

L'ostéoporose dans la bêta-thalassémie

Physiopathologie, prise en charge et traitements

Dr Emmanuelle Bernit
Service de Médecine Interne



INTRODUCTION :

Pourquoi parle t'on de la maladie osseuse de la thalassémie ?

- ▶ Le régime transfusionnel (TF) et la chélation du fer ont amélioré la durée et la qualité de vie des patients thalassémiques
- ▶ On voit donc apparaître des complications au long terme de la maladie
- ▶ Pathogénie osseuse pas entièrement comprise
- ▶ Morbidité importante avec défaut de croissance, ostéoporose, fractures, déformations rachidienne, compressions radiculaires et douleurs, rarement ostéonécroses
- ▶ Des facteurs de risque vont pouvoir s'ajouter les uns aux autres chez une même personne
 - ▶ Difficile de quantifier la part de chaque FDR et d'établir un traitement optimal et personnalisé

Plan

- ▶ L'architecture osseuse et le rôle physiologique osseux dans l'organisme
- ▶ Ostéoporose :
 - ▶ Définition
 - ▶ Facteurs de risque de la population générale
- ▶ Ostéoporose et thalassémie : une association fatale ?
- ▶ Prévention primaire et secondaire
- ▶ Traitements

1. ROLES DU TISSU OSSEUX

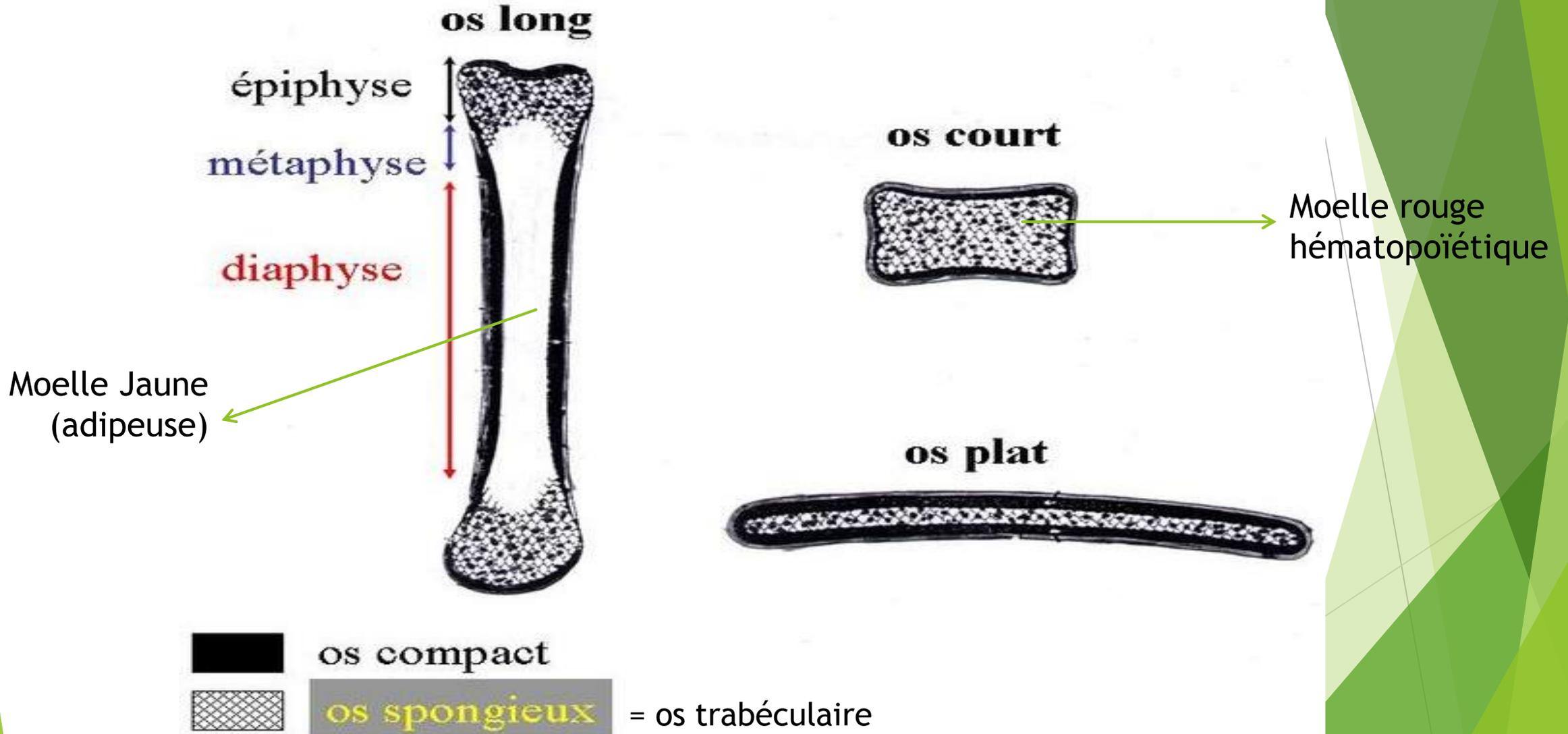


- ▶ **Biomécanique** du squelette permettant la locomotion
- ▶ **Protection** des organes
- ▶ **Hématopoïétique** : fabrication de cellules sanguines
- ▶ **Métabolique** : maintien de l'équilibre phosphocalcique
 - ▶ Contient 99% du Ca et 90 % du P de l'organisme

2.COMPOSITION DU TISSU OSSEUX

- ▶ Eau
- ▶ **Matières organiques :**
 - cellules osseuses : Ostéocytes, Ostéoclastes et Ostéoblastes
 - Fibres de collagènes de type I
 - Protéines
- ▶ **Sels minéraux inorganiques :**
 - ▶ Hydroxyapatite de Ca et carbonate de Ca

