



Mastocytoses : démarche diagnostique et thérapeutique

Les mastocytoses résultent de la prolifération clonale de mastocytes anormaux s'accumulant dans divers tissus. La classification OMS 2008 a une relevance pronostique en distinguant les mastocytoses indolentes des agressives, la leucémie à mastocytes et l'association ou non à une hémopathie clonale non mastocytaire (AHNMD). La prise en charge vise à améliorer la qualité de vie des patients indolents et la survie des patients agressifs et avec AHNMD.

Approche physiopathologique

Le mastocyte est une cellule d'origine hématopoïétique dont la survie, la différenciation, la migration et l'activation dépendent du récepteur KIT à activité tyrosine kinase. La mutation D816V est la plus fréquente des mutations activatrices du gène *KIT*, caractérisant près de 90% des mastocytoses de l'adulte, authentique syndrome myéloprolifératif clonal⁽¹⁾.

Les mastocytoses sont constituées d'un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par la prolifération anormale de mastocytes, leur accumulation dans les tissus (principalement peau, organes hématopoïétiques, tube digestif) et leur activation autonome et non contrôlée responsable de la libération inappropriée, dans le sang circulant, de divers médiateurs mastocytaires (dégranulation).

Manifestations tumorales, critères diagnostiques et classification OMS

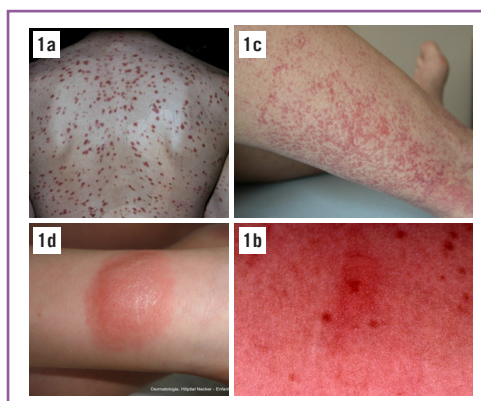
Lorsqu'elles sont présentes, les différentes formes de lésions cutanées observées au cours des mastocytoses sont de nature infiltrative mais n'ont pas de potentiel d'agressivité en dehors d'une très rare forme strictement pédiatrique dite mastocytose cutanée diffuse à risque d'évolution bulleuse et de retentissement systémique. Dans la très grande majorité des cas, il s'agit de lésions maculaires, anciennement dénommées urticaire pigmentaire (**figure 1a**), plus ou moins étendue et réactive sous la forme du classique signe de Darier (réactivité au frottement d'une lésion) (**figure 1b**). Mais on peut aussi observer chez l'adulte la forme tégangiectasique ou TMEP (*Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans*) (**figure 1c**) et chez l'enfant le mastocytome (**figure 1d**).

Outre la peau, l'infiltration mastocytaire peut toucher tous les autres organes en particulier moelle osseuse, foie, intestin, définissant ainsi la forme systémique de la maladie. Le diagnostic sera confirmé via le prélèvement d'un tissu infiltré par des mastocytes tumoraux selon des critères morphologiques (atypies cellulaires et regroupement en amas), phénotypiques (expression aberrante du CD2 et/ou CD25) et moléculaires (mutation de *KIT*, D816V dans près de 90% des cas) (**figure 2**)^(1,2). Cette infiltration tumorale extra-cutanée ne génère pas toujours d'hypertrophie ni de défaillance d'organe, situation la plus fréquente, correspondant à la mastocytose systémique (MS) indolente (MSI). Ce n'est qu'en présence d'au moins 2 signes

témoignant d'une prolifération mastocytaire majorée mais sans défaillance d'organe ou « *B-findings* » (**figure 3**) que l'on parle de MS *smouldering* ou latente (MSS). Par contre, toute dysfonction d'organe (même isolée) liée à l'infiltration tumorale, ou « *C-findings* » (**figure 3**), définit la forme agressive de mastocytose (MSA)^(1,2). Enfin, la leucémie à mastocytes, entité exceptionnelle en incidence (<1%)⁽²⁾, est définie par une infiltration du myélogramme par plus de 20% de mastocytes immatures.

