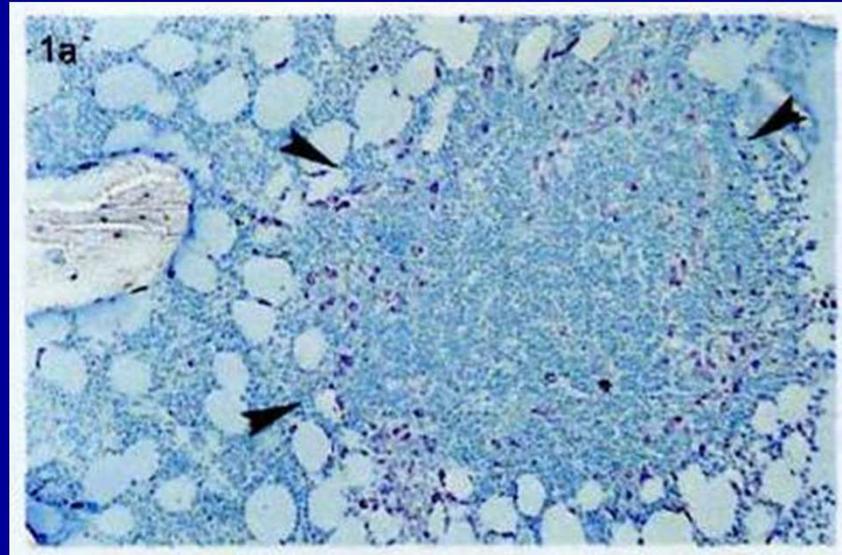
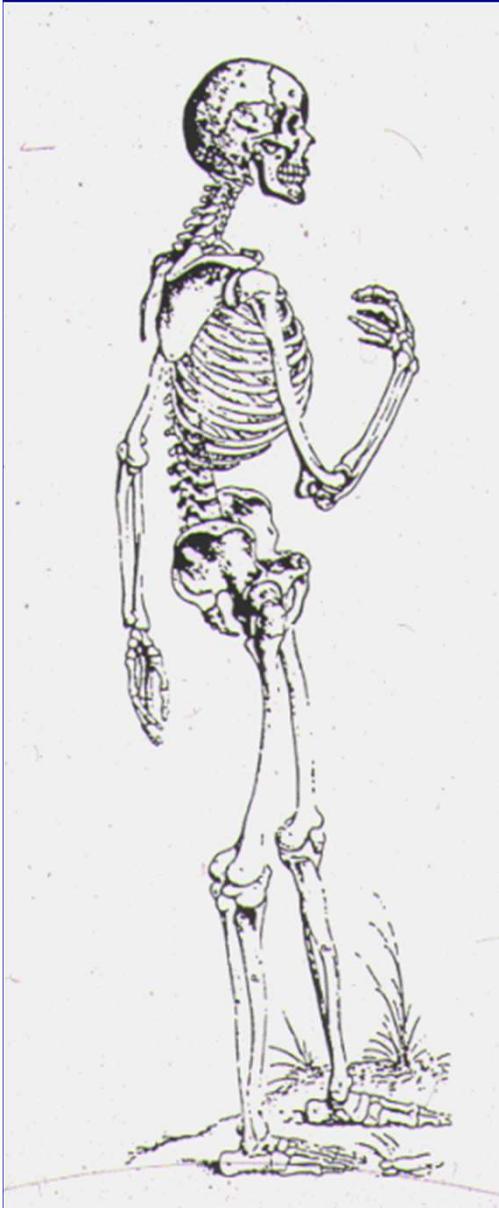


Complications osseuses de la mastocytose et prise en charge



Karine Briot
Rhumatologie, Hôpital Cochin
Paris

OS ET MASTOCYTE

- **Le mastocyte :**
 - ubiquitaire (moelle osseuse)
 - médiateurs (histamine, héparine, enzymes, cytokines...)
- **Situations cliniques :**
 - Recherche d'une mastocytose en présence d'une ostéoporose sévère inexplicquée, ostéoporose « idiopathique » de l'homme
 - Complications osseuses d'une mastocytose connue



