

Mastocytose systémique et impact osseux

Dre MARIE VAUCHER^a, Dre ELENA GONZALEZ RODRIGUEZ^b, Dre ANNA EFTHYMIU^c et Dr JULIEN SAGEZ^d

Rev Med Suisse 2023; 19: 591-5 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.819.591

La mastocytose systémique est une maladie rare se caractérisant par la prolifération clonale incontrôlée de mastocytes anormaux dans un ou plusieurs organes extracutanés. La classification par l'OMS a été révisée en 2016 et ne la considère plus comme une néoplasie myéloproliférative mais comme un sous-groupe distinct. L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans sans distinction de sexe. L'atteinte osseuse, au sens large, est très fréquente et souvent asymptomatique. L'ostéoporose ou fragilité osseuse concerne environ 20% des cas. La particularité de l'atteinte osseuse directement induite par la prolifération mastocytaire est son hétérogénéité, mêlant ostéolyse et ostéosclérose parfois simultanément. Cela rend l'interprétation des valeurs paracliniques (densité osseuse, biomarqueurs) complexe et l'attitude thérapeutique devient un vrai challenge.

Systemic mastocytosis and bone impact

Systemic mastocytosis is a rare disease characterized by the uncontrolled clonal proliferation of abnormal mast cells in one or more extracutaneous organs. It is no longer considered a myeloproliferative neoplasia but a distinct subgroup following the review of the classification by WHO in 2016. The average age at diagnosis is 60 years regardless of gender. Bone involvement, in the broad sense, is very common and often asymptomatic. Osteoporosis or bone fragility concerns approximately 20% of cases. The particularity of bone damage directly induced by mast cell proliferation is its heterogeneity, sometimes combining osteolysis and osteosclerosis simultaneously. This makes the interpretation of paraclinical values (bone density, biomarkers) complex and the therapeutic attitude becomes a real challenge.

INTRODUCTION

La mastocytose systémique (MS) est à distinguer de la mastocytose cutanée de l'enfant, se limitant à la peau, qui régresse à la puberté. Elle est dite systémique car des mastocytes de morphologie et d'immunophénotype anormaux (CD25 positif) s'accumulent dans les organes extracutanés par proliférations clonale et néoplasique.¹ La peau peut être épargnée dans environ 10% des cas.²

Sa prévalence est de 10/100000 personnes.³ En plus des symptômes liés à l'infiltration elle-même, les mastocytes

libèrent des médiateurs (histamine, leucotriènes, prostaglandines, héparine, sérotonine, tryptase, cytokines) entraînant des symptômes aspécifiques comme un prurit, un érythème et une tuméfaction cutanée, des syncopes, des céphalées, un flush, une dyspnée, des vertiges, des vomissements et des diarrhées, voire un choc anaphylactique.¹

Différentes formes de MS existent: indolente (prévalence 46%), latente (< 1%) et avancées (associée à une néoplasie myéloïde clonale secondaire (40%), agressive (12%) ou leucémie à mastocytes (1%)).¹ L'espérance de vie n'est pas réduite dans la forme indolente, contrairement à une forme avancée dont la survie moyenne est de 2 à 4 ans (2 mois pour la leucémie à mastocytes).¹

Le développement des mastocytes est régulé par le biais des récepteurs de la tyrosine kinase KIT (CD117), activés par le facteur de croissance des cellules souches (Stem Cell Factor (SCF)). Des mutations *gain of function* sont observées dans tous les sous-types de MS, comme la mutation ponctuelle sur le codon 816 du gène *c-KIT*. Elle joue un rôle central dans la prolifération, la maturation, l'adhésion et la survie des mastocytes et ainsi, revêt une grande importance pour le diagnostic (tableau 1) et la prise en charge thérapeutique.¹

Pour ne pas trop allonger cet article et se concentrer sur l'atteinte osseuse, les critères diagnostiques, les formes et les traitements de la MS ne seront pas traités ici, mais pour davantage de détails, le lecteur pourra se référer à un article

TABLEAU 1	Critères diagnostiques de la mastocytose systémique
-----------	---

Le tableau indique le critère majeur et les critères mineurs pour le diagnostic de la mastocytose systémique selon la classification de l'OMS 2016.

Le diagnostic est posé en présence du critère majeur et d'au moins 1 critère mineur ou, en l'absence du critère majeur, d'au moins 3 critères mineurs.

