

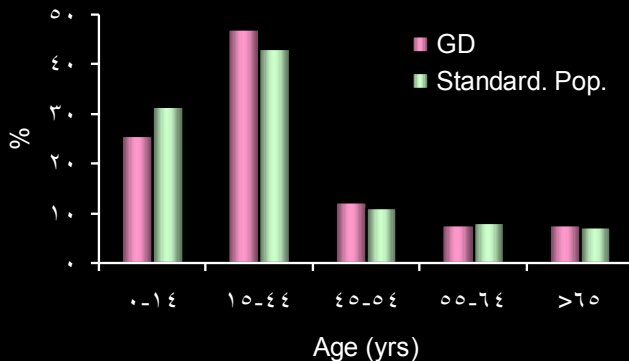
# Maladie de Gaucher et Myélome

Pr M. Berger  
Hématologie Biologique  
CHU Clermont-Ferrand

# Incidence des Cancers et maladie de Gaucher

- Augmentation de l'incidence des K chez les patients atteints de M. de Gaucher (Lee RE, Desnick R, Grabowski GA eds, New York NY, Alan R Liss., 1982 : 177-217 ; Shiran A. et al., Cancer 1993, 72 : 219-224)
- Risque K = !? mais risque Myélome Multiple  $\nearrow$  (13 cas 1968-1997 ; 2 cas /505 Zimran A. et al., Blood cells, molecules and Diseases, 2005, 34 : 197-200 ; 2 cas / 131 de Fost M. et al., Blood cells, mol. and Diseases, in press)
- Étude du registre international de la M. de Gaucher (Rosenbloom et al., Blood 2005, 105 : 4569-4572)

N=2742 patients (92% type 1, 1.1% type 2, 2.5% type 3, 2% ?)



Incidence K : 126/2742 (4.6%) (traités : 4.6% ; non traités : 4.4%)

Incidence MM : 10/2742 (0.36%) vs 1.7/2742

# Myélome Multiple et maladie de Gaucher

---

Phénotype		
	Type 1(n=2510)	10
	Type 2(n=27)	0
	Type 3(n=144)	0

---

Age	51-60	1
	61-70	4
	>70	5

---

Status thérapeutique		
	Jamais traité	3
	TTT enz	7

---

Origine géographique		
	USA (n=1327)	5
	Europe (n=725)	5

---

(Rosenbloom et al., Blood 2005, 105 : 4569-4572)

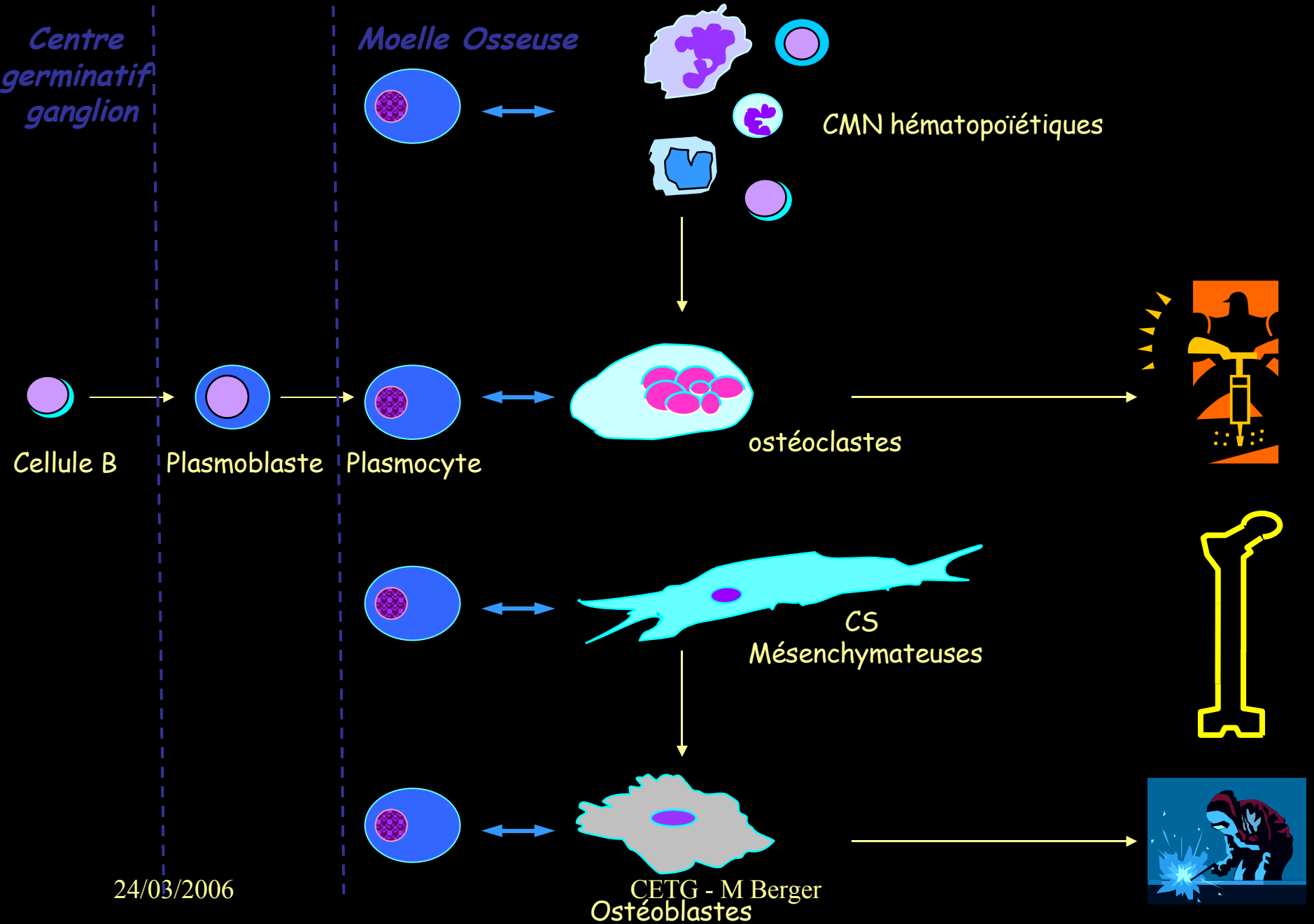
# Comment expliquer la prédisposition au Myélome Multiple ?