COMPLICATIONS OSSEUSES DE LA MASTOCYTOSE

1. Ostéoporose:

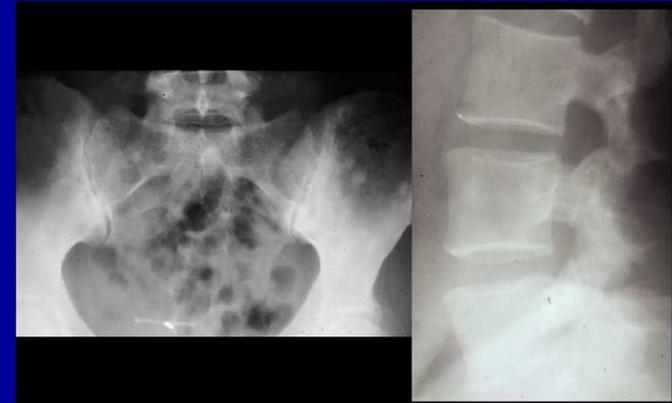
- Sévère
- Avec cascade fracturaire

2. Plages d'ostéolyse, mal limitées, parfois cerclées (os longs et crâne)

3. Ostéocondensation (rachis, bassin)

- Trame grossière et inhomogène

4. Douleurs osseuses



COMPLICATIONS OSSEUSES DE LA MASTOCYTOSE

	N	Ostéoporose	Fracture vertébrale	Forme condensante	Douleurs osseuses
Barete et coll 2010	75	31 %	13 (17%)	6 (8 %)	43 %
Rossini et coll, 2011	79	20%	17 (21,2%)	4 (5%)	—