3. ARCHITECTURE DE L OS

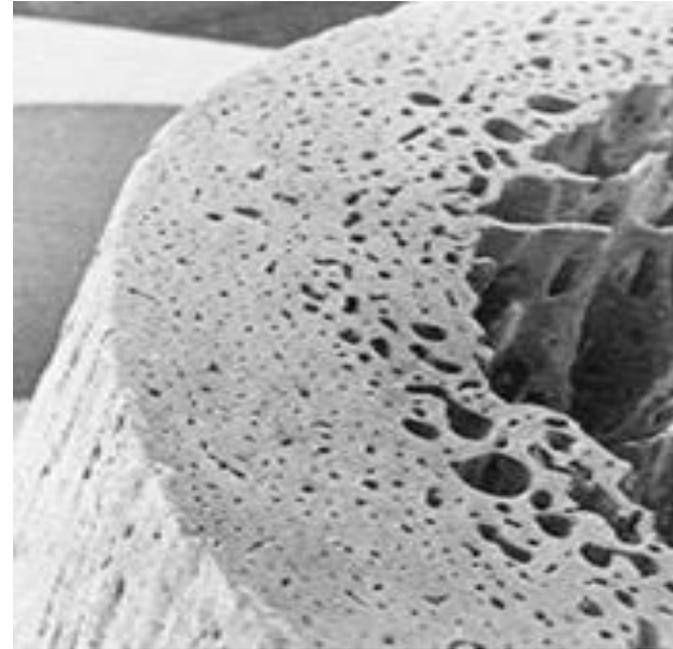


3. ARCHITECTURE DE L'OS

OS COMPACT OU CORTICAL

80% du squelette

Constitue la paroi externe de tout os et les diaphyse/métaphyse des os longs



Organisation spatiale stricte lamellaire (collagène) avec cellules agencées entre elles

Pas d'espace libre

3. ARCHITECTURE DE L'OS

OS SPONGIEUX OU TRABÉCULAIRE

20% du squelette

Os plats, os courts

Epiphyse des os longs

Contient la Moelle rouge

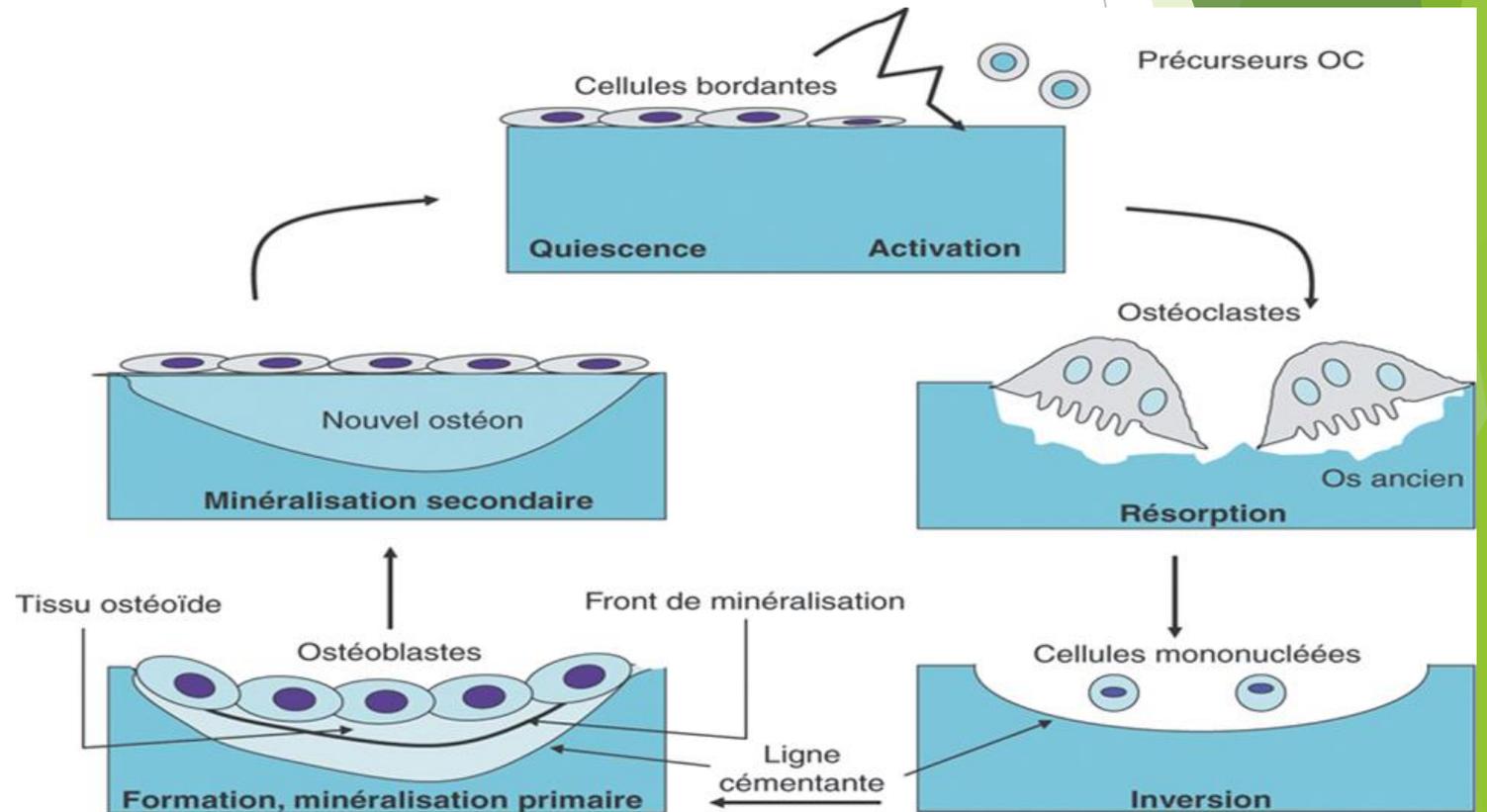
Travées osseuses avec multitudes d'espaces libres contenant vaisseaux et moelle rouge hématopoïétique