Critère majeur

- Mise en évidence d'infiltrats multifocaux de mastocytes, c'est-à-dire au minimum 15 mastocytes/agrégat, dans la moelle osseuse et/ou d'autres organes extracutanés

Critères mineurs

- > 25% de mastocytes immatures ou atypiques dans le frottis de la moelle osseuse ou dans d'autres organes extracutanés
- Mise en évidence d'une mutation ponctuelle de KIT sur le codon 816 dans les mastocytes de la moelle osseuse, du sang ou d'autres organes extracutanés (*c-KIT D816V*)
- Expression de CD25 avec ou sans CD2 par les mastocytes de la moelle osseuse, du sang ou d'autres organes extracutanés, en plus des marqueurs des mastocytes normaux
- Tryptase sérique > 20 µg/l de façon persistante (> 3 mois d'intervalle)

(Adapté de réf. 1).

^aService de médecine interne, HFR Fribourg, Hôpital cantonal, 1700 Fribourg, ^bCentre interdisciplinaire des maladies osseuses, Service de rhumatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cService d'héματο-oncologie, HFR Fribourg, Hôpital cantonal, 1700 Fribourg, ^dFMH médecine interne générale, Curriculum suisse des maladies osseuses, Rés'Os Sàrl, Route de l'Intyamon 113, 1635 La Tour-de-Trême
marie.vaucher@h-fr.ch | elena.gonzalez-rodriguez@chuv.ch | anna.efthymiou@h-fr.ch
jsi@cm-latour.ch

de Reinhart et coll. paru dans le *Forum médical suisse* de 2019⁴ ou à l'article de Pardanani et coll. de 2021.¹

VIGNETTE CLINIQUE

Mme B., 49 ans, présente une mastocytose cutanée en progression depuis une douzaine d'années. La tryptase sérique reste élevée à 23 µg/l sur 2 prélèvements à 3 mois d'intervalle ($n < 13,4$). La ponction-biopsie médullaire montre quelques agrégats de mastocytes atypiques (fusiformes) au frottis médullaire, CD25+ à la cytométrie en flux médullaire et avec présence de la mutation *c-KIT D816V* à l'analyse médullaire par PCR. Pas de critère B ou C aux examens complémentaires. Le diagnostic de MS indolente est retenu (3 critères mineurs).

IMPACT OSSEUX LORS DE LA MS

Ostéoporose: définitions et prévalence

L'ostéoporose densitométrique est définie selon l'OMS par un T-score $< -2,5$ déviations standards (DS) sur au moins 1 site à l'ostéodensitométrie. Avant 50 ans (ou avant la ménopause), le terme de « densité osseuse abaissée » définie par un Z-score < -2 DS est plus adéquat.

L'ostéoporose est secondaire à une maladie ou à une médication chez environ 50% des femmes périménopausées et 30-60% des hommes.⁵ Environ 1,3% des ostéoporoses sont secondaires à une MS (voire 9% chez les hommes avec une ostéoporose « idiopathique »!).⁶ Parfois, elle peut en être le seul symptôme.⁷

En cas de MS, 8 à 40% des patients ont une ostéoporose,⁶ surtout lors de forme indolente plutôt qu'avancée.⁸ Les hommes sont plus touchés⁹ et présentent plus souvent des fractures vertébrales que les femmes.¹⁰ D'autres facteurs de risque pour les fractures de fragilité sont: un T-score bas au col du fémur, l'âge au diagnostic, la consommation d'alcool, l'absence d'atteinte cutanée (reflet du délai diagnostique) et un taux élevé de tryptase.^{1,11}

Ostéosclérose et risque fracturaire

L'ostéosclérose locale ou diffuse est présente dans 10% des MS, probablement sous-estimée car souvent asymptomatique, et touche principalement les femmes.⁶ La qualité osseuse est altérée suite à un épaississement des trabécules existant au centre de l'espace spongieux en lien avec l'infiltration mastocytaire⁷ et à un remodelage osseux augmenté.⁹ Ainsi, elle est plus fréquente dans les formes avancées:⁶ dans 75% d'entre elles, la densité minérale osseuse (DMO) est augmentée (versus 3% dans la forme indolente). La valeur de la DMO est faussement normale chez près de la moitié des patients ayant pourtant une fracture de fragilité, induisant une sous-estimation du risque fracturaire.⁹

