

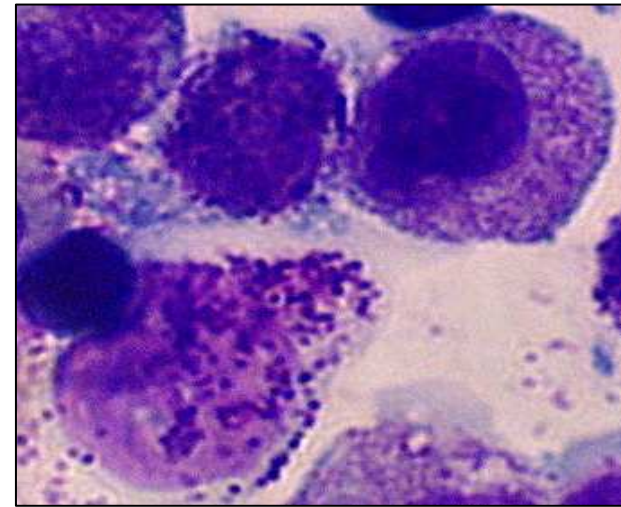
Evaluation du remodelage osseux et  
des activités biologiques osseuses  
chez les patients atteints de  
mastocytose

JPS - Journées pédagogiques et  
scientifiques de l'AE2BM -  
AMIENS - 9 septembre 2011

# Le mastocyte

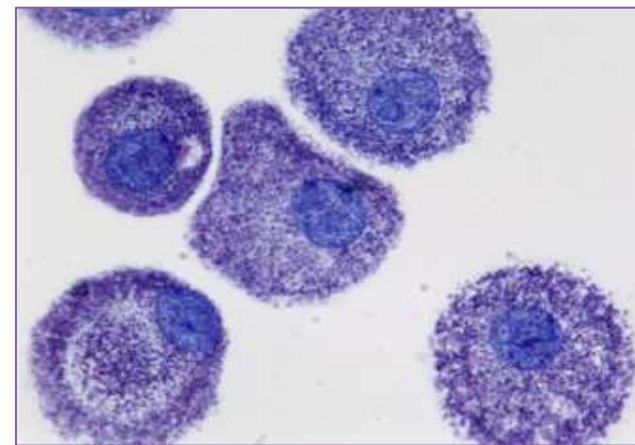
Cellule du **tissu conjonctif** observée au stade mature dans

- **Peau ++**
- Muqueuses
- **Os, SNC**
- Tropicisme périvasculaire



Caractéristiques :

- ❖ **mononucléée**, cytoplasme basophile avec granulations denses, métachromasie
- ❖ riche en récepteurs, **capable de sécréter des médiateurs** (relarguage et néosynthèse)