## Le Myélome - Rappels

Prolifération médullaire monoclonale lymphoïde B à expression plasmocytaire → Immunoglobuline monoclonale

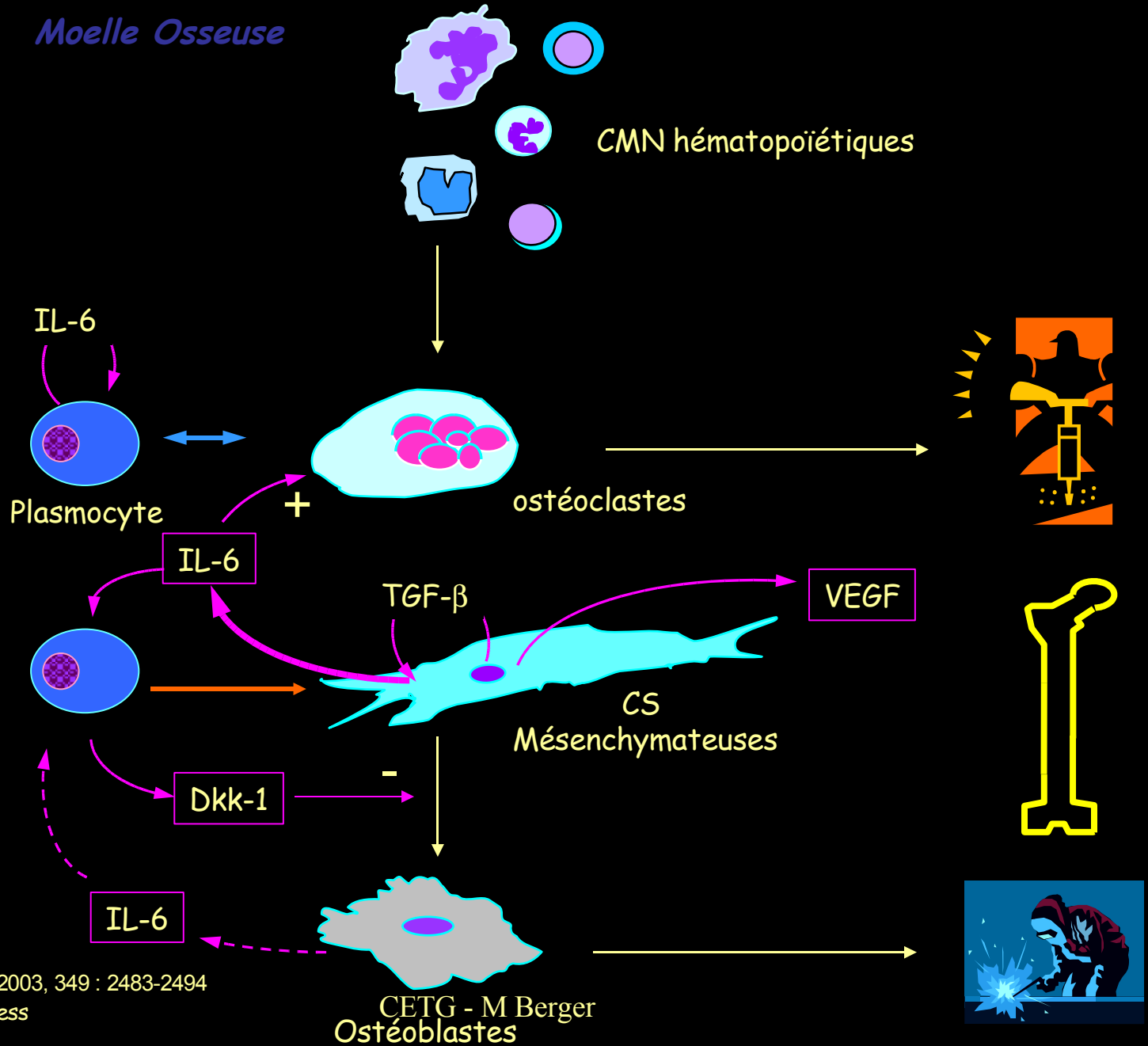
- Insuffisance médullaire
- Troubles liés à l'Ig monoclonale
- Déficit immunitaire
- Troubles métabolisme osseux