Associated Haematological Non Mast cell Disease (AHNMD)

De façon non fortuite, une hémopathie clonale non mastocytaire (AHNMD), plus souvent myéloïde (>80%) que lymphoïde, peut être associée à la mastocytose (SM-AHNMD). Cette occurrence est plus fréquente en cas de forme agressive de mastocytose (MSA et leucémie à mastocytes) puisque observée jusque dans 75% des cas dans ces formes. Cela en aggrave le pronostic vital⁽³⁾. Il s'agit le plus souvent de syndromes myéloprolifératifs et/ou myélodysplasiques et de leucémie aiguë myéloblastique^(1,2). Le substratum moléculaire de cette association est supporté par la présence de mutations somatiques additionnelles notamment de gènes impliqués dans la régulation épigénétique de l'ADN, la transcription ou la signalisation intracellulaire. Parmi ces gènes, on retiendra surtout *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2*, *RAS*⁽⁴⁾. En dehors de l'allogreffe de moelle osseuse, il n'y a pas, à ce jour, de traitement efficace à la fois sur la mastocytose et sur l'AHNMD. Pourtant, il n'est pas rare de devoir traiter spécifiquement, de façon concomitante ou séquentielle mais rapprochée, les deux hémopathies.



■ Auteurs



Marie-Olivia CHANDESRIS
Interniste, hématologue, PH.

Expertise :

prise en charge diagnostique et thérapeutique, recherche clinique et essais thérapeutiques dans le domaine des mastocytoses. Membre de la SFH et SNFMI.

Correspondance :

centre de référence des Mastocytoses (CEREMAST). Service d'hématologie adulte hôpital Necker-Enfants Malades Paris.
olivia.chandesris@aphp.fr

Cocécrit avec :

Olivier HERMINE

Hématologue, PU-PH.

Correspondance :

hôpital Necker-Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75015 Paris.
olivier.hermine@nck.aphp.fr

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

MASTOCYTOSES,
LÉSIONS MACULAIRES,
SYNDROME D'ACTIVATION
MASTOCYTAIRE,
KIT^{D816V},
INHIBITEURS DE
TYROSINE KINASE.

Figure 1 : atteintes cutanées des mastocytoses.

Figure 1a : lésions maculaires.
Figure 1b : signe de Darier au frottement.

Figure 1c : TMEP (*Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans*).

Figure 1d : mastocytome.



Figure 2 : critères diagnostiques OMS 2008 des Mastocytoses Systémiques ⁽¹⁾.

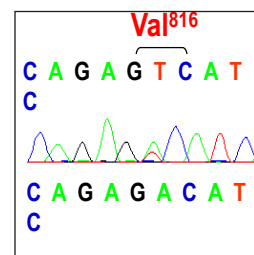
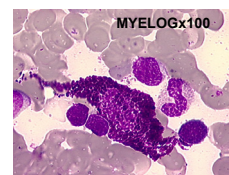
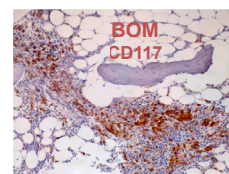
Si 1 critère majeur et 1 critère mineur ou 3 critères mineurs sont remplis, le diagnostic de mastocytose systémique est retenu

Critères majeurs

Infiltrats denses multifocaux de mastocytes (>15 mastocytes agrégés) sur une BOM et/ou sur tout autre organe extra-cutané atteint.

Critères mineurs

- Plus de 25% de cellules fusiformes dans la BOM ou dans tout organe extra-cutané atteint ou plus de 25% de mastocytes atypiques sur l'ensemble des mastocytes observés sur un frottis de myélogramme.
- Mutation du codon 816 du gène c-kit dans la moelle ou les autres organes extra-cutanés analysés.
- Détection de mastocytes Kit+ exprimant CD2 et/ou CD25.
- Tryptase sérique contrôlée > 20 ng/ml en dehors d'une autre hémopathie associée.



Séquence c-Kit mutée

Symptômes d'activation mastocytaire / Syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)

Il n'y a pas de parallélisme entre le degré d'infiltration mastocytaire et l'intensité des symptômes d'activation mastocytaire. On observe, en effet, très souvent une discordance anatomo-clinique illustrée d'une part par l'absence ou l'extrême rareté des symptômes d'activation mastocytaire au cours des formes agressives très tumorales, d'autre part, par le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA), entité marquée par d'importantes plaintes fonctionnelles subjectives induites par les médiateurs mastocytaires mais sans infiltration mastocytaire objectivable histologiquement⁽²⁾. Infiltration et activation mastocytaires peuvent donc être dissociées ou associées mais avec un poids relatif et un retentissement très différent.