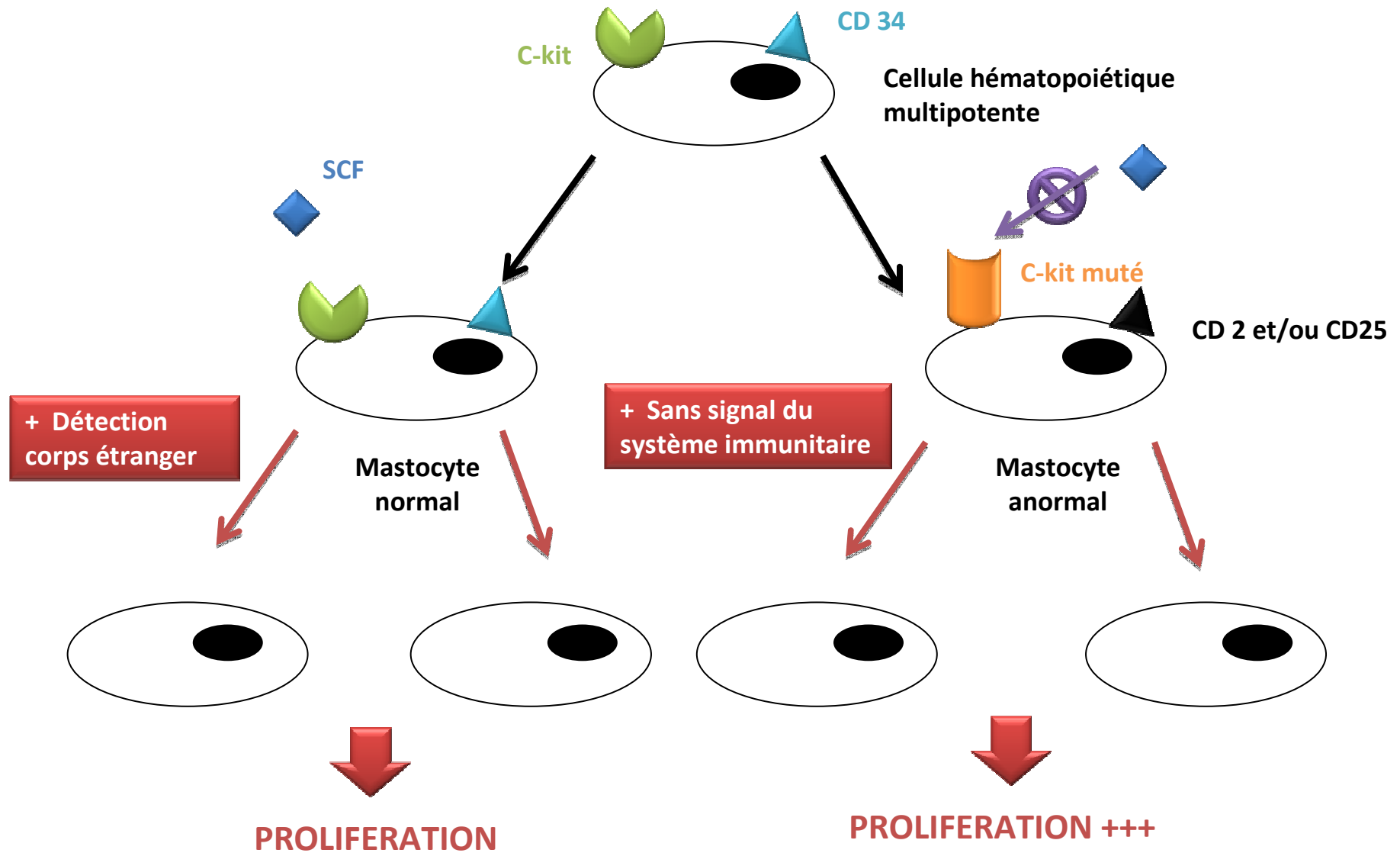


# La mastocytose

- Maladie caractérisée par une **prolifération** et une **accumulation anormales de mastocytes** dans un ou plusieurs organes.

Types	Sous-types
Mastocytose cutanée	Urticaire pigmenté (mastocytose cutanée maculo-papulaire) Mastocytose cutanée diffuse Mastocytome
MS indolente	Mastocytose systémique « borderline » Mastocytoses isolée à la moelle osseuse
MS avec hémopathie clonale non mastocytaire associée	MS-LAM (leucémie aiguë myéloïde) MS-SMD (syndrome myélodysplasique) MS-SMP (syndrome myéloprolifératif) MS-LMMC (leucémie myélomonocytaire chronique) MS-LNH (lymphome non hodgkinien) MS-SHE (syndrome d'hyperéosinophilie)
MS agressive	MS avec hyper éosinophilie
Leucémie à mastocytes	<b>Classification OMS 2007</b>
Sarcome à cellules mastocytaires	
Mastocytome extra cutané	

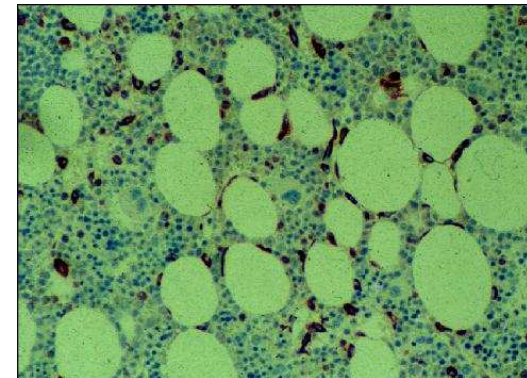
# Physiopathologie



# Critères diagnostic

- MAJEUR :
  - infiltrats denses multifocaux de mastocytes sur biopsie médullaire et/ou atteinte d'autres organes
- MINEURS :
  - >25% de mastocytes dans infiltrats et mastocytes atypiques >25% des mastocytes totaux.
  - Mutation c-kit sur le codon 816
  - CD2+ et/ou CD25+
  - Concentration en tryptase dans sérum > 20 µg/L

→ 1 majeur + 1 mineur ou 3 mineurs



# Symptômes

- Variables
- Traduisent
  - l'envahissement d'organes
  - l'activité des médiateurs des mastocytes : histamine, héparine, leucotriènes, protéases, prostaglandines, ...

L'atteinte osseuse est caractérisée par :

- Douleurs
- Ostéopénie ou ostéoporose
- Déformations
- Fractures



# L'atteinte osseuse observée au cours d'une mastocytose

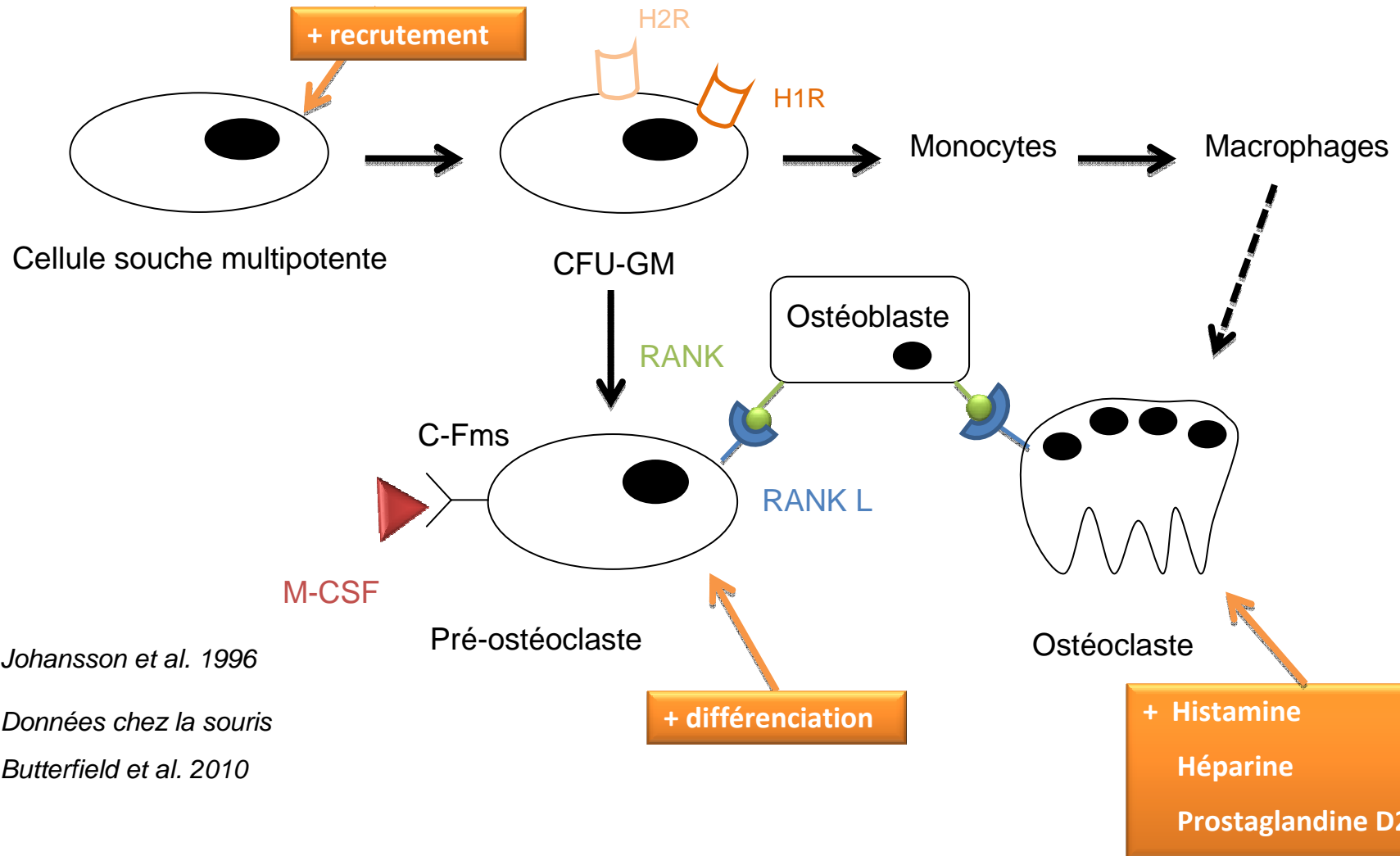
- Très peu d'études menées à ce jour
  - mécanismes physiopathologiques de l'atteinte osseuse non élucidés
- Etat de la bibliographie de 1957 à 2004 → mastocytes en excès associés à une accélération de la perte osseuse et une augmentation de la résorption osseuse
- Cause ostéoporose idiopathique et de fracture vertébrale chez l'homme jeune
- Cohorte : 75 patients atteints de mastocytose systémique *Barete et al. 2010*
  - ostéoporose chez 1/3 d'entre eux