Barete et al, Ann Rheum Dis 2010
Rossini et al. Bone 2011

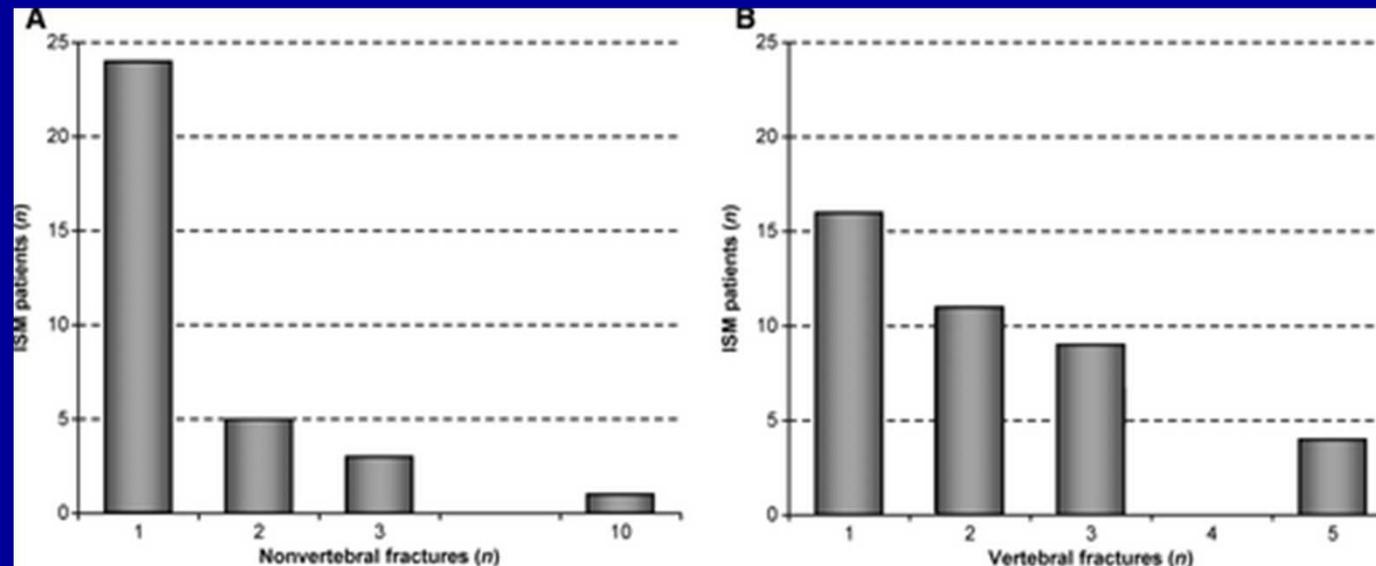
OSTEOPOROSE SEVERE

- **N = 23 48 ± 13 ans (34-75)**
- **Délai diagnostique : 12 ± 9 ans**
- **Lien avec la forme agressive WHO variant group 2**
- **23 ostéoporoses :**
 - **T score rachis : -3,2 ± 0,73**
 - **T score fémur : -1,9 ± 0,93**
 - **10 (43 %) : fractures vertébrales (5 multiples)**
 - **4 (15 %) : fractures périphériques**
- **Pas d'anomalie de la vitamine D**

RISQUE DE FRACTURE VERTEBRALE

157 patients avec ISM (âge moyen 54 ans; 65 hommes)

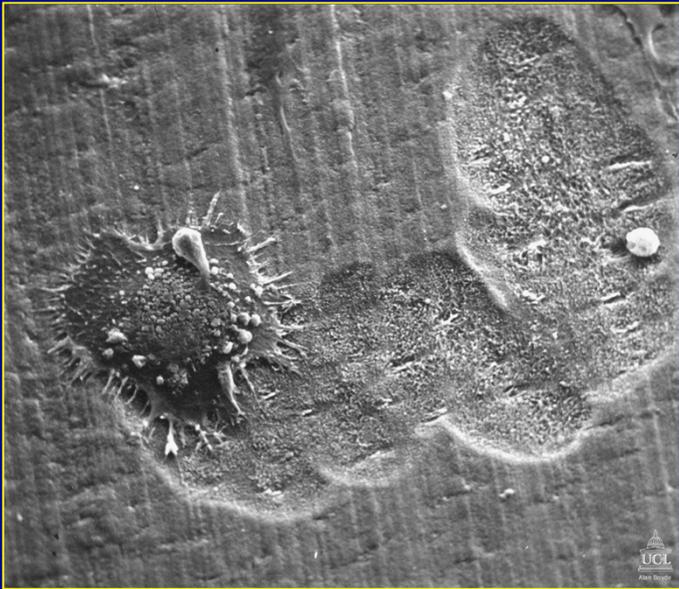
- Fractures ostéoporotiques 37 % (62% FV)
- Ostéoporose 28%
- Comorbidités 28%
- Age, hommes+++ , métabolites histamine urinaire



MASTOCYTOSE : RESULTATS HISTOMORPHOMETRIQUES

- Augmentation des indices de résorption :
 - Nombre d'ostéoclastes
 - Surfaces érodées
- Augmentation du volume ostéoïde
- Augmentation des surfaces ostéoïdes
- Augmentation des surfaces ostéoblastiques
- Sans trouble de la minéralisation

ROLE DE L'HISTAMINE



- Augmente le nombre d'ostéoclastes
- Augmente l'ostéoclastogénèse (culture de moelle de souris) : effet RANK-L.

Dobigny et al, J Cell Physiol 1997

Nakamura et al, Life Sci 1996

Deyama et al, Biochem Biophys Res Commun 2002

Ikawa et al. Journal of toxicological Sciences 2007

BLOPAGE DE L'HISTAMINE

- Blocage des récepteurs H1 (mepyramine) :
 - Diminue l'activation et l'action des ostéoclastes