# Myélome Multiple : physiopathologie



# Myélome Multiple : physiopathologie

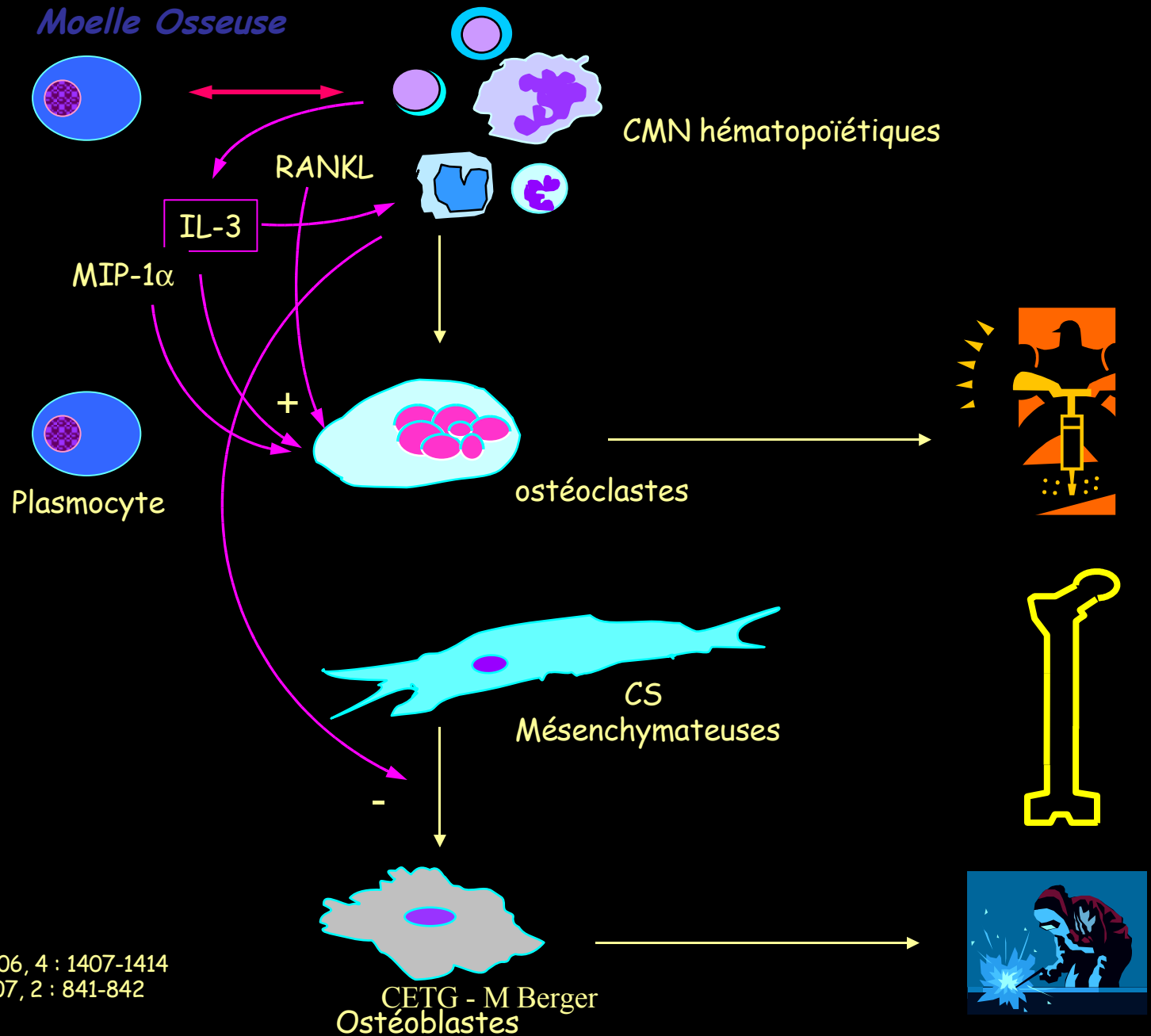
Moelle Osseuse



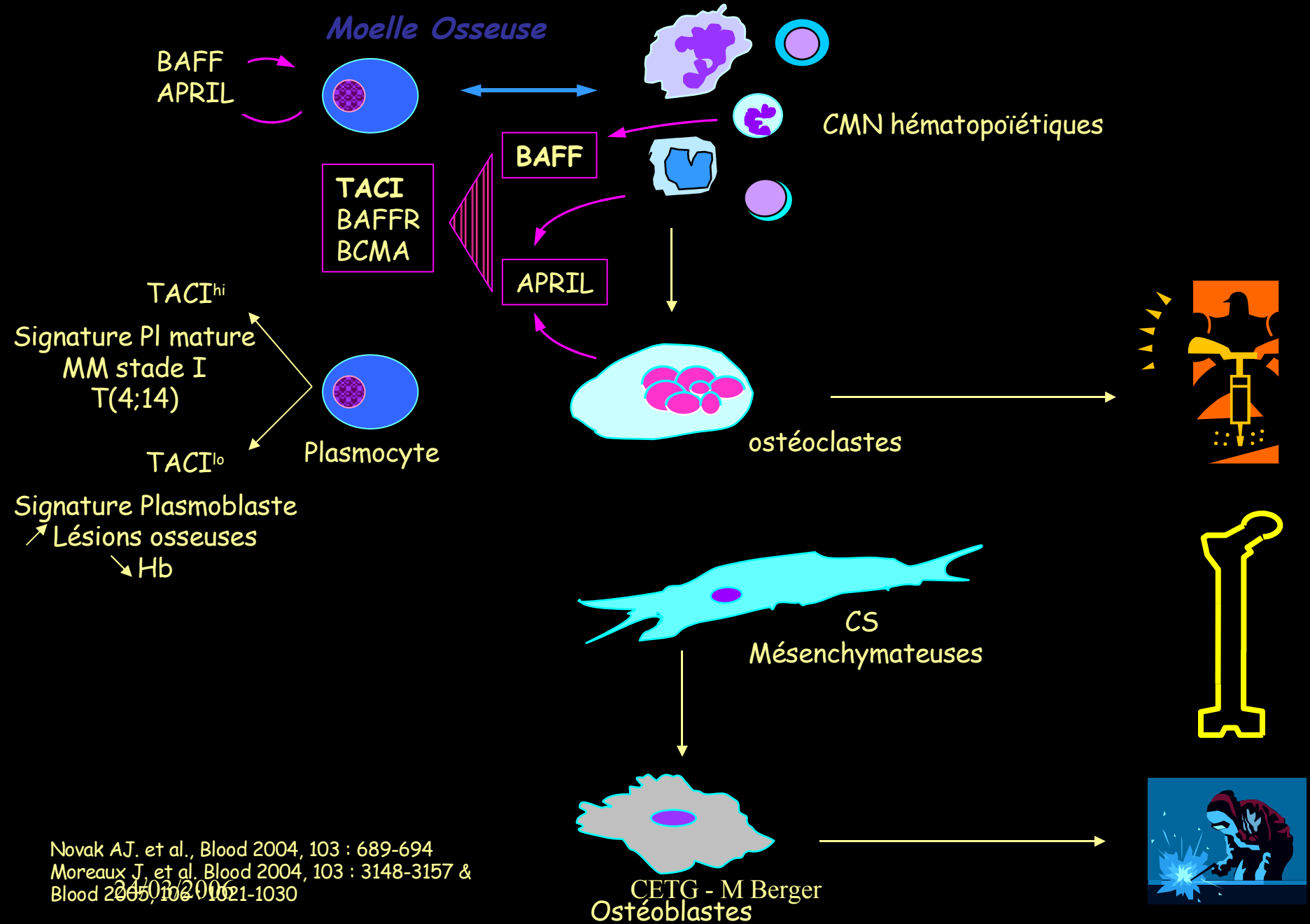
Tian E. et al., N Engl J Med 2003, 349 : 2483-2494

Gunn W. Stem Cells, in press

# Myélome Multiple : physiopathologie



# Myélome Multiple : physiopathologie



Novak AJ. et al., Blood 2004, 103 : 689-694  
 Moreaux J. et al. Blood 2004, 103 : 3148-3157 &  
 Blood 2005, 106 : 1021-1030



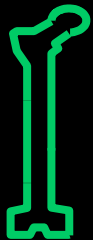
# Comment expliquer la prédisposition au Myélome Multiple ? Relation **Gaucher** / Myélome ?