Ostéolyse

Rarement, en cas de MS, des lésions ostéolytiques uniques ou multiples, jusqu'à 4-5 cm de diamètre peuvent être visibles,

parfois entourées d'un halo sclérotique. Ces dernières sont associées à un facteur de mauvais pronostic et à une forme de MS plus agressive. L'atteinte ostéoporotique concomitante à une ostéosclérose ou à des lésions ostéolytiques peut se retrouver chez un seul et même individu.³

Utilité de la tryptase

Le dosage de la tryptase sérique sert au dépistage de la MS chez les patients avec fractures vertébrales multiples ou DMO lombaire particulièrement abaissée. Sa valeur est proportionnelle à l'infiltration de la moelle osseuse par les mastocytes.^{3,10} Une élévation persistante est présente dans 95% des cas de MS. Cependant, elle ne permet pas de poser le diagnostic à elle seule (**tableau 1**) car elle peut s'observer dans l'insuffisance rénale, l'urticaire, le psoriasis, les troubles hématologiques, l'onchocercose et l'ischémie myocardique.² A contrario, une tryptase normale ne permet pas d'exclure une MS. En cas d'ostéoporose idiopathique avec une tryptase normale chez un patient avec suspicion clinique de mastocytose (prurit, érythème et tuméfaction cutanée, syncopes, céphalées, flush, dyspnée, vertiges, vomissements et diarrhées, voire une anaphylaxie), notre recommandation serait d'effectuer une biopsie médullaire chez les patients avec des valeurs densitométriques particulièrement abaissées à la colonne lombaire ou au moins une fracture de fragilité vertébrale.

Physiopathologie des mastocytes dans l'ostéomodulation

La physiopathologie de l'atteinte osseuse associée à la MS est complexe et encore mal comprise. L'atteinte est très variable allant de douleurs osseuses, à l'ostéopénie, voire l'ostéoporose avec ou sans fracture de fragilité, à une ostéosclérose diffuse ou focale, et même à la combinaison de ces dernières. L'ostéoporose est induite soit par l'infiltration néoplasique des mastocytes, soit par l'effet des médiateurs inflammatoires et des cytokines sécrétées par les mastocytes¹⁰ (**figure 1**).

Les agrégats multifocaux de mastocytes, fixés sur les ostéoblastes ou les cellules bordantes, envahissent la moelle osseuse dans les zones paratrabéculaires et périvasculaires, plutôt que corticales. Ainsi, la colonne vertébrale est plus touchée que le fémur.^{1,6,11} L'os trabéculaire est quantitativement diminué et affiné, en revanche sa cellularité est augmentée.⁶ Sa microarchitecture est alors désorganisée.⁷

L'ostéoclaste est le principal acteur de l'atteinte osseuse. Les cytokines (TNF α , IL-1, IL-6 et IL-17) et d'autres médiateurs (histamine, héparine, tryptase) activent les ostéoclastes (résorption osseuse) par la voie RANKL. Aussi impliquée, la voie WNT/ β -caténine va induire une formation osseuse désorganisée par les ostéoblastes.³ Au contraire de l'ostéoporose cortico-induite, le nombre des ostéoblastes n'est pas diminué.

