Lille et d'Angers entre 2016 et 2022. Les patients inclus présentaient une ostéoporose avérée et un diagnostic confirmé de MGUS au moment de l'instauration du traitement par TPT.

Résultats : Vingt-neuf patients (69 % de femmes ; âge moyen $72,6 \pm 12,6$ ans ; IMC moyen $26,6 \pm 6,2$ kg/m²) ont été analysés. La majorité présentait des comorbidités significatives (89,7 % avec un index de comorbidité de Charlson (CCI) ≥ 3). La MGUS était de type IgG dans 55,2 % des cas et de type IgM dans 41,4 %. Deux patients (6,9 %) ont évolué vers une hémopathie maligne au cours du suivi : un myélome multiple après 7 ans (CCI = 4) et une maladie de Waldenström après 21 mois (CCI = 5). Tous deux avaient une MGUS à risque intermédiaire à l'inclusion. Le traitement par TPT a été globalement bien toléré, avec seulement 17,2 % d'arrêts prématurés. Une amélioration significative de la densité minérale osseuse lombaire et du T-score a été observée (gain moyen : $+0,067$ g/cm², $p = 0,028$; T-score : $+0,66$, $p = 0,012$).

Conclusion : Cette étude a mis en évidence deux cas incidents de progression maligne : un myélome multiple symptomatique et une macroglobulinémie de Waldenström. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires pour confirmer ces résultats et affiner le profil de sécurité du TPT dans cette population. Dans l'attente, le TPT est une option thérapeutique chez des patients sélectionnés à faible risque, avec un suivi conjoint rhumatologique et hématologique adapté.

Composition du Jury :

Président : Professeur Julien PACCOU

Assesseurs : Professeur Béatrice BOUVARD & Professeur Salomon MANIER

Directeur de thèse : Docteur Cécile PHILIPPOTEAUX