79 patients atteints de mastocytose systémique indolente  
→ 20% ostéoporose



*Rossini et al. 2011*

# Rôles possibles des médiateurs



*Johansson et al. 1996*

*Données chez la souris*

*Butterfield et al. 2010*



# Objectifs de l'étude

- Rechercher les **signes** cliniques/biologiques attestant d'une **atteinte osseuse** chez les patients
- **Comparer** les concentrations sériques de **marqueurs osseux** chez des patients atteints de mastocytose et chez des sujets sains appariés
- Etudier la corrélation entre **marqueurs du remodelage osseux - paramètres cliniques/biologiques de la mastocytose**

# Caractéristiques de l'étude clinique

## Comparaison patients / témoins

	Patients	Sujets volontaires
Nombre	45	28
Age	51 ( $\pm$ 15.30)	48 ( $\pm$ 11.04)
Range	(18 ; 79)	(25 ; 67)
Ratio F : H	31 : 14	17 : 11

## Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

	Patients (%)
Age du diagnostic (années, range)	43 (16-77)
WHO variants n (%)	
CM	7 (15.5)
ISM	29 (64.5)
SM-AHNMD	4 (9)
ASM	5 (11)

# Méthodes

Exploration de l'atteinte osseuse par :

- **Analyses radiologiques et densitométriques**
- **Dosage ELISA des marqueurs du remodelage osseux suivants :**
  - Marqueurs de **résorption**
    - ❖ **Télopeptides C-terminaux** du collagène de type I (CTX ou cross-laps)
    - ❖ **Désoxypyridinolines** (DPD)
  - Marqueurs de **formation**
    - ❖ **Phosphatase Alcaline Osseuse** (PAO)
  - Autres marqueurs utiles en biologie osseuse
    - ❖ **Ostéoprotégérine** (OPG) → inhibe l'interaction RANK/RANK L
    - ❖ **Sclérostine** (Scl)

## Exploration de l'atteinte osseuse

Lésions radiologiques → 41% avec n = 39

- 1 ostéolyse
- 8 ostéosclérose
- 4 ostéolyse + ostéosclérose
- 3 fracture(s)