Dobigny et al, J Cell Physiol 1997

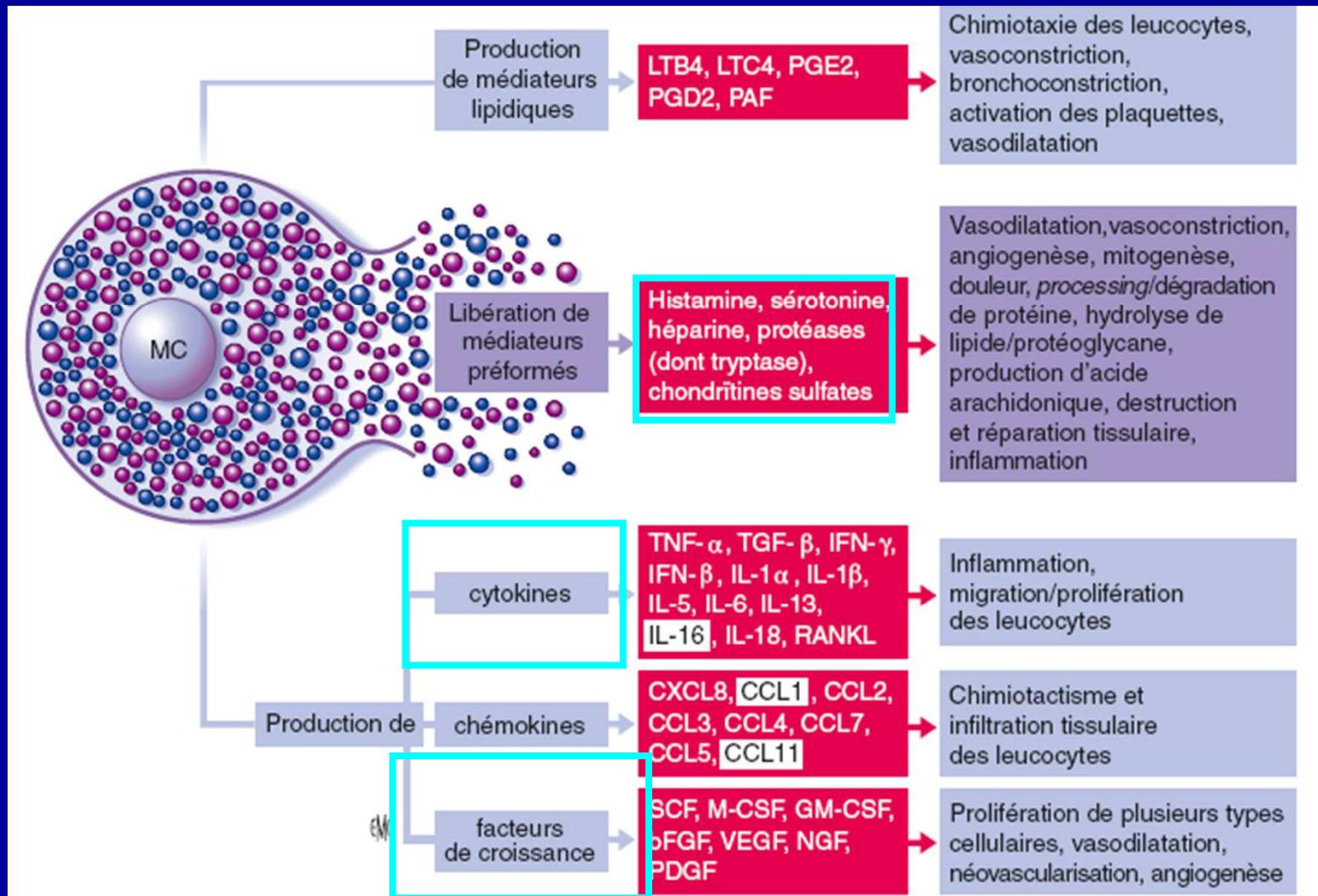
- Blocage des récepteur H2 (cimétidine)
 - Diminue la résorption et la perte osseuse induites par l'ovariectomie

Lesclous P et al, Bone 2004

- Mais prise d'anti-H2 au long cours :
 - ↑RR de fracture de hanche=1,18 (IC 95% 1,08-1,28)

(Coldrey et al. AGA 2010)

LES AUTRES MEDIATEURS DU MASTOCYTE



EVALUATION DES CONSEQUENCES OSSEUSES

1. Recherche d'un antécédent de fracture par fragilité osseuse (*tous les sites sont concernés, sauf crâne, rachis cervical, mains, doigts et orteils*)
2. Mesure de la DMO par ostéodensitométrie
3. Recherche de fractures vertébrales
4. Bilan biologique: calcémie, phosphorémie, créatinémie, dosage de vitamine D (25 OH vit D (D2+D3), marqueurs du remodelage osseux .