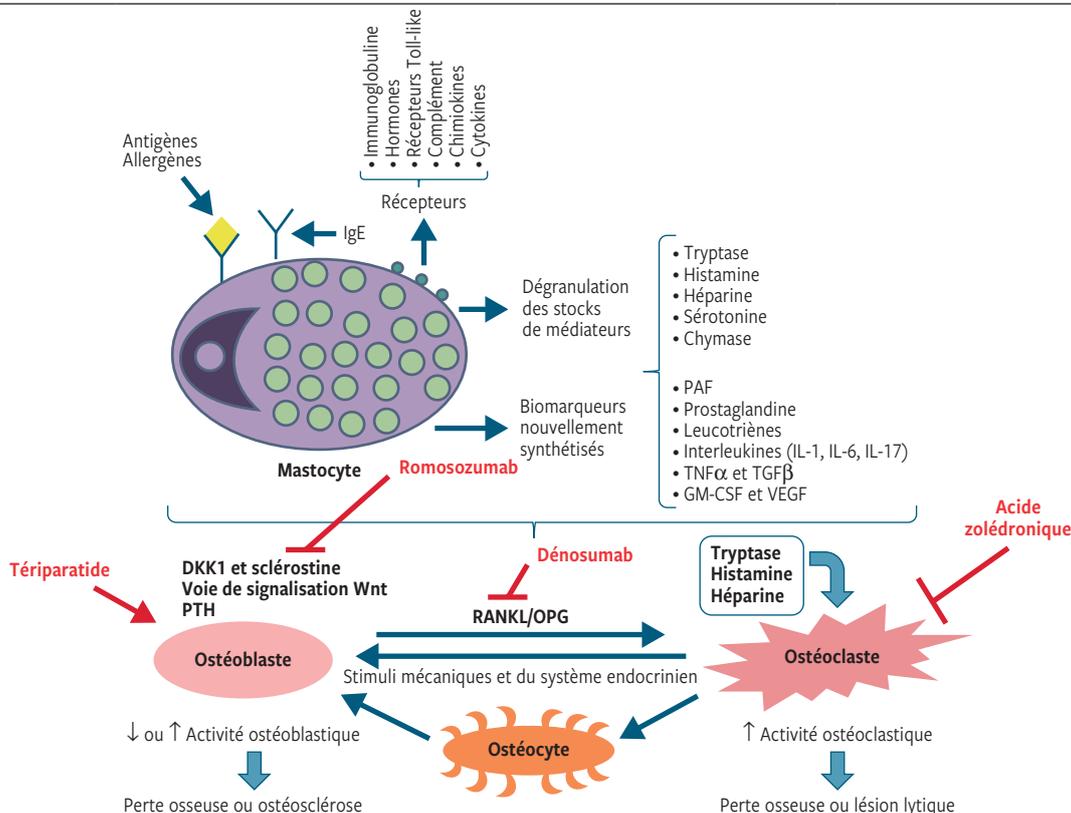
Interprétation des biomarqueurs

Les marqueurs de formation osseuse (propeptide N-terminal du procollagène de type 1 (P1NP)) et de lyse (C-terminal telopeptide du collagène de type 1 (CTX ou β -crosslaps)) sont le plus souvent normaux dans la MS indolente, sans corrélation avec le T-score, contrairement à l'ostéoporose postménopausique.⁹ Dans les MS avancées, l'ostéoprotégérine (OPG),

FIG 1 Pathogenèse de l'atteinte osseuse en cas de mastocytose systémique

→ : stimulation; ⊖ : inhibition; ↑ : augmentation; ↓ : diminution.

DKK1 : Dickkopf-1; GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages); OPG : ostéoprotégérine; PAF : facteur d'activation plaquettaire; PTH : parathormone; RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand; TGF β : Transforming Growth Factor- β (facteur de croissance transformant bêta); TNF α : Tumor Necrosis Factor- α (facteur de nécrose tumorale alpha); VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).



(Adaptée avec autorisation de réf. 3).

marqueur de formation osseuse, et le CTX sont augmentés, en corrélation à la tryptase sérique.⁶ En cas d'ostéosclérose, le CTX a tendance à être élevé, signe du remodelage osseux augmenté, associé à un taux de tryptase très élevé.⁹

Indication à l'ostéodensitométrie

Un dépistage de l'ostéoporose par densitométrie est indiqué pour toute MS confirmée, avec un suivi tous les 2 à 3 ans en présence d'ostéoporose ou tous les 3 à 5 ans en son absence.¹² En Suisse, l'examen est remboursé par la LAMal en cas d'ostéoporose documentée par densitométrie ou sous conditions selon l'annexe 1 de l'OPAS (Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins). Étant donné que la MS ne fait pas partie de ces conditions, les assurances peuvent en refuser la prise en charge.

TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

Vu le rôle central des ostéoclastes dans l'atteinte osseuse en cas de MS, les agents antirésorbants (bisphosphonates) restent le traitement de choix (figure 1). L'acide zolédronique (5 mg IV 1 x/an) est celui qui a montré la plus importante augmentation de la DMO, surtout sur la colonne lombaire, et

le meilleur contrôle du remodelage osseux.¹⁰ Cependant, la réponse densitométrique et la tolérance sont moins bonnes que dans la population générale (péjoration des symptômes digestifs, davantage de symptômes pseudo-grippaux après la perfusion).³

Il existe peu de données concernant l'utilisation des nouvelles substances pharmacologiques lors de la MS et leur utilisation dans la pratique découle souvent d'avis d'experts. Le dénosumab (60 mg SC tous les 6 mois), anticorps monoclonal anti-RANKL, est une alternative en cas d'intolérance au zolédronate ou de fracture sous bisphosphonate. Il a un impact sur les biomarqueurs osseux (CTX et tryptase sérique) et est bien toléré.³ En cas de grossesse, un bisphosphonate sera privilégié dans les cas sévères si une pause thérapeutique n'est pas envisageable; le dénosumab est tératogène à partir du deuxième trimestre.¹³