4. LE REMODELAGE OSSEUX

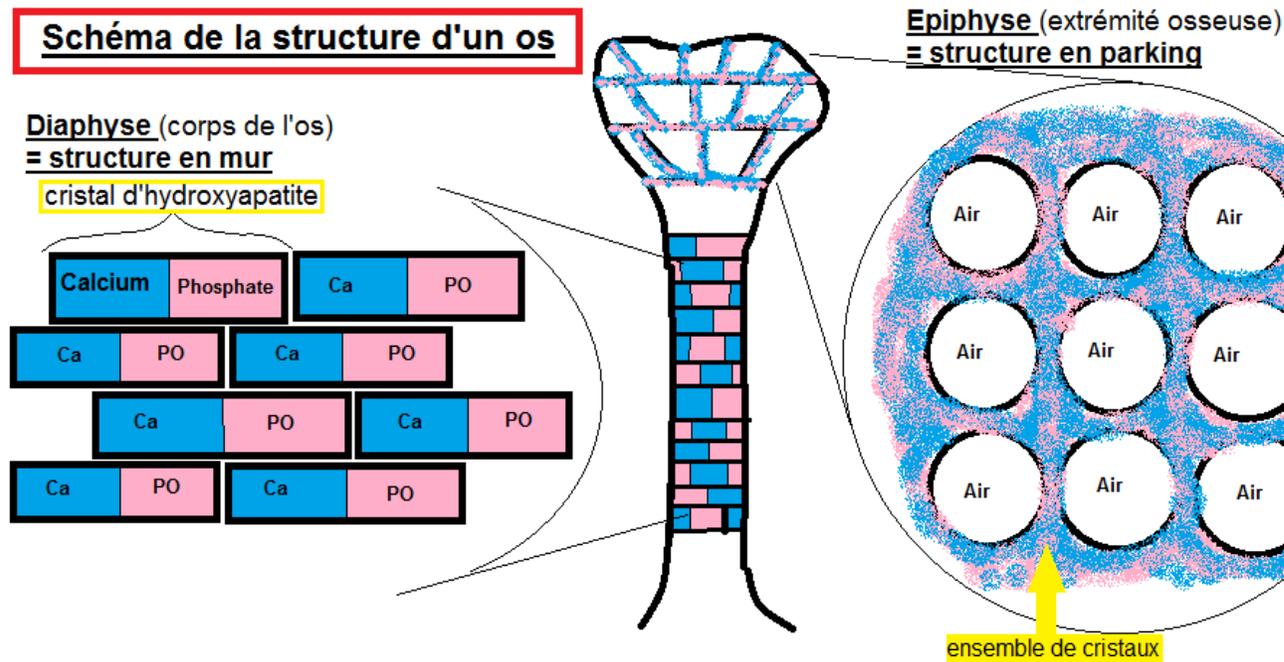
L'os est un tissu vivant en perpétuel processus lent de renouvellement par destruction/reconstruction

- **Renouvellement tissulaire** et réparation des lésions osseuses



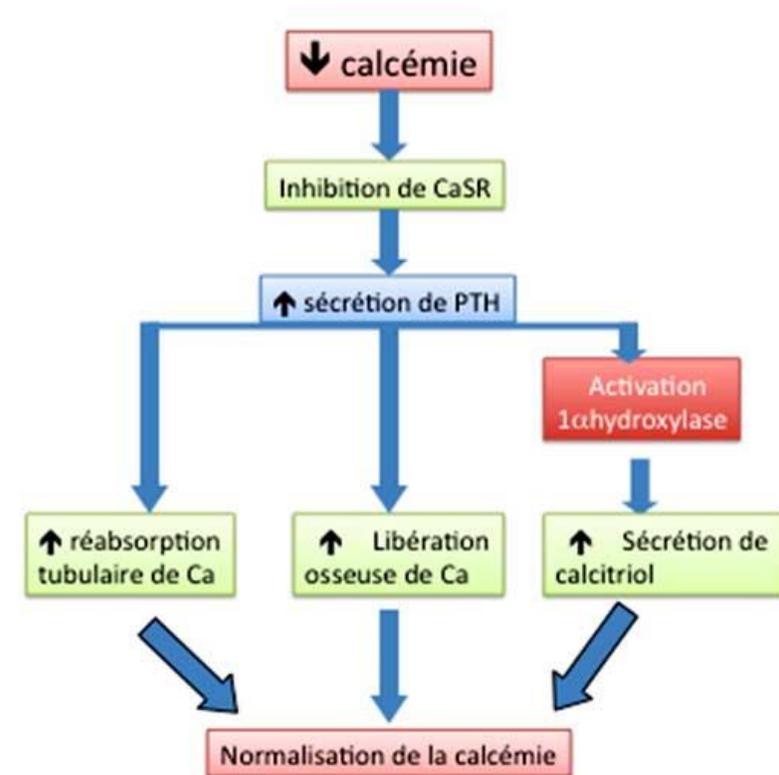
5. MAINTIEN DE L'EQUILIBRE PHOSPHOCALCIQUE

- ▶ Avoir une stock stable d'hydroxyapatite squelettique pour une bonne résistance mécanique
- ▶ Maintenir une concentration stable de calcium et phosphore extra cellulaire
- ▶ Eviter les dépôts vasculaires phosphocalciques



LES ACTRICES DE L'EQUILIBRE PHOSPHOCALCIQUE

- ▶ La Vitamine D :
 - ▶ augmente l'absorption intestinale du Ca et du Phosphore
 - ▶ favorise la minéralisation par les cellules osseuses
- ▶ La Parathormone (PTH) :
 - ▶ augmente la résorption osseuse
 - ▶ diminue l'excrétion urinaire du Ca
- ▶ Si la Vit D baisse, la PTH augmente pour compenser
- ▶ BUT: calcémie stable autour de 2,4 mmol/L