Les médiateurs mastocytaires sont extrêmement nombreux et impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme permettant d'expliquer beaucoup des symptômes fonctionnels des mastocytoses⁽⁵⁾ : réponses immunitaires (manifestations allergiques et inflammatoires), hémodynamique (maaises avec variations tensionnelles et rythmiques), métabolisme osseux (déminéralisation), hémostasie (hémorragies), implications dans le fonctionnement du système nerveux central (douleurs, troubles cognitifs et neuropsychiques).

Les symptômes d'activation mastocytaire sont donc extrêmement divers et peuvent concerner tous les organes avec, de façon plus caractéristique : choc anaphylactique, angioedème, flush, prurit, diarrhée, douleurs abdominales, maux de tête, pollakiurie, congestion nasale, fatigue, en particulier coups de pompe⁽⁵⁾.

Leur intensité est très variable selon les individus et chez un même individu en fonction du contrôle ou non des facteurs favorisants identifiés et des traitements avec un retentissement potentiel plus ou moins important sur la qualité de vie⁽⁶⁾ pouvant justifier une reconnaissance de handicap (RQTH avec dossier MDPH).

Atteintes osseuses

Certains médiateurs mastocytaires tel que l'histamine ont un effet RANK-ligand et activent donc l'ostéoclastose de façon excessive. L'ostéoporose des mastocytoses est typiquement trabéculaire (rachis) et peut se compliquer de tassements vertébraux survenant le plus souvent en cascade, y compris chez des hommes et chez des sujets jeunes (< 30 ans). Le dépistage et le suivi, au minimum tous les 5 ans, par ostéodensitométrie sont donc indispensables pour prévenir et traiter cette complication observée chez 30% des patients⁽⁷⁾. Certains patients présentent aussi des lésions osseuses lytiques et/ou condensantes qui témoignent de l'infiltration mastocytaire mais qui ne sont qu'exceptionnellement symptomatiques (fracture pathologique). Ainsi l'atteinte osseuse n'est très habituellement pas un critère d'agressivité même si elle est encore réputée telle selon les critères OMS (figure 3).

Diagnostics différentiels

En l'absence de lésions cutanées, de syndrome tumoral hémato-poïétique, d'infiltration mastocytaire médullaire, a fortiori si le taux de tryptase est normal (< 20 ng/ml) et qu'il n'y a pas de mutation D816V de *KIT*, les symptômes fonctionnels doivent faire éliminer d'autres diagnostics^(2,5). Ainsi, l'association flush, malaise, diarrhée, épigastalgies, doit notamment faire rechercher une tumeur carcinoïde, un phéochromocytome, un cancer médullaire de la thyroïde, un gastrinome. De même, les troubles digestifs doivent faire éliminer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) qui peut aussi s'associer à une mastocytose. Enfin, une expertise allergologique préalable est aussi utile ainsi que la recherche de déficit quantitatif ou qualitatif en C1 inhibiteur en cas d'angioedème.

Pronostic

La mastocytose cutanée la plus courante de l'enfant peut régresser et guérir spontanément et complètement



à l'adolescence. Cependant, on ignore encore les facteurs prédictifs et le pourcentage précis de guérison, justifiant de maintenir une certaine vigilance, en particulier osseuse, même après disparition des lésions cutanées. En l'absence de guérison complète, le pronostic rejoint habituellement celui de l'adulte atteint de MSI.