Douleurs osseuses → 50% n = 40

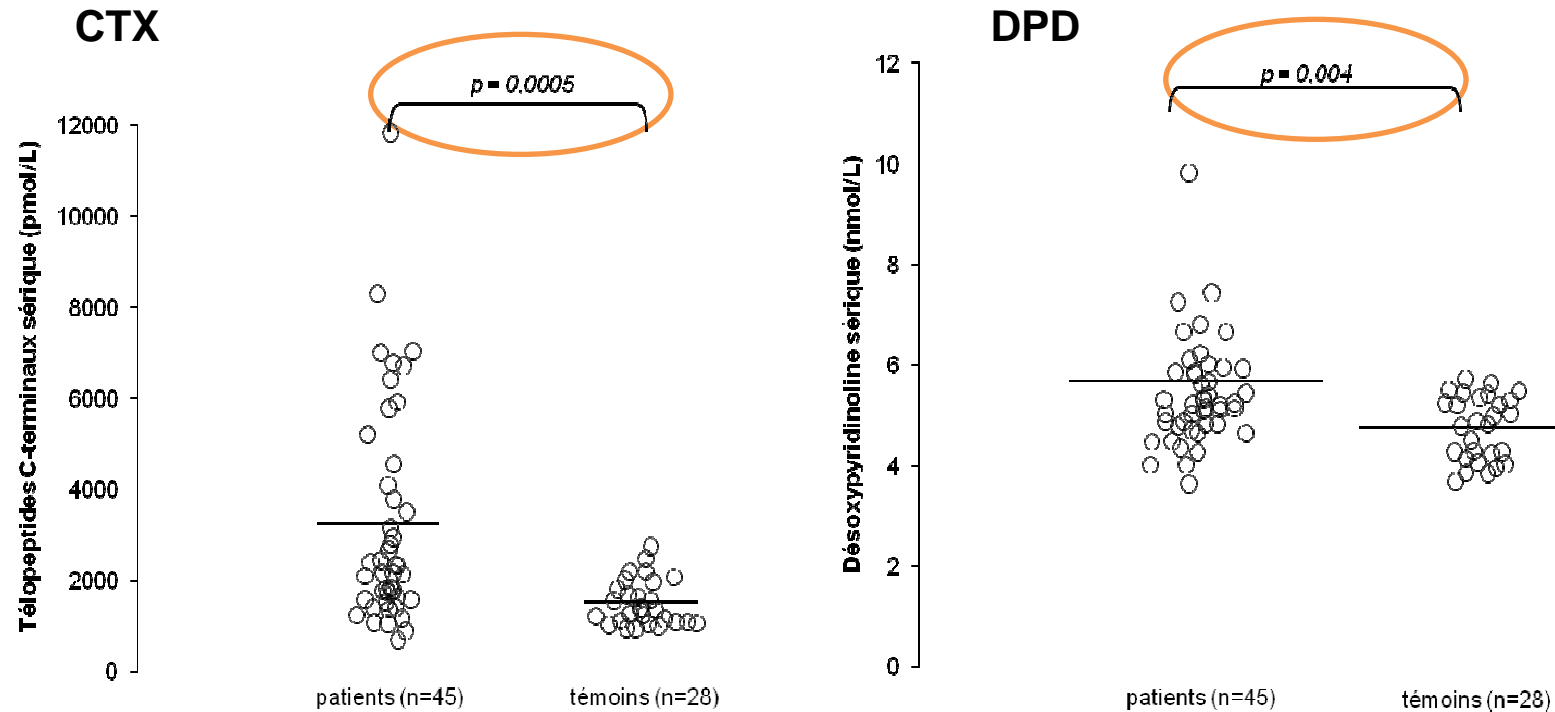
DMO n = 45

- 21 normale
- 15 ostéopénie
- 9 ostéoporose → 20%

DMO, en accord avec les données de la littérature

# 1.

## Comparaison patients / témoins : dosage de marqueurs osseux sériques

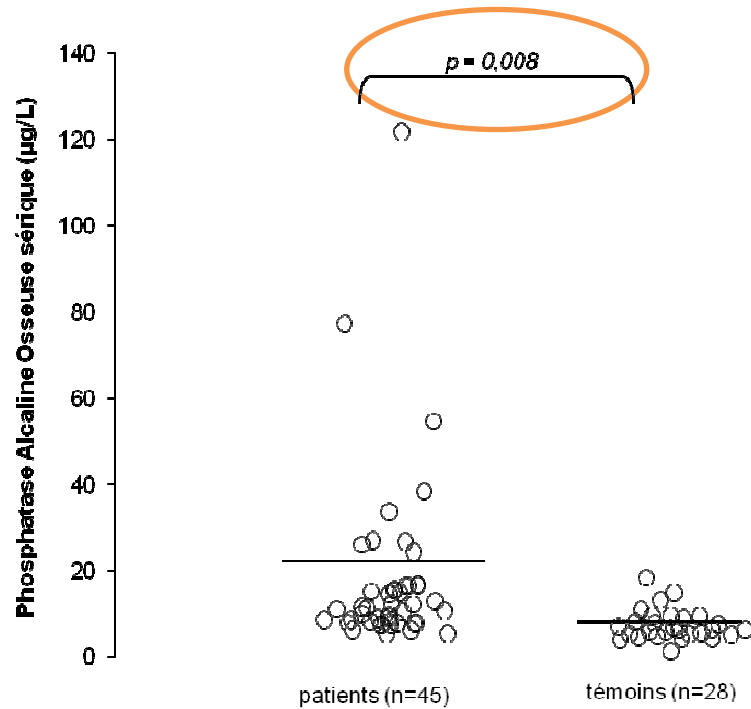


→ Marqueurs de résorption osseuse significativement plus élevés chez les sujets atteints de mastocytose