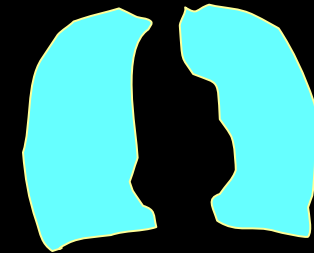
Déficit congénital en *glucocérébrosidase*



Accumulation de glycolipides dans les lysosomes (Macrophages +++)



Moelle osseuse



MΦ pulmonaires

Organes lymphoïdes  
(MΦ spléniques)  
Péritoine



C. Kupffer

# Comment expliquer la prédisposition au Myélome Multiple ? Relation **Gaucher** / Myélome ?

- Cellules « Pseudo-Gaucher » dans Hodgkin, LNH, MM, LMC...
- Atteinte osseuse présentant des similitudes avec celles observées dans le myélome : fracture pathologique, ostéonécrose tête fémorale, ostéoporose
- Cellules de Gaucher = macrophages → stimulation Ag chronique  
→ « syndrome inflammatoire chronique »

Surexpression CD1d et MHC classe II / Monocytes (pas classe I ou CD63)

Balrera A. et al; BJH, 129 : 667

IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-8, TNF $\alpha$

CD163, sCD163, IL-1Ra, sIL-2R, CD14

# Comment expliquer la prédisposition au Myélome Multiple ? Relation **Gaucher** / Myélome ?

- Cellules Pseudo-Gaucher dans Hodgkin, LNH, MM, LMC...
- Similitudes atteinte osseuse : fracture pathologique, ostéonécrose tête fémorale, ostéoporose...
- Cellules de Gaucher = macrophages → stimulation Ag chronique  
→ « syndrome inflammatoire chronique »

Surexpression CD1d et MHC classe II / Monocytes (pas classe I ou CD63)

Balrera A. et al; BJH, 129 : 667

IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-8, TNF $\alpha$

CD163, sCD163, IL-1Ra, sIL-2R, CD14

# Comment expliquer la prédisposition au Myélome Multiple ? Relation **Gaucher** / Myélome ?

- Cellules Pseudo-Gaucher dans Hodgkin, LNH, MM, LMC...
- Atteinte osseuse présentant des similitudes avec celles observées dans le myélome : fracture pathologique, ostéonécrose tête fémorale, ostéoporose
- Cellules de Gaucher = macrophages → stimulation Ag chronique  
→ « syndrome inflammatoire chronique »

Surexpression CD1d et MHC classe II / Monocytes (pas classe I ou CD63)