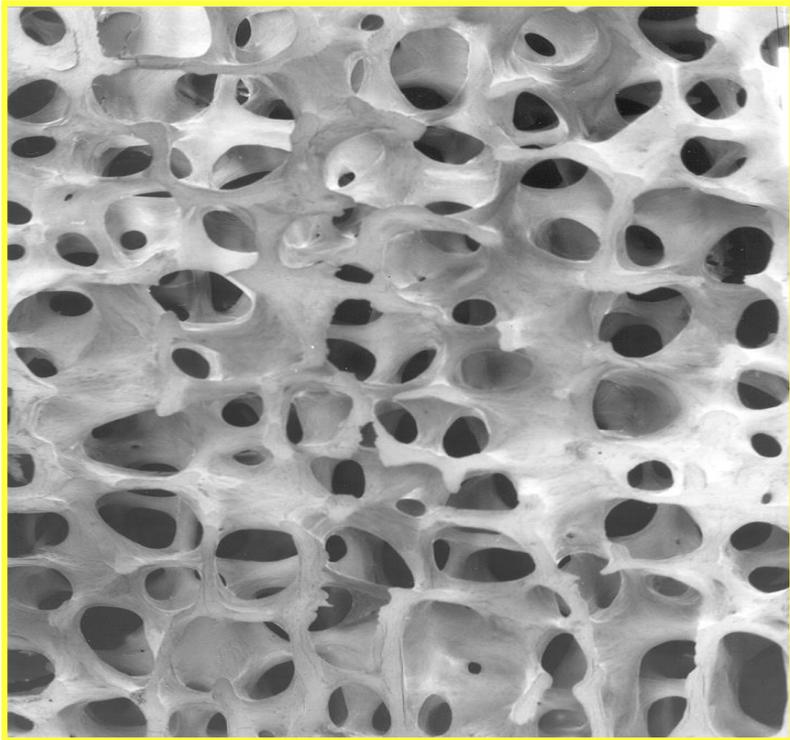
OSTEOPOROSE

DEFINITION OMS

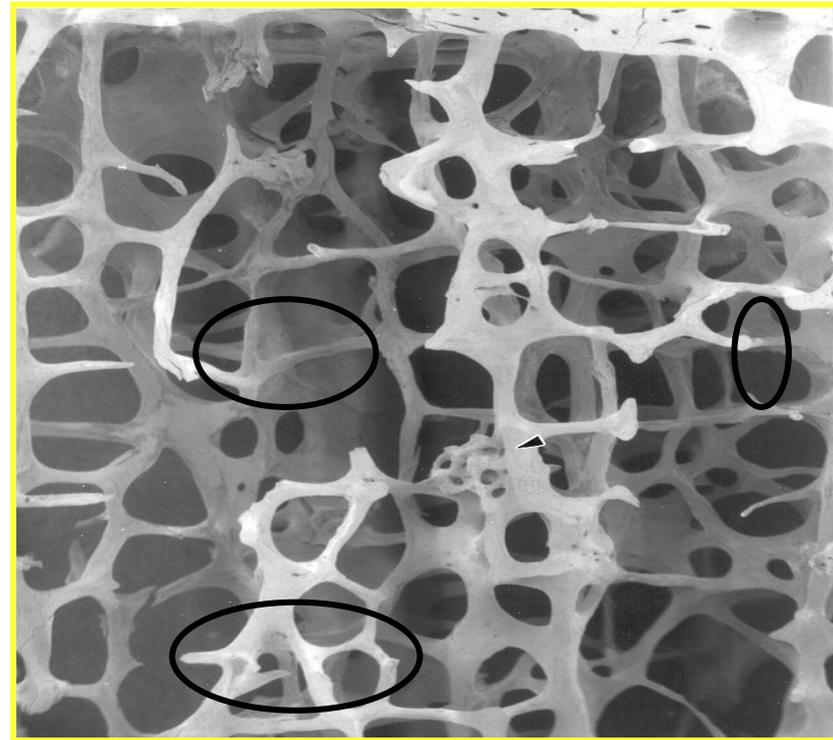
« L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette caractérisée par une densité minérale osseuse (DMO) basse ET par des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture »

COUPES DE MICROSCANNER SUR BIOPSIE OSSEUSE

OS NORMAL



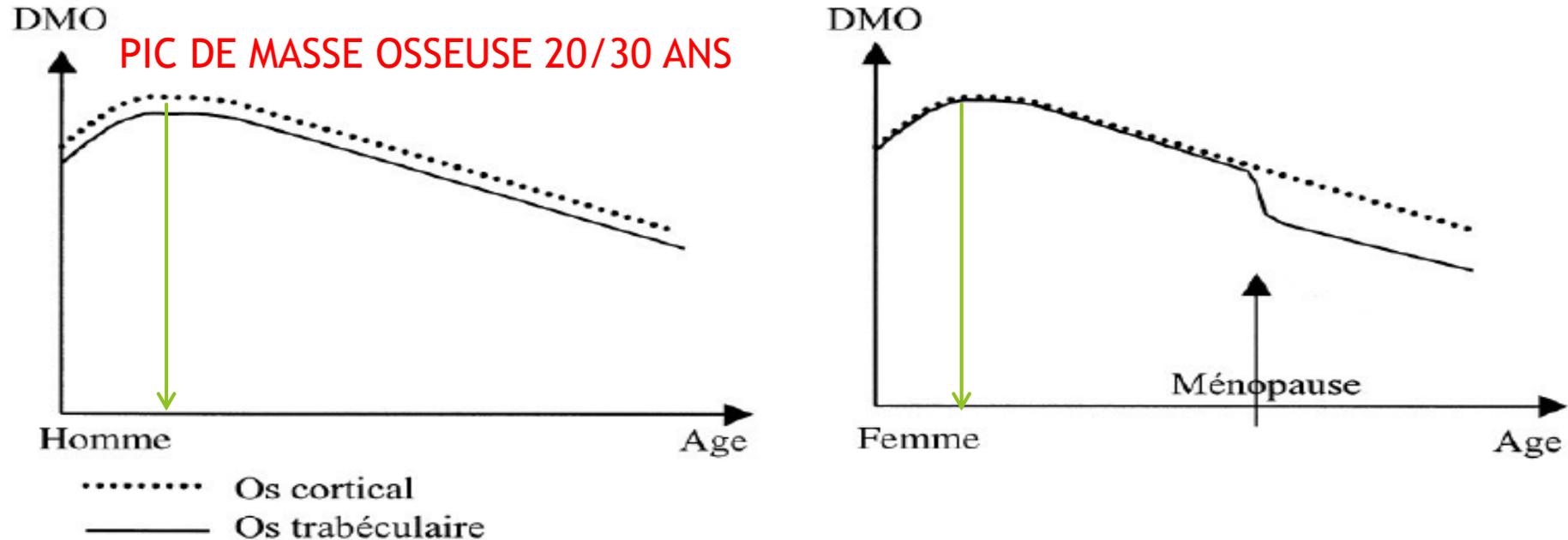
OSTEOPOROSE



Diminution de la masse osseuse
Déconnexions trabéculaires
Amincissement des travées

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'OP : FRACTURES À BASSE ENERGIE

Fig. 4.1. Évolution de la masse osseuse chez l'homme et la femme en fonction de l'âge.



Diagnostic

L'ostéoporose est **INDOLORE** !

Seule manifestation clinique : **FRACTURE** !

Il faut donc en faire le diagnostic **AVANT** la première fracture grâce à la **Densitométrie Minérale Osseuse** **ET** la recherche d'éventuels facteurs de risque.

- ▶ Le bilan sanguin est normal
 - ▶ Il est uniquement réalisé pour éliminer un diagnostic différentiel devant une fracture douteuse (myélome, métastase ?...)