# 1.

## Comparaison patients / témoins : dosage de marqueurs osseux sériques

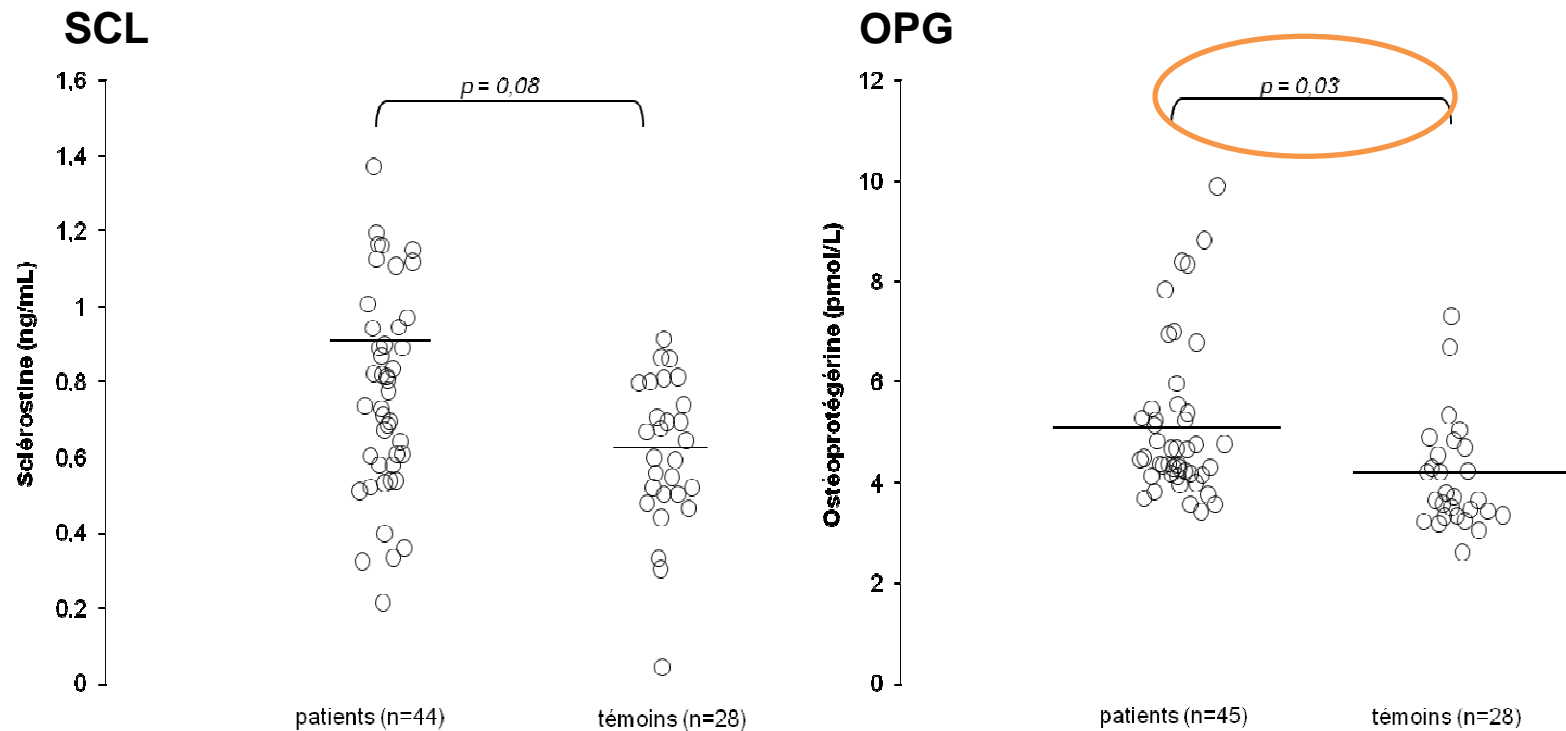
PAO



→ Marqueur de formation osseuse significativement plus élevé chez les patients

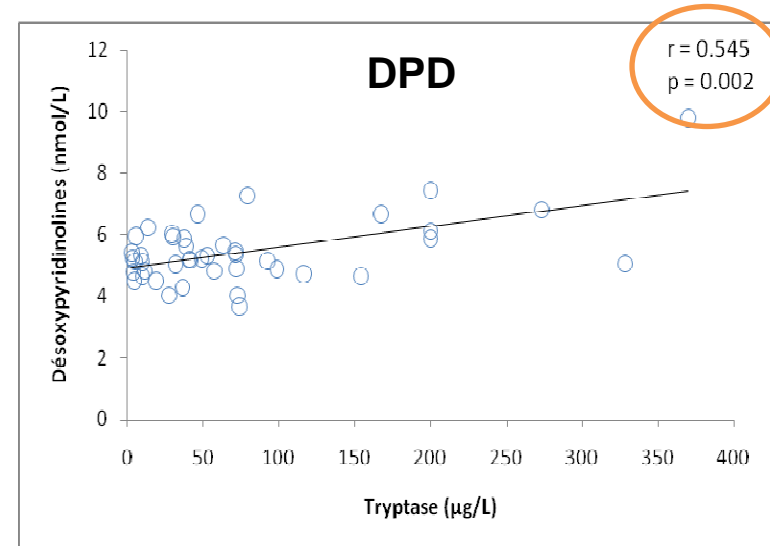
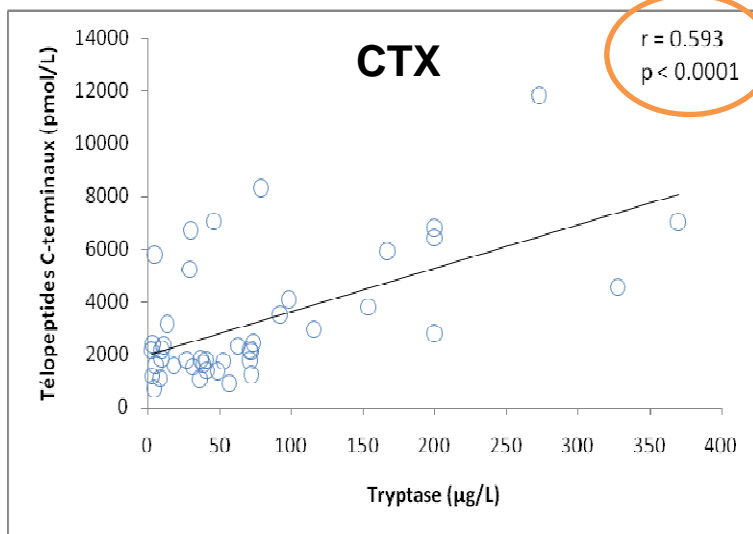
# 1.