Chez l'adulte, la mastocytose cutanée pure est probablement très rare, ce diagnostic étant souvent retenu par défaut lorsque le bilan médullaire n'a pas été fait (non indispensable au diagnostic en cas d'UP et à la prise en charge des formes indolentes) ou a été non contributif du fait des seuils de sensibilité des outils diagnostiques, insuffisants pour détecter une très faible infiltration mastocytaire⁽²⁾. Ainsi, les formes indolentes, qui représentent plus de 70% des mastocytoses de l'adulte, sont principalement représentées par la MSI (pas de *B-* ni de *C-Findings*). Elles ne menacent pas la vie (hormis en cas de choc anaphylactique) mais peuvent altérer la qualité de vie (handicap fonctionnel) du fait des conséquences de l'activation mastocytaire non régulée^(3,6). Au contraire, la MSA (au moins 1 *C-Finding*), avec ou sans AHNMD, est beaucoup plus rare (environ 15% des patients) mais engage le pronostic vital à court terme et est toujours une urgence thérapeutique⁽³⁾. La MSS (au moins 2 *B-Findings*, pas de *C-Findings*), bien que faisant partie des formes indolentes selon l'OMS, est aussi associée à une réduction de survie et peut aussi parfois justifier un traitement anti-tumoral. Le pronostic vital de la leucémie à mastocytes reste excessivement sombre (< 6 mois) mais pourrait être modifié par les récentes innovations thérapeutiques⁽⁸⁾ comme cela est observé pour la MSA.

Démarche thérapeutique

Il n'y a pas de traitement curatif reconnu des mastocytoses. Le traitement aura pour objectif d'améliorer d'une part la survie des patients atteints de formes agressives via la réduction/résolution des *B-* et *C-Findings*, et d'autre part la qualité de vie des patients indolents via la réduction de scores de handicap fonctionnel (scores d'asthénie, de prurit, de *flush*, de diarrhée, de mictions). Le traitement sera donc adapté au type de mastocytose et à l'historique thérapeutique de chaque patient⁽²⁾. On notera que les mêmes traitements peuvent être utilisés quel que soit le type de mastocytose sous réserve de bien peser le rapport bénéfice / risque en cas d'utilisation de

traitements cytoréducteurs dans les formes indolentes avec handicap sévère.

Les étapes du traitement (figure 4) sont :

- **L'éviction stricte des facteurs** identifiés par chaque patient donné comme **amplificateurs d'activation mastocytaire**. Les évictions ne se font donc pas a priori mais seulement en fonction des réactions observées. Pour aider à l'éducation thérapeutique des patients, un « Livret 100 questions – 100 réponses sur les Mastocytoses » est accessible, en ligne, en format PDF via l'adresse : <http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/14/files/2013/11/livret-sur-la-mastocytose.pdf>.
- **Le traitement symptomatique anti-dégranulant et antagoniste des médiateurs mastocytaires** à base d'antihistaminiques de type 1 et 2, stabilisateurs de membrane du mastocyte (cromoglycate de sodium), anti-leucotriènes (montelukast). L'échec d'un tel traitement ne pourra être considéré qu'à condition d'une parfaite observance, de façon suffisamment prolongée et à doses optimales.
- **Le traitement cytoréducteur visant à réduire l'infiltration mastocytaire**. Il sera instauré d'emblée et le plus souvent exclusivement dans les formes agressives pour faire face à l'urgence vitale et faire régresser les *C-Findings*. Il pourra aussi être discuté et proposé dans les formes indolentes avec handicap sévère résistant au traitement symptomatique bien conduit. Les molécules ayant fait la preuve d'une action anti-tumorale significative sont : le midostaurin, un inhibiteur de tyrosine kinase capable de bloquer efficacement la forme D816V mutée la plus fréquente de KIT, avec un taux de réponse globale de 60% majoritairement de type majeure incomplète (45%) et une amélioration de la survie chez des patients atteints de MSA et leucémie à mastocytes, sous réserve du contrôle de l'AHNMD^(8,9); la cladribine (2CDA), un analogue de purine, génère un taux de réponse de 50% (37,5% de réponse majeure) dans le groupe de patients agressifs mais se révèle aussi efficace dans le contrôle de l'activation mastocytaire avec 92% de réponses (56% de réponse majeure) dans les formes indolentes⁽¹⁰⁾. D'autres molécules n'ont pas pu bénéficier d'études sur de larges cohortes mais sont associées à un avis d'expert favorable : l'interféron alpha se révélant plus anti-dégranulant qu'anti-tumoral⁽¹¹⁾; les inhibiteurs de mTor tel que la rapamycine dans les formes indolentes ou l'association temsirolimus – aracytine en cas de forme agressive sous réserve de la présence de la