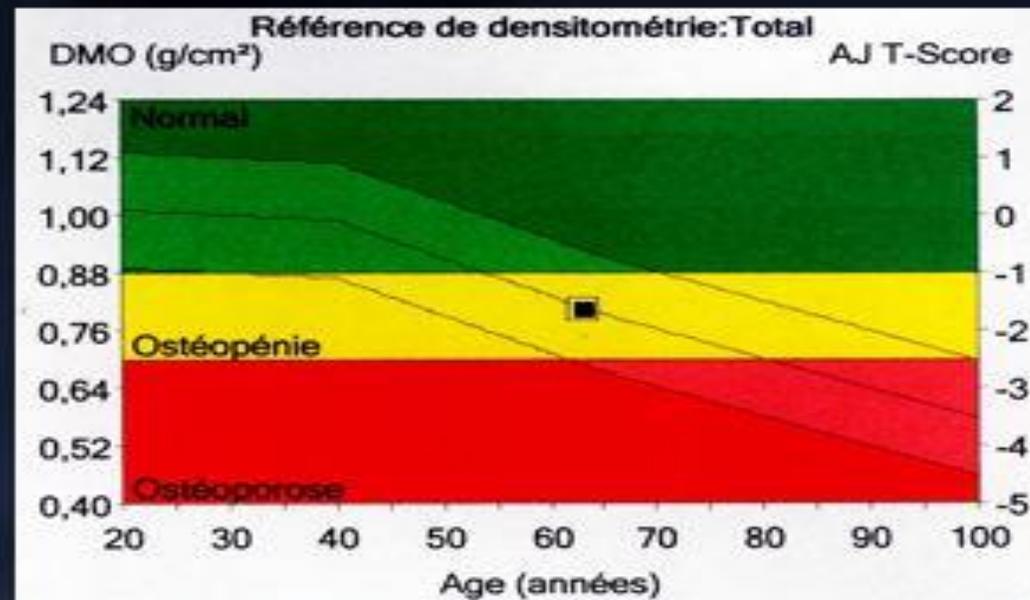
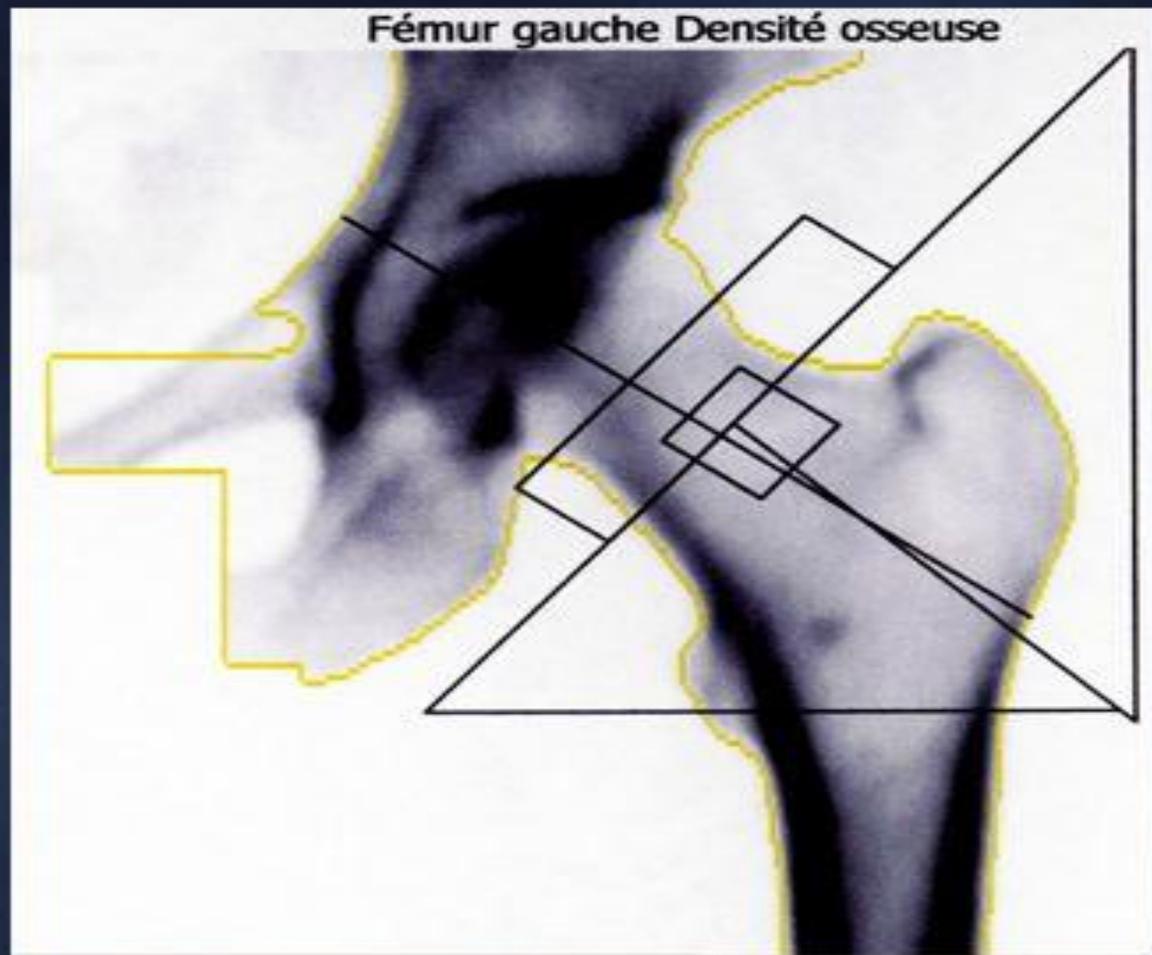
DENSITOMÉTRIE OSSEUSE

- ▶ Calcule à différents sites (poignet, col fémur, rachis) la **densité minérale osseuse en g/cm²** et la variation par rapport à la valeur attendue chez un adulte jeune du même sexe (**T score**)
- ▶ DMO corrélée à la résistance globale osseuse et au risque fracturaire.
- ▶ Ostéoporose densitométrique si **T score < à -2,5**
 - ▶ T-score utilisé pour femmes ménopausées et hommes de plus de 50 ans
- ▶ **Z-score** exprime l'écart par rapport à la valeur moyenne, en DS, des sujets de même âge et même sexe, pris en compte pour les enfants, les adultes jeunes (femmes pre-ménopausées et hommes de moins de 50 ans) : **significatif <-2**