## Comparaison patients / témoins : dosage de marqueurs osseux sériques

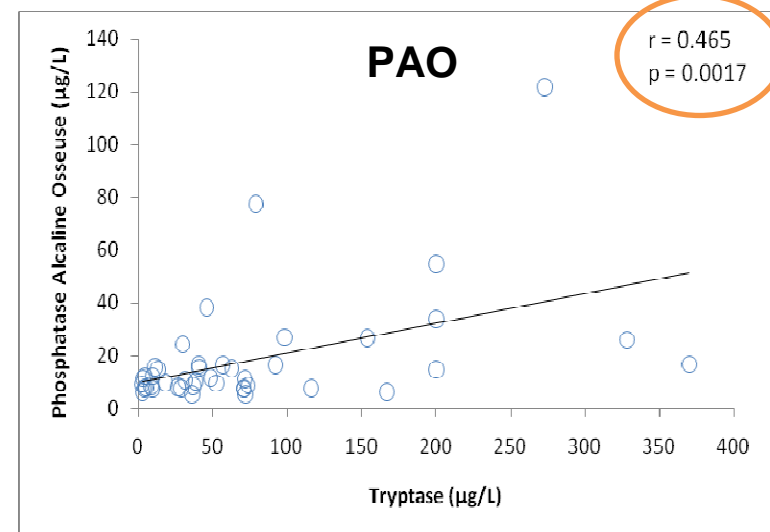


→ Seule l'**ostéprotégérine** est significativement plus **élevée** chez les sujets atteints de mastocytose

## 2. Corrélation marqueurs osseux/critères diagnostic de la mastocytose

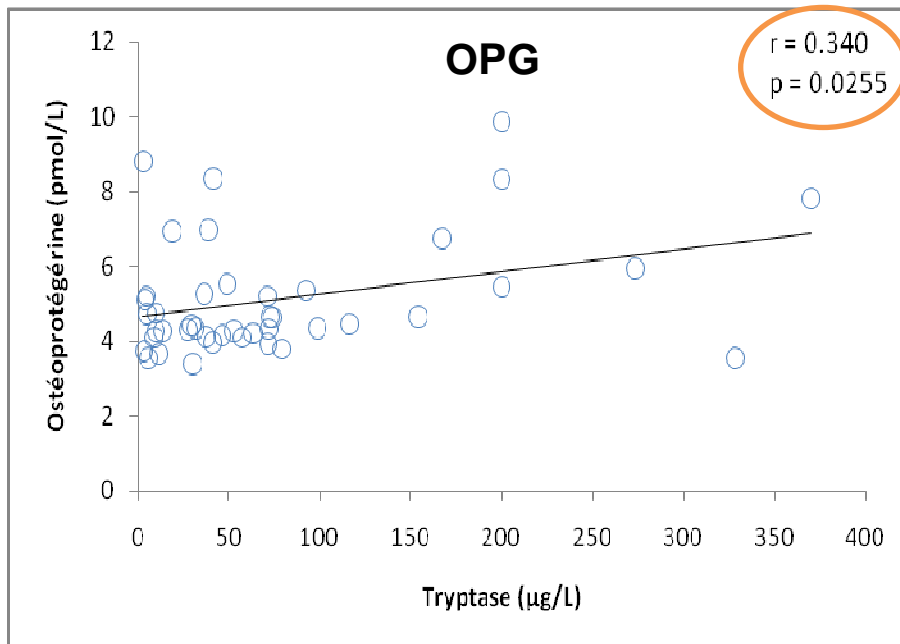


→ Corrélation marqueurs du remodelage osseux/tryptase





## 2. Corrélation marqueurs osseux/critères diagnostic de la mastocytose



→ Corrélation ostéoprotégérine/tryptase

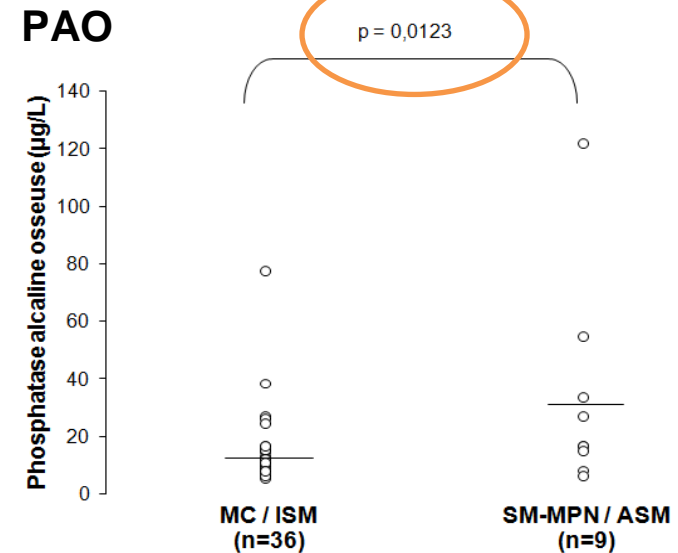
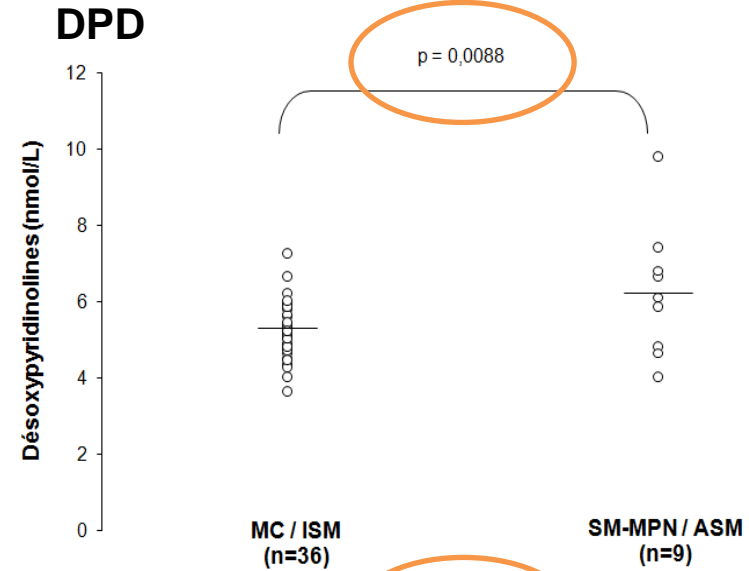
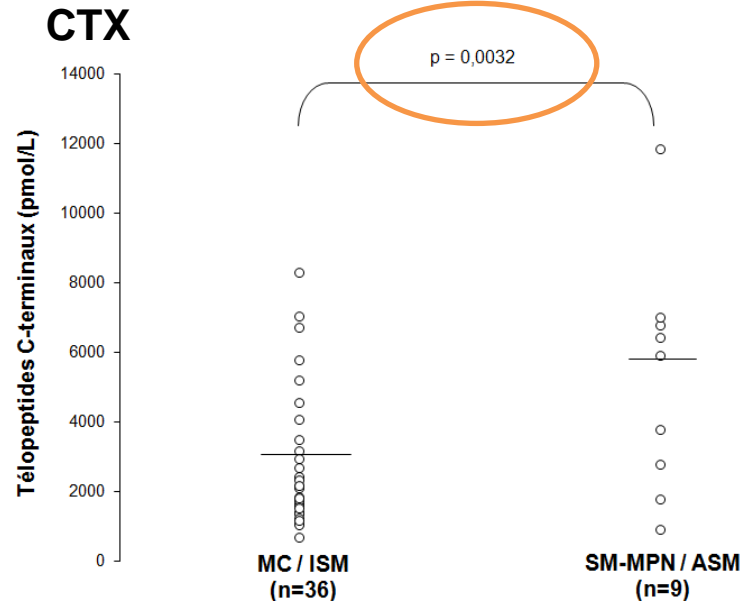
### 3. Etude des concentrations des marqueurs osseux en fonction de l'atteinte mastocytaire