DIAGNOSTIC DE L'OSTEOPOROSE PAR OSTEODENSITOMETRIE

- Femmes ménopausées et hommes (≥ 50 ans)
 - $T \leq -2,5$ (à au moins 1 site) : ostéoporose
- Femmes non ménopausées et hommes < 50 ans
 - Z ou $T \leq -2$: densité osseuse basse
- **Plus de mention de l'ostéopénie...**

T score : moyenne d'écart-types par rapport aux sujets jeunes (30 ans) de même sexe

Z score: moyenne d'écart-types par rapport aux sujets de même âge et de même sexe **OMS 1997**

ISCD 2004



RECHERCHE DE FRACTURES VERTEBRALES PAR VFA (Vertebral Fracture Assessment)

Hologic Physician's Viewer

Multi View

Visual Tools | Analysis Tools

W 1463

L 1973

Revert

Invert

Flip

Print Report

Print Image

Exit

For Help, Press F1

workstation Y0104010E AA Study on 2001/01/04 11:49

workstation Y0104010F AA Study 2 on 2001/01/04 11:54

For Vertebral Deformity Evaluation Only

Series 1/1 - Image 1/1
Fit To Window

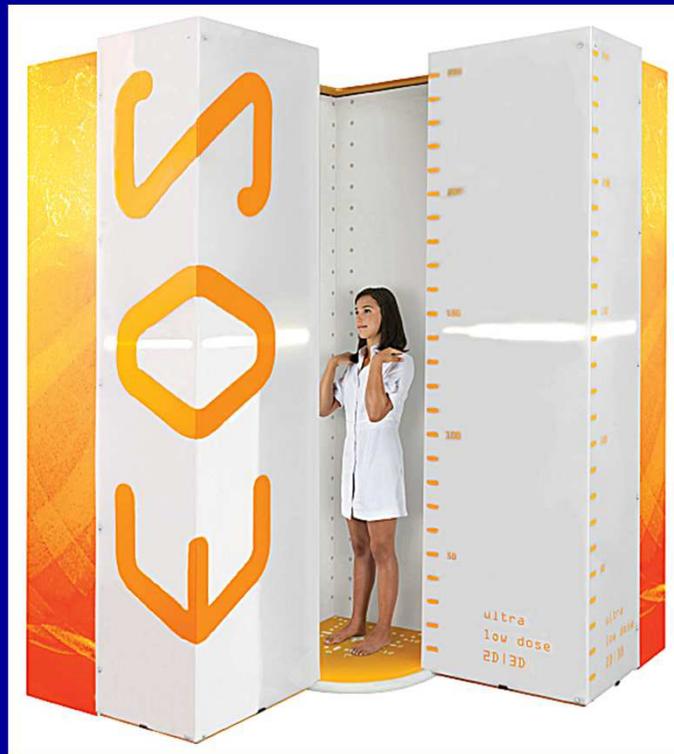
Select Study

For Vertebral Deformity Evaluation Only

Series 4/5 - Image 1/1
92%

Select Study

DEPISTAGE ET SUIVI DES ATTEINTES OSSEUSES PAR RADIOGRAPHIES EOS



EOS imaging, Biospace



MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX

- **N=45 avec mastocytose systémique indolente**
- **20% d'ostéoporose**
- **Taux plus élevés des marqueur de résorption osseuse , formation osseuse et OPG dans MS vs témoins**
- **Taux plus élevés si maladie évoluée**
- **Corrélation entre C télopeptide, OPG et tryptase**

INDICATIONS DU DOSAGE DE LA VITAMINE D

- Dans les situations où l'objectif est d'obtenir un taux optimal
- Les principales situations à retenir sont : chutes à répétition, ostéoporose avérée (primitives ou secondaires) et une maladie favorisant l'ostéoporose

Taux recommandé 25OHD \geq 30 ng/mL (75 nmol/L)