Densitométrie osseuse au fémur

Fémur gauche Densité osseuse



Région	DMO ¹ (g/cm ²)	Adulte-Jeune ² T-Score	Age-Egal ³ Z-Score
Col	0,803	-1,5	0,2
Ward	0,575	-2,6	-0,4
Troch.	0,644	-1,3	0,1
Diaph.	0,938	-	-
Total	0,800	-1,7	-0,1

FACTEURS DE RISQUE D'OSTEOPOROSE

c'est à dire d'avoir une densité minérale osseuse basse et des troubles de la microarchitecture

- ▶ ATCD personnel de fracture
- ▶ Age
- ▶ Ménopause précoce
- ▶ ATCD maternel de fracture du col du fémur
- ▶ Corticothérapie
- ▶ Tabac
- ▶ Faible IMC
- ▶ Maladies chroniques inflammatoires
- ▶ Sédentarité
- ▶ Maladies hormonales

Et la Thalassémie dans tout ça ??

Dans la β -Thalassémie

- ▶ Physiopathologie multi factorielle
 - ▶ Hypogonadisme +++
 - ▶ Hyperplasie médullaire +++
 - ▶ Augmentation du turnover osseux
 - ▶ Surcharge en fer au niveau osseux
 - ▶ Hypothyroïdie
 - ▶ Hypoparathyroïdie
 - ▶ Diabète
 - ▶ Perturbation de l'axe GH-IGF1
 - ▶ Déficits en zinc, vitamines C , K et D

- ▶ Aggravée par la dysplasie osseuse liée à l'hyper chélation par la DFO

L'ostéoporose peut se développer malgré

- **un traitement chélateur et transfusionnel optimal**
- **Une supplémentation par calcium, vitamine D et stéroïdes sexuels**

« Maladie osseuse » dans la thalassémie majeure mais aussi intermédiaire

- ▶ Anomalies de l'érythropoïèse, de la DMO, du remodelage ...
- ▶ 61% et 56% des patients avec TM ont une ostéoporose fémorale et lombaire respectivement (Z-score, M Scacchi, Endocrine, 2016)
 - ▶ Touchent les deux sexes
 - ▶ Peut survenir dès l'enfance
- ▶ 76% des patients avec TI ont une maladie osseuse (M Baldini, Biomed Res Int 2014, suivi longitudinal de 70 patients sur 20 ans, taux médian de ferritine 536 ng/ml, 56% sont chélatés)
 - ▶ 49% ont une ostéoporose
 - ▶ 51% ont une ostéopénie
 - ▶ Les TI transfusés ont une DMO plus basse, avec atteinte prédominant sur l'os trabéculaire
 - ▶ 21% ont une endocrinopathie (hypothyroïdie 10, hypogonadisme II 3, diabète 2)
 - ▶ Pas de lien entre endocrinopathie et baisse de la DMO
 - ▶ 2 fractures spontanées, 11 fractures post traumatiques

Les douleurs osseuses dans la Thalassémie

- ▶ Douleurs osseuses chroniques rapportées chez la plupart des patients de plus de 35 ans, le plus souvent lombaires
 - ▶ Plus importantes dans TI
 - ▶ Augmentent avec l'âge et impacte sur qualité de vie
 - ▶ Pas de sex ratio
 - ▶ Associées au taux bas d'Hb (attention chez ceux qui sont TF toutes les 5 ou 6 S)
 - ▶ Associées à l'expansion médullaire en irm : intérêt de l'HU ?
 - ▶ Associées à des troubles de l'humeur, à l'anxiété
- ▶ Fractures passées inaperçues

Prévalence des fractures dues autant à l'expansion de la MO qu'à l'ostéoporose

- ▶ Première évaluation des fractures spontanées dans la TM en 1976 : 30%
- ▶ 16 à 49% en fonction de la population étudiée et du recueil de données
 - ▶ Essentiellement après 20 ans
 - ▶ Incidence de 20% chez patients thalassémiques et ostéoporotiques
- ▶ Fractures des extrémités sont les plus fréquentes, surtout au Mb sup
- ▶ Fractures vertébrales sous diagnostiquées : prévalence de 2,6 à 13%

A Gaudio, J Clin Res Pediatr endocrinol, 2018

L'hyperplasie de la moelle osseuse

- ▶ Déterminant majeur de la destruction osseuse
 - ▶ amincissement de la corticale
 - ▶ Diminution de la densité osseuse au niveau trabéculaire
- ▶ Dysérythropoïèse thalassémique
 - ▶ Hypothèse selon laquelle l'augmentation de l'érythropoïèse est associée à une augmentation de la prolifération et activation des ostéoclastes (origine hématopoïétique)
 - ▶ Déséquilibre du remodelage osseux via la production de cytokines (IL-6) qui aggrave le stress oxydant et stimule les ostéoclastes

La surcharge en fer osseuse

- ▶ In vitro et sur des modèles murins, le fer libre et les radicaux libres générés inhibent l'activité ostéoblastique, favorise la différenciation en ostéoclastes et la résorption osseuse par augmentation du ratio RANKL (NF- κ B ligand) sur osteoprotegerin (OPG)
- ▶ Inhibition de la maturation ostéïde et de la minéralisation > ostéomalacie focale
- ▶ Incorporation du fer dans les cristaux d'hydroxyapatite > inhibe la croissance de ces cristaux

La surcharge en fer endocrinienne

Une ferritine > 1300 ng/ml est prédictive du développement d'une nouvelle endocrinopathie
2/3 des adultes TD vont avoir au moins 1 atteinte

▶ Hypogonadisme :

- ▶ La toxicité précoce de la surcharge en fer de la tige pituitaire va induire un hypogonadisme hypogonadotrophique, retarder la puberté ou la rendre incomplète
- ▶ une puberté retardée quelle qu'en soit la cause, par le retard en pic d'oestradiol et de testostérone ne va pas permettre d'obtenir le pic optimal de densité minérale osseuse
- ▶ Augmentation de la résorption osseuse
- ▶ Les patients hypogonadiques ont une DMO lombaire de 30% inférieure (ML Anapliotou, 1995)