Regroupement en **2 classes** :

- ✓ patients atteints de mastocytose cutanée ou de la forme systémique indolente (**MC/ISM**) → **n=36**
- ✓ patients atteints de mastocytose associée à une maladie myéloproliférative ou aggressive (**SM-NPM/ASM**) → **n=9**

# 3.

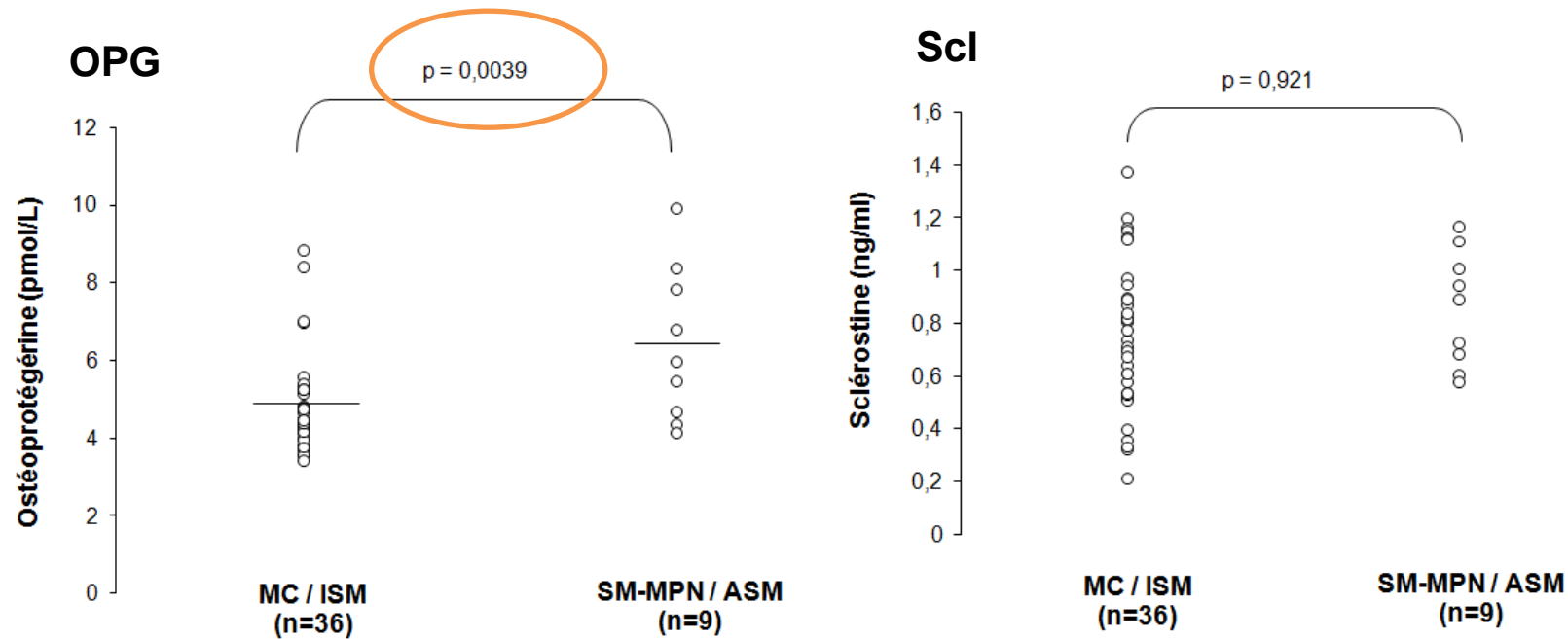
## Etude des valeurs des marqueurs osseux en fonction de l'atteinte mastocytaire