Une autre alternative thérapeutique peut être la stimulation des ostéoblastes par le tériparatide (20 µg/jour SC pour 18 à 24 mois), fragment actif de la parathormone humaine endogène (rhPTH[1-34]). Cependant, selon les opinions d'experts, ce traitement pourrait favoriser la croissance et la prolifération des mastocytes anormaux et donc induire des formes plus agressives de MS.⁶ Ce risque est hypothétique et il n'y a pas de

cas décrit dans la littérature. Dans notre pratique clinique, aucune transformation maligne n'a été mise en évidence. La mise en place d'un tel traitement doit se faire par un spécialiste en maladies osseuses et en coordination avec l'hématologue.

Dans les cas réfractaires ou en présence d'effets secondaires intolérables, plusieurs études ont proposé de combiner bisphosphonates et interféron- α .³ La réflexion sous-jacente est que l'interféron- α va réduire l'inflammation, donc la sécrétion de tryptase et ainsi son impact osseux. Une augmentation de la DMO est notée mais le traitement est mal toléré en raison des effets secondaires de l'interféron.⁶

Les autres traitements ciblant la MS comme la cladribine (Litak), à effet cytoréducteur, ou la midostaurine (Rydapt), qui interagit avec le ligand du récepteur kit (SCF), peuvent permettre d'améliorer les valeurs osseuses en diminuant la charge mastocytaire médullaire.³ Cependant, leur indication reste les formes avancées de MS et non l'ostéoporose secondaire à la pathologie.

Dans tous les cas, le taux de vitamine D doit être suffisant (autour de 75 nmol/l) et un apport calcique de 1000-1500 mg/jour est recommandé.

VIGNETTE CLINIQUE (SUITE)

Une ostéoporose densitométrique est diagnostiquée au début 2020 avec un T-score lombaire à -3,9 DS. Aucune fracture vertébrale radiologique n'est présente au VFA (Vertebral Fracture Assessment). Un traitement annuel de zolédronate 5 mg IV est débuté.

Perspectives

La tryptase médullaire ou osseuse, mesurée à l'aspiration médullaire, serait un nouveau critère diagnostique avec une sensibilité proche des 100%, meilleure que la biopsie médullaire, avec peu de faux négatifs, permettant d'éviter une biopsie médullaire en cas de résultat négatif et, lors de MS agressive, de surveiller l'efficacité du traitement.¹⁴ Elle serait un marqueur encore plus prédictif de fracture de fragilité. Cependant, elle n'est pas encore utilisée en routine clinique et en est encore au stade expérimental.

En cas de MS, contrairement à l'ostéoporose postménopausique, le lien n'est pas aussi fort entre le T-score et le risque fracturaire. La perturbation de l'architecture osseuse pourrait être reflétée par le TBS (Trabecular Bone Score), qui est corrélé au taux de tryptase selon une récente étude.¹⁵ Une

pondération du T-score par le TBS^{16,17} pourrait être une aide à la décision thérapeutique, comme cela se fait déjà dans d'autres causes d'ostéoporose. De plus, le BSI (Bone Strain Index), un index de déformation en réponse à la charge, aussi corrélé à la tryptase, reflète une mauvaise résistance lombaire à la compression en cas de MS et pourrait être une aide décisionnelle,¹⁵ mais il n'est pas disponible en routine clinique.

Autorisé depuis fin 2020 par Swissmedic pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique sévère à haut risque de fracture, le romosozumab (Evenity, anticorps monoclonal humanisé (IgG2) qui se lie à la sclérostine pour l'inhiber) n'a actuellement pas été étudié en cas de MS mais reste une piste thérapeutique à explorer à l'avenir.

CONCLUSION

Une meilleure compréhension de la maladie et plusieurs pistes physiopathologiques permettent d'expliquer l'atteinte osseuse en cas de MS et orientent le clinicien dans sa prise en charge thérapeutique.

Cependant, beaucoup de zones d'ombre persistent comme la corrélation des valeurs de densitométrie et des biomarqueurs suivant le stade de la MS. À cela s'ajoutent l'évolution constante des thérapies de l'ostéoporose et le peu de littérature actuelle basée sur l'évidence concernant le devenir clinique des patients traités. Au final, le challenge est toujours bien présent!