▶ Déficit en hormone de croissance

- ▶ GH interagit avec son récepteur et l'IGF1 synthétisé localement sur les ostéoblastes
- ▶ Baisse de la GH et de l'IGF1 dans la surcharge en fer
- ▶ Traitement par GH accroît la masse osseuse vertébrale et fémorale

La surcharge en fer endocrinienne (2)

- ▶ Hypothyroïdie :
 - ▶ L'hyperthyroïdie comme l'hypothyroïdie sont responsables d'ostéoporose et de fractures
 - ▶ L'hypothyroïdie sur la surcharge en fer est fréquente dans la thalassémie
- ▶ Dysfonction parathyroïdienne :
 - ▶ La surcharge en fer des parathormones est tardive mais commune
 - ▶ Déficit en PTH induit une hypercalciurie avec lithiases
 - ▶ Rôle du déficit en PTH dans l'ostéoporose n'est pas clair et contradictoire selon les études
- ▶ Diabète de type 2 IR : survient plutôt chez les adultes mal chélatés

Une possible toxicité de la deferoxamine surajoutée ?

- ▶ Associé à une dysplasie osseuse si démarré tôt, à grosses doses
- ▶ Inhibe la formation du collagène et la différenciation des précurseurs des ostéoblastes
- ▶ Augmente l'apoptose des ostéoblastes

- ▶ Ces modifications n'ont pas été observées avec les chélateurs oraux
 - ▶ Le deferasirox est associé à une augmentation de la densité minérale osseuse, à une hypercalciurie et une nephrocalcinose
 - ▶ Étude rétrospective chez 165 adultes TM conservant le même régime de chélation pendant 5 ans : augmentation plus significative de la DMO, moindre incidence de nouvelle endocrinopathie et plus de récupération endocrinienne (6%) ?

La vitamine D

- ▶ Taux plus bas de 25-hydroxyvitamine D que dans population générale
 - ▶ 40 à 60% des adolescents et jeunes adultes thalassémiques ont un tx < 20 ng/mL
 - ▶ Même pour ceux qui vivent au soleil et ont un régime lacté adapté
 - ▶ Diagnostic biologique compliqué
 - ▶ Symptômes non spécifiques : faiblesse musculaire, douleurs osseuses, ostéopénie ..
- ▶ Taux inversement corrélé à la ferritine et à l'âge
- ▶ Réduction de l'activité physique et ictère cutané > moins d'exposition au soleil

Déficit en vit C, K, en Zinc ...

- ▶ Vit C :
 - ▶ surconsommation de la vitamine C dans la surcharge en fer même avec régime adapté
 - ▶ Associée à la maladie osseuse thalassémique par l'altération de la fonction des chondrocytes et ostéoblastes > défaut de croissance des os long long/hématomes sous périostés/fractures
- ▶ Vit K : déficit associé aux fractures ostéoporotiques
 - ▶ Apport de vit K 2 améliore la fonction ostéoblastique et inhibe les ostéoclastes
 - ▶ Apport de vit K2 + calcitriol améliore la masse osseuse du rachis lombaire
- ▶ Zinc : déficit sur l'hémolyse, le stress oxydant et sa chélation par les chélateurs du fer
 - ▶ La supplémentation en zinc serait associée à une augmentation de la masse minérale de l'organisme mais pas à une augmentation de la DMO au niveau lombaire ni fémoral.

Les facteurs génétiques

- ▶ Corrélation entre un polymorphisme au niveau des gènes COL1A1, TGF-beta1 et du récepteur à la vit D (VDR)
 - ▶ Facteurs de risque pour une masse osseuse faible chez patients adultes
 - ▶ Mutation Sp1 au niveau du gène COL1A1 chez hommes TM associée à une ostéoporose plus sévère au niveau lombaire et fémorale et à une moins bonne réponse au pamidronate iv (V de Sanctis, 2018)
- ▶ Plusieurs polymorphisme du gène de TGF-beta1 associés à une DMO plus basse et aux fractures vertébrales (BL Langahl, Bone2003)
- ▶ Rôle protecteur de l'allèle f du polymorphisme du gène Fok-I du VDR lorsqu'il est à l'état homozygote sur la masse osseuse des jeunes thalassémiques (M. Demitriadou, Osteoporos Int. 2016)

Anomalies du remodelage osseux

- ▶ Les raisons de l'augmentation de la résorption osseuse dans la thalassémie ne sont pas toutes élucidées
- ▶ Dès l'adolescence, la DMO est plus basse > va devenir problématique à l'âge adulte
- ▶ Etudes qui suggèrent une différence entre les TI et les TM : les TM auraient un turnover osseux plus important que les TI et une meilleure réponse à 3 ans aux biphosphonates (pamidronate) sur la DMO (R Chatterjee, Br J Haematol, 2012)
- ▶ Voies actuellement étudiées :
 - ▶ RANKL, cytokine qui active la fonction ostéoclastique
 - ▶ IL-1, TNF-alpha et IL-6, cytokines pro inflammatoires inhibant la prolifération et la différenciation des plaques de croissance, diminuer la synthèse de la matrice osseuse et interférer avec la signalisation locale d'IGF-I

Diagnostic, évaluation, suivi et prise en charge de l'atteinte osseuse

- ▶ Clinique :
 - ▶ Taille, poids, courbes de croissance chez l'enfant mais aussi suivi de la taille des adultes, caractères sexuels IIaires et puberté,
 - ▶ Moindre signe d'expansion médullaire (photo, radio, IRM ..) chez les plus jeunes pour démarrer un régime TF (Hb maintenue autour de 9,5-10 gr/dl)
- ▶ Lutte contre le déficit en GH même si chélation adéquate
 - ▶ Revoir les recommandations de démarrer la chélation après 10 à 20 CGr et/ou pour ferritine > 1000 ?