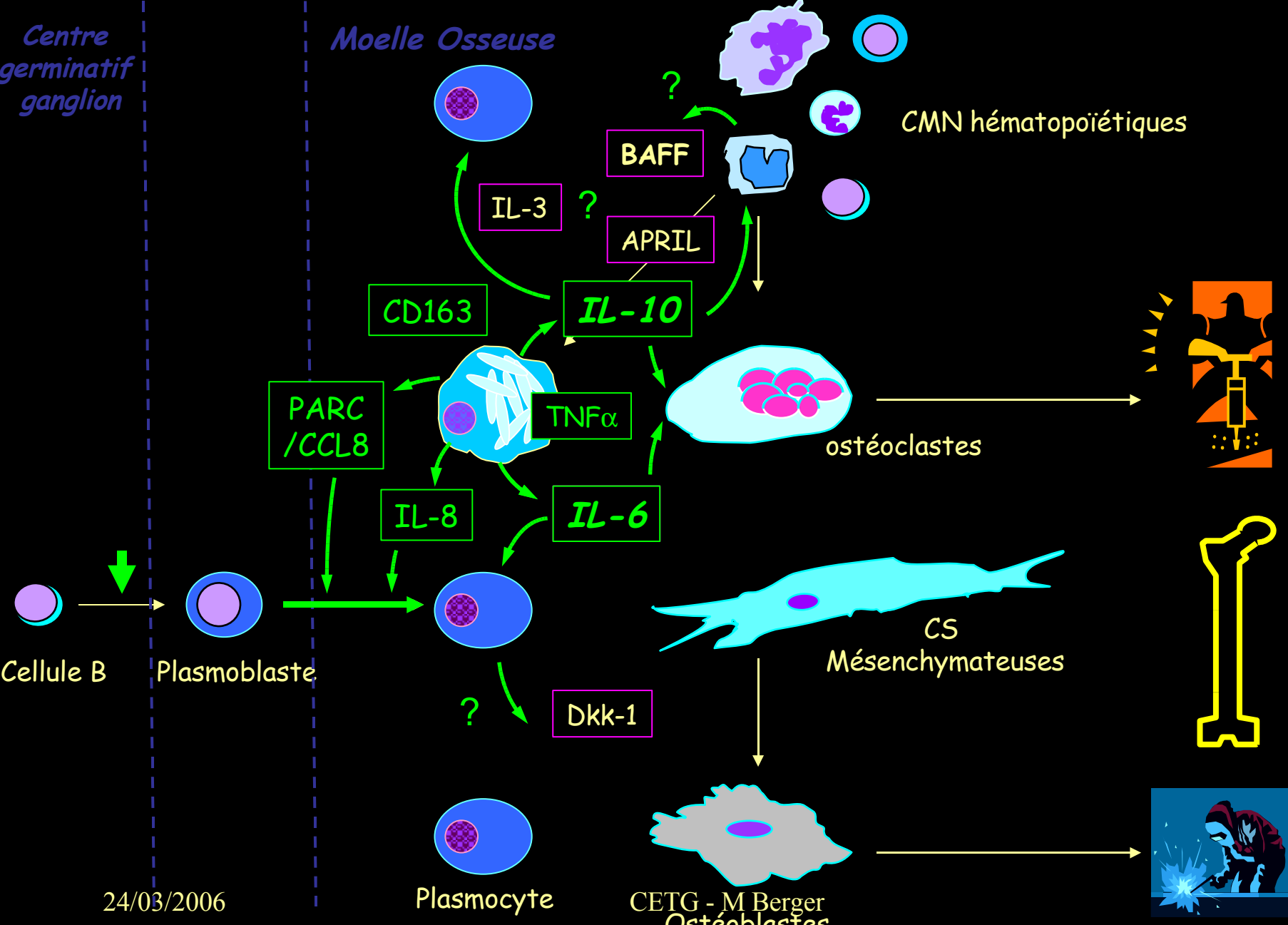
Balriera A. et al; BJH, 129 : 667

IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-8, TNF $\alpha$

CD163, sCD163, IL-1Ra, sIL-2R, CD14

= terrain pour émergence MM ?

# Relation Gaucher / Myélome ?



Existe-t-il des paramètres prédictifs du risque de MM ?  