Score de PREDICTION DU RISQUE DE FRACTURE INCIDENTE

Suivi de 221 patients (moy 46 ans, 19-77) (5,4 ans)

127 patients avec >1 fracture

Score combinant les facteurs de risque (AUC =0,80):

- sexe masculin**
- DMO col fémoral**
- taux élevé de résorption osseuse**
- pas urticaire pigmenté**
- alcool**

INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTI-OSTEOPOROTIQUE

- Fracture prévalente par fragilité osseuse
- Ostéoporose densitométrique sévère (T score ≤ -3)

Ou T score bas ($\leq -2,5$) et facteurs de risque associés

CHOIX DU TRAITEMENT

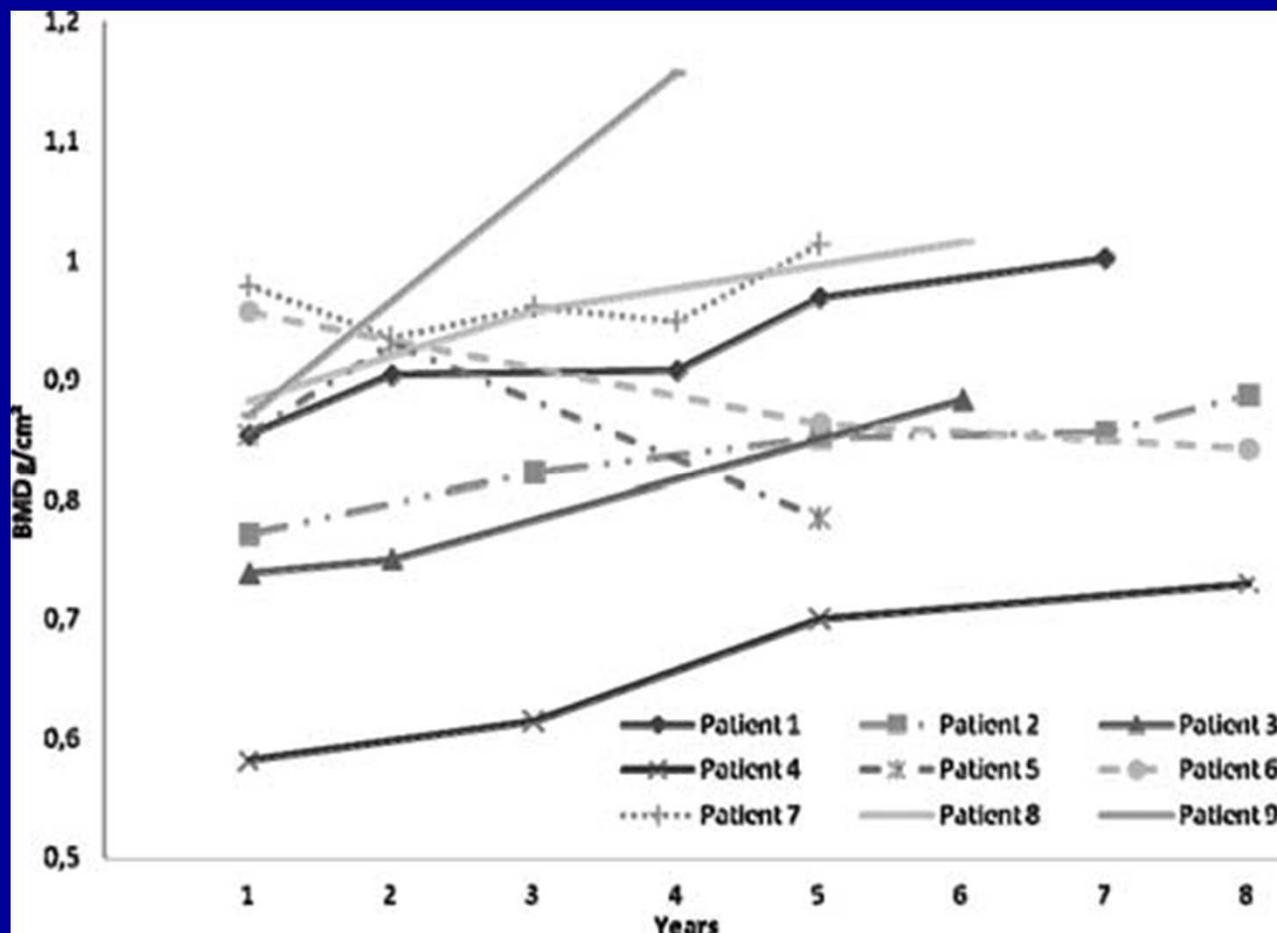
FORMATION

- TERIPARATIDE
- RANELATE DE STRONTIUM

RESORPTION

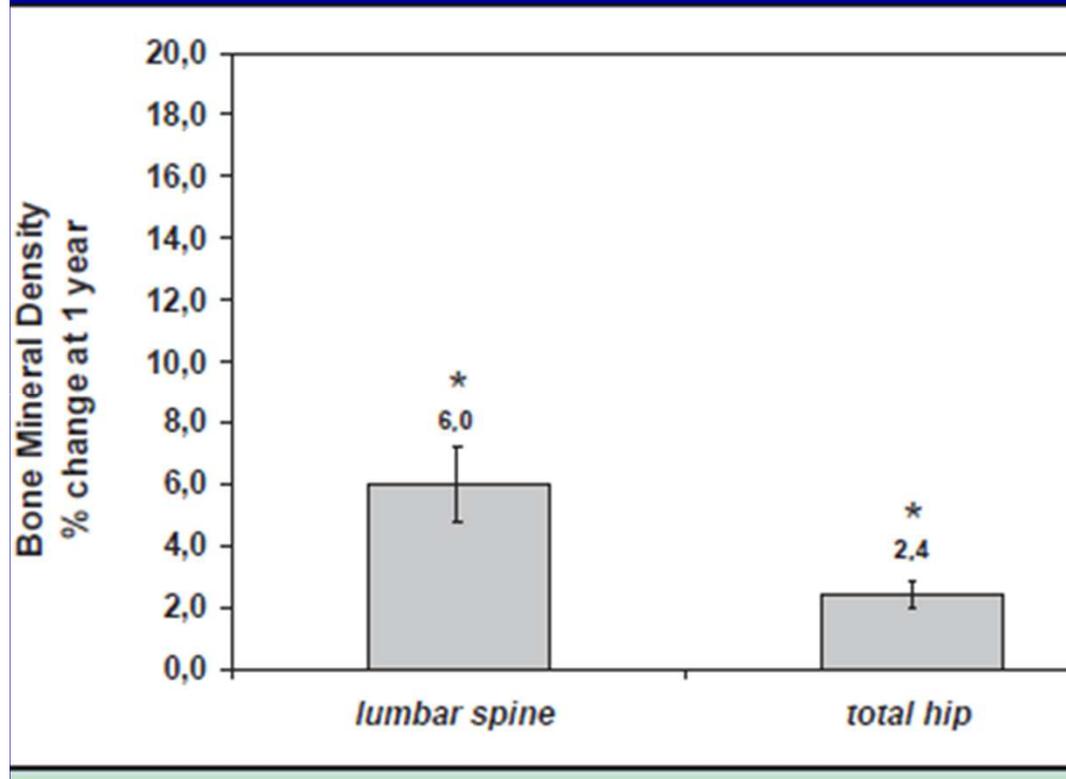
- RALOXIFENE
- BISPHOSPHONATES
 - Alendronate, risédronate
 - Acide zolédronique 5 mg IVL
- DENOSUMAB (sc)