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Dans la mastocytose systémique (MS), la fragilité osseuse touche préférentiellement la colonne vertébrale
- Les facteurs de risque de fragilité osseuse en cas de MS sont: la forme indolente, le sexe masculin et un taux de tryptase élevé
- En cas de MS avancée avec ostéosclérose, une densité minérale osseuse (DMO) normale peut faussement rassurer sur le risque fracturaire
- Le traitement de choix en première ligne reste les bisphosphonates
- En cas de péjoration de la DMO ou de fracture nouvelle sous bisphosphonates, un relai par dénosumab ou téraparatide, après discussion avec l'hématologue, est indiqué

1 **Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021 Apr 1;96(4):508-25. DOI: doi.org/10.1002/ajh.26118.

2 Garla VV, Chaudhary KUQ, Yaqub A. Systemic mastocytosis: a rare cause of osteoporosis. *Pan Afr Med J.* 2019 Apr 9;32:169. DOI: 10.11604/

pamj.2019.32.169.16640.

3 **Asadipooya K, Greene LW. Systemic Mastocytosis and Bone-Related Events. in Cem A (dir.). *Mastocytosis: A Comprehensive Guide*, Cham: Springer International Publishing; 2020;123-40. DOI: 10.1007/978-3-030-27820-5_8.

4 *Reinhart S, Rüfer A, Zimmermann D, et al. Quand les mastocytes rendent

malade. *Forum Med Suisse.* 2019;19(31-32):507-11. DOI: fms.2019.08324.

5 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.* *JAMA.* 2001 Feb 14;285(6):785-95. DOI: 10.1001/jama.285.6.785.

6 Orsolini G, Viapiana O, Rossini M,

Bonifacio M, Zanotti R. Bone Disease in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018 Aug;38(3):443-54. DOI: 10.1016/j.iac.2018.04.013.

7 Bouvard B, Pascaretti-Grizon F, Legrand E, et al. Bone lesions in systemic mastocytosis: Bone histomorphometry and histopathological mechanisms. *Morphologie.* 2020 May;104(345):97-108.

DOI: 10.1016/j.morpho.2020.01.004.

8 Riffel P, Schwaab J, Lutz C, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Apr;146(4):945-51. DOI: 10.1007/s00432-019-03119-3.

9 Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone.* 2011 Oct;49(4):880-5. DOI: 10.1016/j.bone.2011.07.004.

10 Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014 May;34(2):383-96. DOI:

10.1016/j.jac.2014.01.011.

11 *Veer EVD, Arends S, Hoek SVD, et al. Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec;134(6):1413-21. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.003.

12 Artuso A, Tripi G, Viapiana O, et al. Longitudinal Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Metabolism Markers in Patients with Indolent Systemic Mastocytosis without Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2017 Jan;100(1):40-6. DOI: 10.1007/s00223-016-0198-3.

13 Boyce Rogely W, Varela A, Chouinard L, et al. Infant cynomolgus monkeys exposed to denosumab in utero exhibit

an osteoclast-poor osteopetrotic-like skeletal phenotype at birth and in the early postnatal period. *Bone.* 2014 Jul;64:314-25. DOI: 10.1016/j.bone.2014.04.002.

14 Bulai Livideanu C, Apoil PA, Laurent C, et al. La tryptase médullaire, un nouveau critère diagnostique de l'atteinte systémique de la mastocytose. *Ann Dermatol Venereol.* 2020 Dec;147(12 Suppl):A112. DOI: 10.1016/j.annder.2020.09.075.

15 Ulivieri FM, Rinaudo L, Piodi LP, et al. Usefulness of Dual X-ray Absorptiometry-Derived Bone Geometry and Structural Indexes in Mastocytosis. *Calcif Tissue Int.* 2020 Dec;107(6):551-8. DOI: 10.1007/

s00223-020-00749-5.

16 Leslie WD, Shevroja E, Johansson H, et al. Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry. *Osteoporosis Int.* 2018 Mar;29(3):751-8. DOI: 10.1007/s00198-018-4405-0.

17 *Shevroja E, Lamy O, Rodriguez EG, Hans D. [Towards an individualized bone health report focused on the patient – Bone parameters and treatment options]. *Rev Med Suisse.* 2021 Apr 21;17(735):774-9. French.

* à lire

** à lire absolument