L'Immunoglobuline monoclonale « isolée » : un état pré- myélomateux

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) :

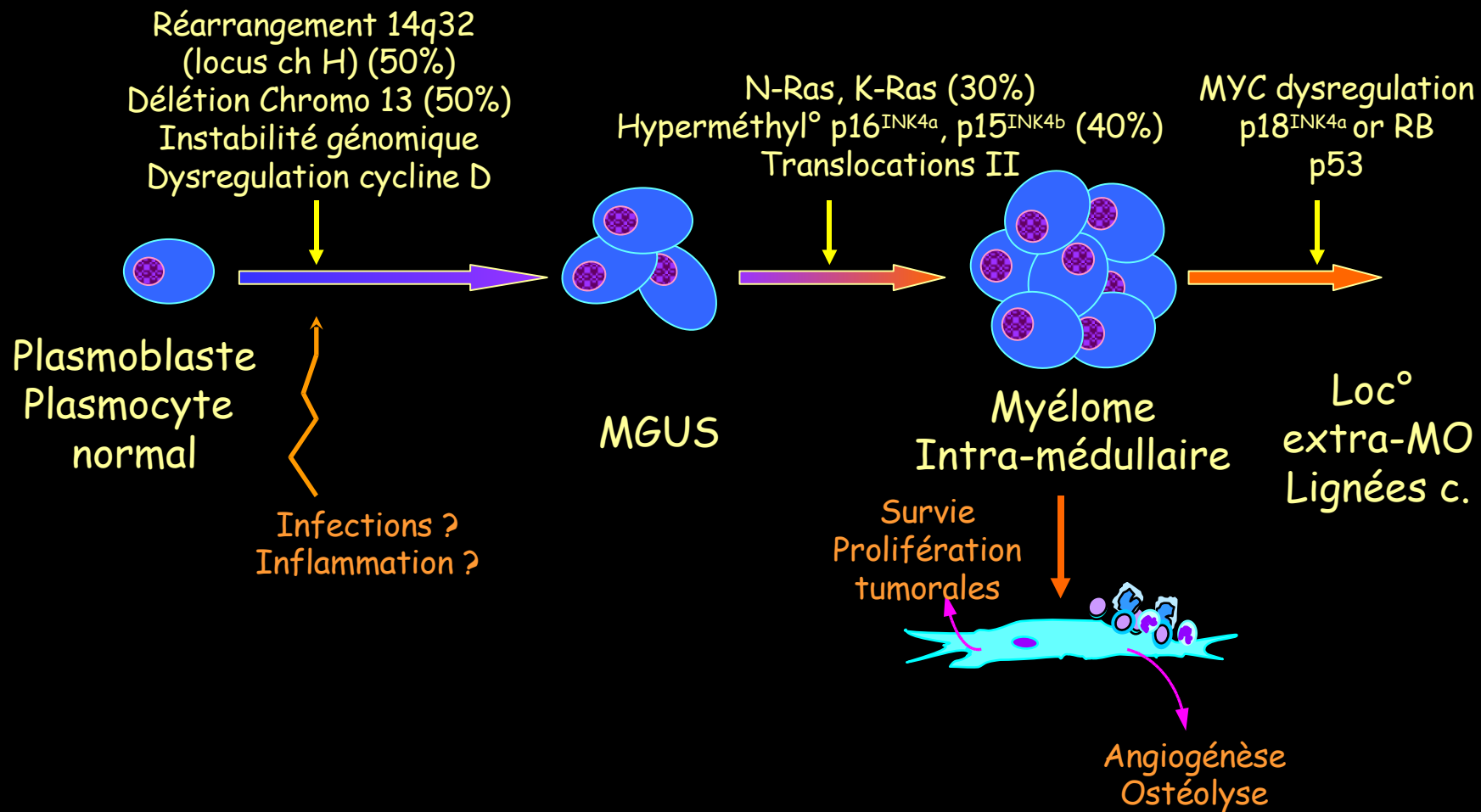
Protéine monoclonale :	< 3 g/L
Protéinurie de bence-Jones :	Abs ou faible
Plasmacytose MO :	<10%
Lésions osseuses :	Abs