■ Ce qu'il faut retenir

- La diagnostic de mastocytose systémique impose l'identification d'une infiltration pathologique extra-cutanée par des mastocytes tumoraux selon des critères morphologiques (atypies cellulaires, regroupement en amas), phénotypiques (expression du CD2 et/ou CD25) et moléculaires (mutation de KIT D816V).
- Les formes agressives de mastocytose sont rares mais menacent la vie à court terme. Elles imposent une prise en charge spécialisée et un traitement cytoréducteur. Les molécules dont l'activité anti-tumorale a été validée sont le midostaurin et la cladribine.
- La présence d'une hémopathie clonale non mastocytaire associée à la mastocytose n'est pas fortuite. Le plus souvent myéloïde et accompagnée de mutations additionnelles (*TET2*, *ASXL1*, *JAK2*), elle péjore le pronostic et peut justifier un traitement spécifique y compris une allogreffe de moelle.
- Les formes indolentes de mastocytose peuvent altérer la qualité de vie et générer une ostéoporose fracturaire. Elles justifient un suivi spécialisé, une éducation thérapeutique et une prise en charge pluridisciplinaire, y compris psycho-sociale, adaptés au degré de handicap fonctionnel de chaque patient.

Figure 3 : critères de classification des Mastocytoses Systémiques selon l'OMS 2008^(1,2).

Signes B = Infiltration mastocytaire majorée sans dysfonction organique

- **Importante infiltration mastocytaire** : infiltration > 30% sur la BOM et taux de tryptase sérique >200ng/ml.
- **Dysmyélopoïèse** : hyper-cellularité médullaire avec perte de cellules lipidiques. Discrets signes de myélo-dysplasie ou de myéloprolifération mais insuffisants pour porter un diagnostic d'AHNMD avec NFS normale ou discrètement altérée et sans aggravation progressive.
- **Organomégalie** : hépatomégalie palpable sans ascite ou autre signe d'altération des fonctions hépatiques et/ou adénopathies palpables ou retrouvées à l'échographie ou au scanner et/ou splénomégalie sans hypersplénisme.

Signes C = Dysfonction organique

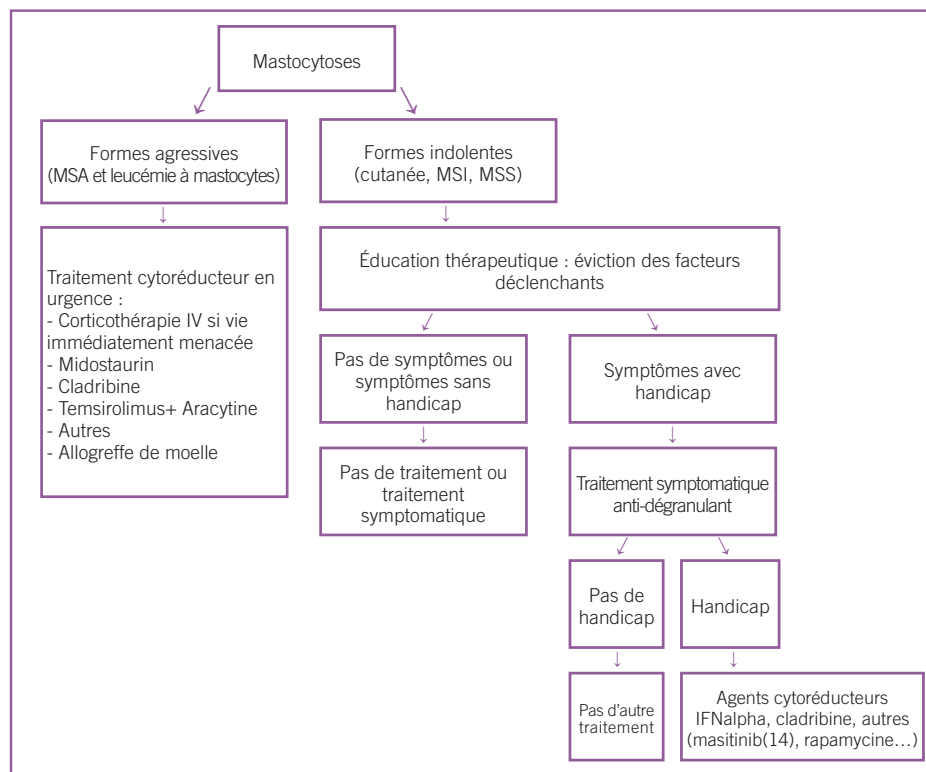
- **Insuffisance médullaire** avec PNN <1000/mm³ et/ou Hb <10g/dl et/ou Plq <100000/mm³ non reliés à une AHNMD.
- **Atteinte hépatique** : hépatomégalie palpable avec insuffisance hépatique, ascite et/ou hypertension portale.
- **Atteinte splénique** : splénomégalie palpable avec hypersplénisme.
- **Atteinte du tractus digestif** : syndrome de malabsorption avec hypo-albuminémie et perte de poids liée à l'infiltration mastocytaire.
- **(Atteinte osseuse)** : ostéolyse et/ou ostéoporose sévère avec fractures pathologiques.)