→ Marqueurs du remodelage osseux significativement plus élevés chez les sujets atteints de SM-MPN et ASM

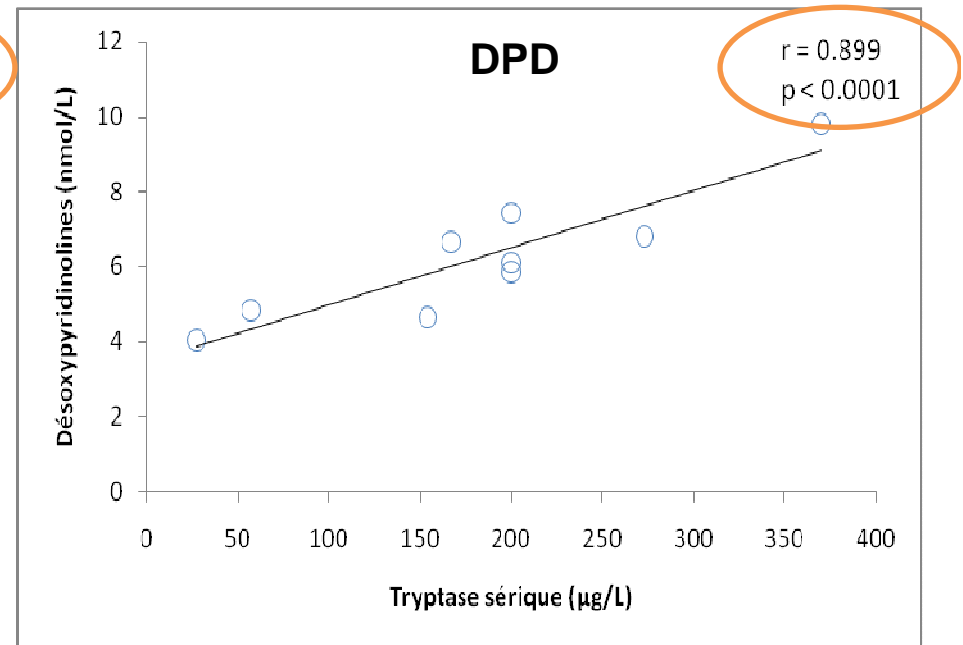
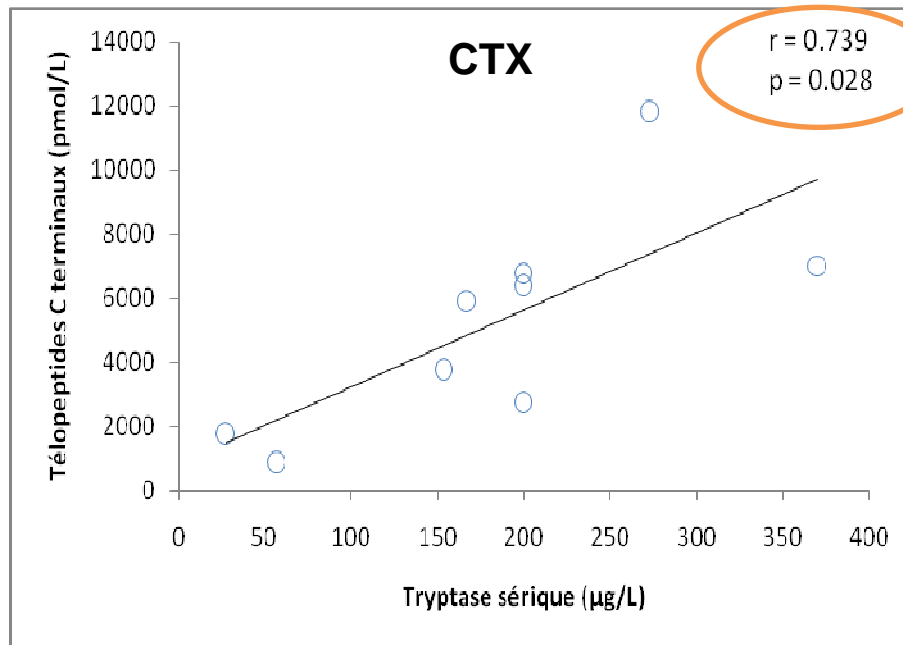
# 3.

## Etude des concentrations des marqueurs osseux en fonction de l'atteinte mastocytaire



→ Seule l'**ostéoprotégérine** est significativement plus **élevée** chez les sujets atteints de forme de **mastocytose à mauvais pronostic**

## 4. Corrélation marqueurs osseux/tryptase chez patients atteints des types agressifs de la mastocytose



→ Marqueurs de résorption osseuse corrélés aux concentrations de tryptase chez les 9 patients atteints de la forme agressive de la maladie

# Conclusion

1. **Accélération** du remodelage osseux chez les patients par rapport aux témoins :
  - **Augmentation** de l'activité **ostéoclastique**  
→ augmentation significative des **produits de dégradation** du collagène chez les sujets atteints de mastocytose
  - **Augmentation** de l'activité **ostéoblastique**  
→ activité accrue révélée par la **PAO**
  - **Augmentation** de la sécrétion d'**OPG** empêchant l'action du RANKL
2. **Marqueurs osseux** corrélés aux concentrations de **tryptase** chez tous les patients :
  - tryptase = reflet de l'activité tumorale  
→ lien mastocytose – stimulation du remodelage osseux
3. Activité du remodelage osseux plus élevée chez les patients atteints de **mastocytose agressive**
  - Marqueurs → utilité clinique potentielle dans le diagnostic et le suivi de l'atteinte osseuse au cours de la mastocytose