Suivre le développement pubertaire pour dépister un hypogonadisme débutant

- ▶ Examen clinique/Bilan hormonal/Traitement hormonal substitutif : supplémentation en stéroïdes sexuels dès l'adolescence ou quand apparaît un hypogonadisme secondaire

Mesures préventives

- ▶ Traitement transfusionnel optimal chez les TM > réduit l'érythropoïèse thalassémique
- ▶ Surveiller la toxicité osseuse potentielle de la DFO
 - ▶ Respecter les posologies préconisées chez l'enfant
- ▶ Evaluer régulièrement le bilan phospho-calcique
 - ▶ Dosages sanguins : calcium, phosphore, créatinine, albumine, PTH, 25(OH)D, calciurie et phosphaturie des 24H
 - ▶ Corriger les carences en calcium, en vit D par des mesures diététiques et/ou médicamenteuses
 - ▶ Préférer apport alimentaire riche en calcium et cholecalciférol que par calcium sur le risque de calculs et de nephrocalcinose
 - ▶ Aucune étude n'a démontré que la supplémentation en vit D augmentait de façon indépendante la DMO
 - ▶ Discussion collégiale avec le néphrologue et l'endocrinologue si atteinte rénale calcique

Quand démarrer la surveillance par ostéodensitométrie ? La renouveler à quel rythme ?

MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

- ▶ Apports calciques conseillés :
 - ▶ Chez l'enfant :
 - ▶ Chez l'adolescent :
 - ▶ à partir de 55 ans : 1200mg / J

ÂGE	APPORTS RECOMMANDÉS
Enfants de 1 à 3 ans	500 mg
Enfants de 4 à 6 ans	700 mg
Enfants de 7 à 9 ans	900 mg
Enfants et adolescents (de 10 à 19 ans)	1200 mg
Jeunes adultes homme et femme	900 mg

- ▶ Apport en Vitamine D3 (cholecalciferol) : 800 UI / J

Table 2. Recommendations for 25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D) assessment and cholecalciferol supplementation in adolescents and adults with beta-thalassemia

Basal 25(OH)D value ^a	Cumulative therapeutic dose (IU) ^b	Daily maintenance dose (IU) ^c	Frequency of 25(OH)D assessment
>30 ng/mL (75 nmol/L)	None	800–1000	Not necessary
20–30 ng/mL (50–75 nmol/L)	300,000	800–1000	Annual
<20 ng/mL (50 nmol/L)	600,000	1000–1600	Biannual

NOTE: Modified from Refs. 5 and 43.

^aSerum 25(OH)D should be measured at baseline in all adolescents and adults with beta-thalassemia.

^bThe cumulative therapeutic dose should be distributed over a period of 3–6 months.

^cThe recommended daily dose should also be defined on the basis of the presence of risk factors for vitamin D deficiency.

- ▶ Activité physique / Marche/soleil

TENEUR EN CALCIUM DES PRODUITS LAITIERS

Moyenne des aliments

ALIMENTS	CALCIUM (mg)
100 ml de lait (ex : préparations culinaires)	120
1 bol de lait (250 ml)	300
Laits aromatisés (200 ml)	180
1 yaourt ou spécialité laitière	120 à 180
1 yaourt à boire (180 g)	210
1 fromage blanc	110
1 riz ou semoule au lait	90
1 crème brûlée	65
1 crème dessert	125
1 crème dessert aux oeufs	100
1 lait gâté	110
1 légeois ou viennois	95
1 tile flottante	80
1 cuillère soupe crème fraîche	2025
30 g de chantilly	2025

La teneur en calcium du lait est la même qu'il soit entier, demi-écrémé ou écrémé.

1200 mg/J tous les jours : pas si facile !!

TENEUR EN CALCIUM DES FROMAGES (MOYENNE)

ALIMENTS	CALCIUM (mg)
30 g de parmesan	400
30 g de beaufort, emmental, gruyère, cantal, comté, gouda.....	300
30 g de saint-paulin, port salut...	150 à 200
30 g de mozzarella	90
30 g de trebis ita	80
30 g de roquefort, gorgonzola	180
30 g bleus, fourme	150
30 g deivarot, vacherin, morbien	200
30 g de pont l'évêque, reblochon, saint nectaire	150
40 g de brie, munster, neuchâtel, cou- lomnier, carré de l'est, marolles	120
40 g de fromage de chèvre	40

Le calcium se trouve aussi dans les eaux minérales. Elles ne peuvent se substituer au lait. Elles peuvent servir de complément à l'apport en calcium, mais du fait de leur richesse en sels minéraux, doivent être consommées avec modération et en alternance avec une eau faiblement minéralisée.

Traitements de fond de l'ostéoporose effets attendus :

- ▶ Amélioration de la densité osseuse
- ▶ Diminution des douleurs dues à l'expansion de la moelle osseuse, aux déformations rachidiennes et aux fractures vertébrales
- ▶ Eviter les fractures : aucune étude thérapeutique n'a pour l'instant évalué l'incidence des fractures sous ou après traitement

TRAITEMENTS DE FOND (1)

► Inhibiteurs de la résorption osseuse

► Les Bisphosphonates :

- 5 études randomisées avec Alendronate oral/Zoledronate iv/Neridronate/Clodronate
- De durée courte 12 à 24 mois
- De 25 à 118 patients
- Schéma iv optimal du Zoledronate non évalué

Augmentation significative de la DMO sauf pour le clodronate

Diminution des marqueurs de résorption osseuse

Diminution significative des douleurs dorsales

Quelques effets secondaires rapportés au niveau osseux (3 cas de nécrose mandibule et 4 cas de fracture atypique du col fémoral)

► Le **Dénosumab** (1 étude randomisée contre placebo chez 63 TM TD, E Voskaridou *et al.* Blood 2018)

- Augmente la masse osseuse peut être plus que les biphosphonates/ Prévention fracturaire ?
- Risque important d'hypocalcémie
- Attention à l'arrêt du traitement (élévation des marqueurs du remodelage osseux, possibilité de fractures vertébrales multiples ainsi qu'une perte majeure de la DMO (surveillance étroite)

TRAITEMENTS DE FOND (2)

▶ Traitements ostéoformateurs

▶ Tériparétide (Forsteo) :

- ▶ case reports, proposé en cas d'échec ou après 5 ans de biphosphonates
- ▶ CI si hématoïèse extra médullaire para vertébrale

Le futur : moins d'ostéoporose ?

- ▶ La mise en place des régimes transfusionnels bien menés et la chélation du fer ont sans contexte réduit la sévérité de la fragilité et les déformations osseuses
- ▶ Persistance d'une maladie osseuse moins sévère, multifactorielle, avec douleurs, ostéopénie/ostéoporose, et risque de fracture
- ▶ Évaluation et amélioration probables de la prises en charge endocrinienne, et des substitutions hormonales
- ▶ Règles hygiéno-diététiques restent majeures
- ▶ Traitements à évaluer : modalité ? Durée ?