EFFICACITE DES BISPHOSPHONATES



+11.07% au rachis et stable à la hanche
Pas de fracture vertébrale

EFFICACITE DE L'ACIDE ZOLEDRONIQUE



N= 25 (âge moyen 58 ans)
T \leq -2,5

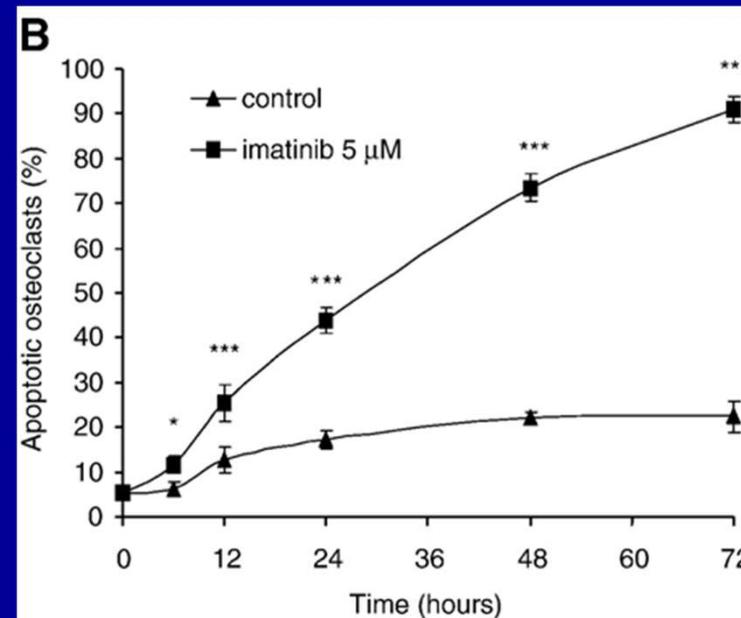
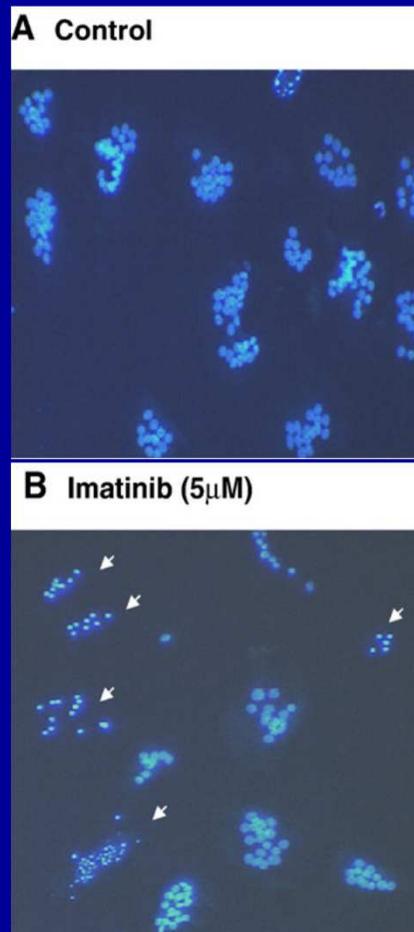
Pas de fracture incidente à 1 an

Rossini et al. Am J Med 2015

INTERFERON+BISPHOSPHONATES

- **Interféron α 1,5 MU 3 fois par semaine pdt 2 ans+ pamidronate de sodium 90 mg 1 fois par mois pendant 2 ans puis tous les 3 mois**
- **10 patients (6 hommes; 4 femmes) avec ostéoporose fracturaire (âge moyen 52,5 ans)**
 - **Suivi moyen de 5 ans**
 - **Pas de fracture**
 - **Gain DMO: +12,6% au rachis et 1,9% à la hanche**

EFFETS DES INHIBITEURS DES TYROSINE KINASE SUR L'OS



El Hajj Dib et al. European Journal of Pharmacology (2006)

O'Sullivan S et al. JBMR 2007

CRITERES DE CHOIX

- Femmes ou hommes ≤ 50 ans: privilégier le risédronate
- Troubles digestifs, problème d'observance: privilégier la forme IV annuelle
- Echec ou intolérance des bisphosphonates:
⇒ denosumab (60 mg/6 mois) chez la femme ménopausée
(*conditions de remboursement*)



CONCLUSION



- La recherche des complications osseuses des mastocytoses doit être systématique
 - Ostéodensitométrie
 - Recherche de fractures vertébrales+++



- Les bisphosphonates sont efficaces.
- Denosumab à évaluer