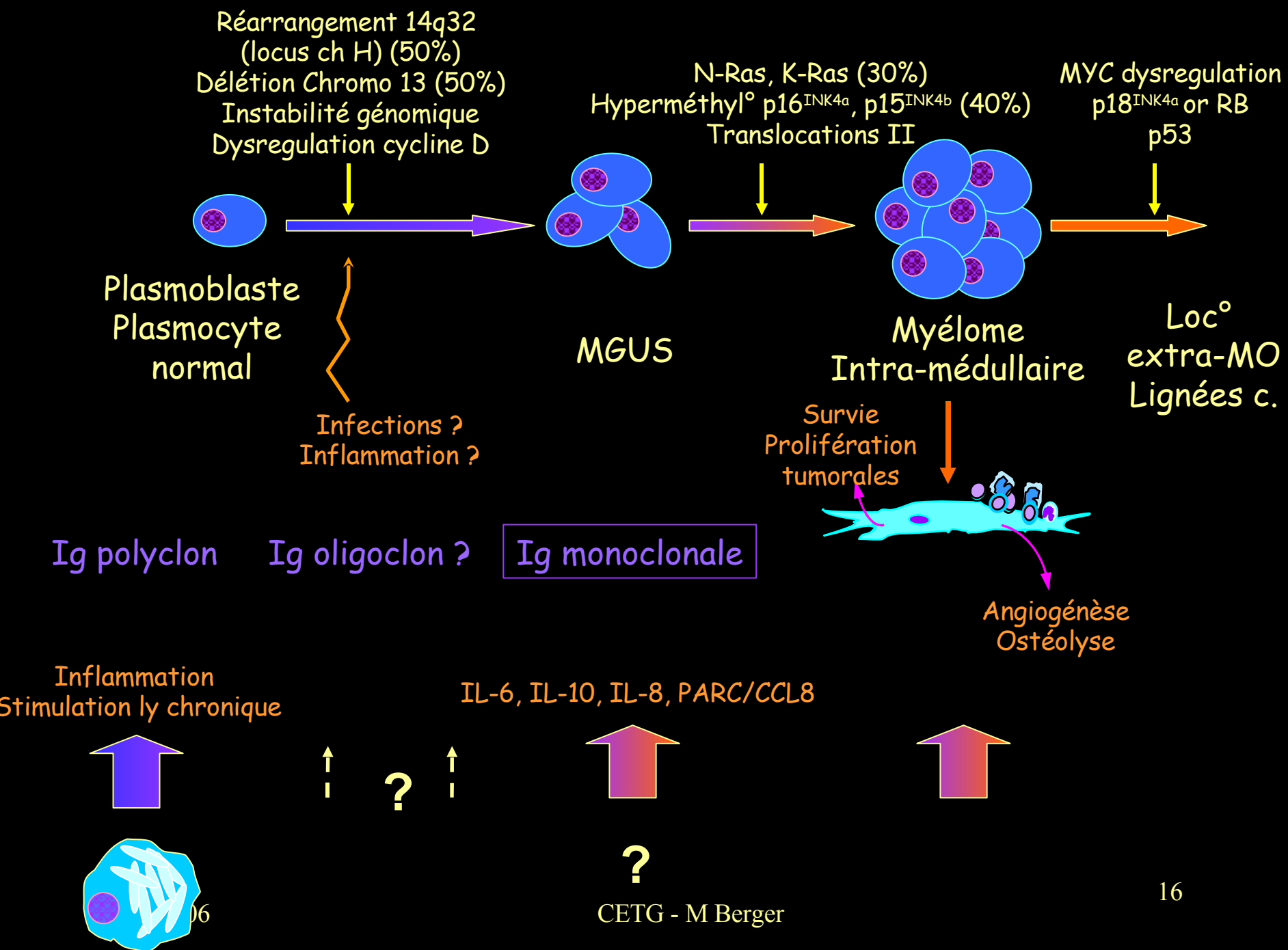
= Syndrôme pré-myélomateux

1-1.2 % → MM / an

Kyle RA. et al., N Engl J Med 2002, 346 : 564-569

Dans Maladie de Gaucher :  
Hyperglobulinémie : 14-25%  
MGUS fréquente ( → 7 -16% vs 1%)  
Incidence IgA ?









# Maladie de Gaucher et Myélome Multiple

## Quelle surveillance ?

Recherche immunoglobuline monoclonale 1x/an ou 2 ans

En cas de présence, évaluer les risques de transformation selon critères habituels

- Type, Quantification Ig
- % plasmos médullaires
- Ratio  $k/\lambda$  chaînes légères sériques

(Rajkumar SV. Et al., Blood 2005, 106, 3 : 812-817)

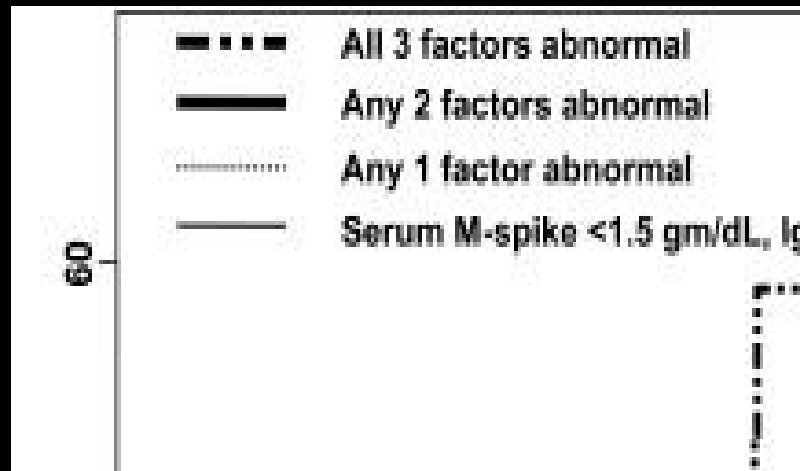
# Maladie de Gaucher et Myélome Multiple

## Quelle surveillance ?

Recherche immunoglobuline monoclonale 1x/an ou 2 ans

En cas de présence, évaluer les risques de transformation selon critères habituels

- Type, Quantification
- % plasmos médullaires
- Ratio  $k/\lambda$  chaînes légères sériques (Risque progression à 10 ans : 17% vs 5%) (Rajkumar SV. Et al., Blood 2005, 106, 3 : 812-817)



# Maladie de Gaucher et Myélome Multiple

## Quelle surveillance ?

Recherche immunoglobuline monoclonale 1x/an ou 2 ans

En cas de présence, évaluer les risques de transformation selon critères habituels

- Type, Quantification
- % plasmos médullaires
- Ratio  $k/\lambda$  chaînes légères sériques

(Rajkumar SV. Et al., Blood 2005, 106, 3 : 812-817)

- Plasmocytes circulants ? (Kumar S., J Clin Oncol 2005, 23 : 5668-5674)
- Justifie une surveillance osseuse plus fréquente ?

# Maladie de Gaucher et Myélome Multiple

## Que de questions !

- ✓ Physiopathologie MM/Gaucher et métabolisme des glycosphingolipides ?
  - Rôle dans émergence MM (« syndrome inflammatoire »)
  - Rôle Igm sur M. de Gaucher
- ✓ Anomalies chromosomiques et moléculaires MM ?
- ✓ Présentation clinique, évolution (Majoration signes osseux) ?
- ✓ Effet ERT sur Ig polyclonales... mais pas Ig monoclonale ?  
Rôle d'un traitement précoce sur l'incidence du MM ?  
(Brautbard A. et al., Blood Cells, Molecules, and diseases 2004, 32 : 214-217)
- ✓ Autres stratégies thérapeutiques (thérapie cellulaire ?)
- ...

*Merci de votre attention*