mutation D816V; le thalidomide⁽¹²⁾; le mylotarg sous réserve de l'expression du CD33 par les mastocytes.

• Les traitements complémentaires : de l'AHNMD lorsque indiqué (chimiothérapie, agent hypométhylant, allogreffe)⁽¹³⁾; de l'ostéoporose *a fortiori* en

cas de tassement vertébral (calcium - vitamine D, biphosphonate, anticorps anti-RANK ligand); des réactions anaphylactiques (adrénaline, désensibilisation, omalizumab); des douleurs; des troubles anxio-dépressifs.

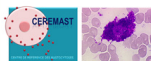
Figure 4 : démarche thérapeutique.



■ Références

1. Horny AC, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Press J, ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon; 2008:53-63.
2. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2016; 91: 1146-1159.
3. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113: 5727-36.
4. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 2016; 30: 136-143.
5. Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 215-25.
6. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* 2008; 3(5): e2266.
7. Barete S, Assous N, de Gennes C, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1838-41.
8. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 2530-2541.
9. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 2605-7.
10. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood* 2015; 126: 1009-1016.
11. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol* 2002; 119: 1090-1097.
12. Gruson B, Lortholary O, Canioni D, et al. Thalidomide in systemic mastocytosis: results from an open-label, multicentre, phase II study. *Br J Haematol* 2013; 161: 434-442.
13. Ustun C, Reiter A, Scott BL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3264-3274.
14. Lortholary O, Chandesris MO, Bulai Livideanu C, et al. Masitinib in Severe Indolent or Smoldering Systemic Mastocytosis. *Lancet* 2016; Sous presse.

Le CEREMAST (Centre National de Références des Mastocytoses) : organisation, missions, contacts



Le CEREMAST a été créé en 2008 et fait partie de la filière MaRIH depuis 2015. Dans le cadre du réseau national « Maladies rares » dédiée « Mastocytoses », 23 centres de compétence lui sont affiliés de sorte à assurer pour chaque patient une prise en charge de proximité et de qualité homogène sur l'ensemble du territoire, en particulier l'accès aux outils et innovations diagnostiques et thérapeutiques, à la recherche clinique et aux essais thérapeutiques. Une RCP nationale pluridisciplinaire dédiée « Mastocytoses » de rythme mensuel a été instaurée en ce sens. Les demandes de présentation de cas en RCP sont à adresser via l'adresse mail : avis.ceremast@nckn.aphp.fr, de même que toutes autres demandes d'avis émanant des professionnels de santé, des patients et des familles. Dans chaque centre, une équipe de compétence pluridisciplinaire permet, lorsque nécessaire, la prise en charge de chacune des manifestations spécifiques de la maladie (dermatologue, gastro-

entérologue, rhumatologue, psychiatre, etc). L'organigramme de compétence et la plaquette du CEREMAST avec l'ensemble des contacts, ainsi que les modalités de prise de RDV de consultation sont accessibles via la page de l'hôpital Necker-Enfants Malades qui liste les centres de référence du site : <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/liste-des-centres-de-referencemaladies-rares-chroniques-a-necker/>. À visée épidémiologique et de recherche clinique, le CEREMAST œuvre activement à l'incrémentation des Bases de Données Nationales et Européennes des mastocytoses dans le cadre de sa participation à l'European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). Il participe aussi, entre autres études cliniques, au projet EGR2 de suivi des grossesses au cours des maladies rares. Enfin, il promeut tout essai thérapeutique de sorte à favoriser le développement et l'accès à des traitements innovants tel que le midostaurin, désormais disponible en ATU de cohorte pour les mastocytoses agressives⁽⁹⁾.