

La mastocytose : une maladie revisitée à la lumière des nouvelles données génétiques

Mastocytosis : revisited with new cytogenetic data

M. Vaes¹, P. Vereecken², R. de Wind³, G. Andry⁴, R. Li⁵ et D. Bron¹

¹Clinique d'Hématologie, Institut J. Bordet, ²Département interhospitalier de Dermatologie, C.H.U. Saint-Pierre, Brugmann et H.U.D.E.R.F., ³Service d'Anatomie pathologique, Institut J. Bordet, ⁴Service de Chirurgie cervico-faciale et thoracique, Institut J. Bordet, ⁵Laboratoire d'Hématologie, C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

Les mastocytoses regroupent un ensemble hétérogène de pathologies acquises liées à la prolifération et l'accumulation anormale de mastocytes dans différents tissus.

Les mastocytoses cutanées sont en général bénignes et de résolution spontanée, tandis que les mastocytoses systémiques sont des maladies chroniques, dont certaines formes sont indolentes alors que d'autres formes telles que la leucémie à mastocytes sont très agressives.

La pathogenèse de la mastocytose systémique implique le plus souvent une mutation ponctuelle du gène codant pour le récepteur c-kit, la mutation la plus fréquemment rencontrée étant la mutation D816V. Des critères diagnostiques ont été établis par l'O.M.S. en tenant compte des paramètres histopathologiques, moléculaires et biochimiques.

Le traitement de la mastocytose systémique reste un challenge pour le clinicien dû à la diversité et la complexité de la pathologie ainsi qu'au manque de traitement standard et efficace. Cependant, des thérapies ciblées par inhibiteurs de tyrosine kinase contre le récepteur c-kit sont de plus en plus étudiés, afin d'agir spécifiquement sur le "primum movens" de la maladie.

Dans cette revue, nous aborderons la pathogenèse, la présentation clinique, les méthodes diagnostiques et les classifications des mastocytoses cutanées et systémiques. Nous discuterons également du pronostic ainsi que des différents traitements disponibles actuellement en fonction du type de mastocytose.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 12-21

ABSTRACT

Mastocytosis is a heterogenous disorder due to abnormal proliferation and infiltration of mast cells in different tissues, primarily the skin and the bone marrow.

Cutaneous mastocytosis is often benign and regresses spontaneously. Systemic mastocytosis is a chronic disease in which some types are indolent but other types such as mast cell leukemia are very aggressive.

Pathogenesis of systemic mastocytosis involves a somatic mutation of the gene coding for the c-kit receptor, the most frequent mutation being D816V. Diagnostic criteria have been established by the WHO using histopathological, molecular and biochemical parameters.

Treatment of systemic mastocytosis remains a challenge for the clinician due to variability and complexity of the disease. There is, in addition, a lack of a standard and efficient treatment. New targeted therapies with tyrosine kinase inhibitors directed against the c-kit receptor are currently being studied, with the purpose to act specifically on the "primum movens" of the disease.

The current review provides an overview of pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and classification of cutaneous and systemic mastocytosis. We also discuss the prognosis and the different treatments currently available according to the sub-type of mastocytosis.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 12-21

Key words : mastocytosis, mast cell, c-kit, tryptase

INTRODUCTION

La mastocytose est un groupe hétérogène de pathologies acquises, caractérisées par une prolifération et une accumulation anormale de mastocytes dans différents tissus. Il en existe deux formes principales : la mastocytose cutanée, qui comprend les formes limitées à la peau, et la mastocytose systémique, liée à l'infiltration par des mastocytes d'organes extra-cutanés, avec ou sans implication de la peau¹.

L'incidence exacte est inconnue, mais estimée à 1 cas pour 300.000 patients par an¹.

La mastocytose touche les hommes et les femmes de façon plus ou moins égale (certaines études montrent que le rapport varie entre 1/1 et 1/3).

Chez l'enfant, c'est la forme cutanée qui prédomine et 80 % des mastocytoses cutanées surviennent avant l'âge d'un an. Chez l'adulte, par contre, on rencontre principalement la forme systémique².

PATHOGENESE

Le mastocyte est une cellule d'origine hématopoïétique qui se caractérise par la présence, dans son cytoplasme, de très nombreuses granulations basophiles, colorées en violet par la coloration de Giemsa.

Les mastocytes ressemblent aux basophiles, et leur ressemblance a amené de nombreux auteurs à affirmer que les basophiles étaient des mastocytes circulants alors qu'ils ont des précurseurs médullaires différents. Ils proviennent tous deux de progéniteurs hématopoïétiques multipotents exprimant le CD34 mais les basophiles quittent la moelle matures alors que les mastocytes circulent immatures et vont mûrir dans les tissus^{3,4}.

De nombreuses cytokines agissent sur la différenciation mastocytaire mais la plus importante est le " *Stem Cell Factor* " (SCF). Cette molécule se lie à un récepteur membranaire à la surface du mastocyte, le c-kit (CD 117) qui appartient à la famille des récepteurs tyrosine kinase⁵.

La liaison du SCF avec le récepteur c-kit entraîne une homodimérisation du récepteur suivie d'une cascade de signalisation à savoir l'activation de la voie Ras/map kinase suivie d'une deuxième voie de transduction, celle des Stat, ce qui va entraîner la croissance, différenciation et survie des mastocytes¹.

Ces derniers sont ainsi retrouvés dans de nombreux tissus, principalement les muqueuses respiratoires, digestives, uro-génitales, la peau et la paroi des vaisseaux. Ils sont par contre moins nombreux dans les reins et dans la moelle osseuse.

Les mastocytes contiennent dans leurs granules des médiateurs préformés comme l'histamine ou la tryptase, et peuvent également synthétiser d'autres molécules comme des leucotriènes et de nombreuses cytokines. La dégranulation des mastocytes peut être déclenchée par liaison à leur surface d'une IgE spécifique mais également par d'autres stimulants tels que bactéries, fractions du complément, etc.

Ces médiateurs chimiques jouent un rôle important dans divers processus tels que l'hypersensibilité de type immédiate, l'inflammation, la défense contre certaines bactéries ou parasites, ou encore les processus de cicatrisation et de fibrose^{6,7}.

La compréhension de la pathogenèse de la mastocytose est encore incomplète mais il est établi que des mutations activatrices du gène KIT - codant pour le récepteur c-kit - sont impliquées dans de nombreux cas de mastocytose systémique^{8,9}.

Ces mutations " gain de fonction " induisent une activation du récepteur indépendamment de la liaison du SCF, entraînant ainsi une expansion clonale des mastocytes et un défaut d'apoptose aboutissant à une accumulation pathologique de mastocytes dans les tissus.

De nombreuses mutations ont été décrites, mais la plus fréquente est la mutation Asp-816-Val (ou D816V) entraînant la substitution d'un résidu aspartate par une valine au codon 816¹⁰.

D'autres mutations sont décrites telles que D816Y, D816F, D816H, D820G, E839K, ou encore F522C¹¹. Ces mutations sont somatiques pour la plupart et bien que de rares cas familiaux de mastocytose aient été décrits, aucune mutation spécifique n'a été mise en évidence dans ces familles^{12,13}.

Enfin des mutations du gène TET2, gène suppresseur de tumeur, ont été identifiées chez environ un tiers des patients atteints de mastocytose systémique, sans qu'il n'y ait pour autant de corrélation entre ces mutations et le type de maladie ou son pronostic¹⁴.

La classification O.M.S. revue en 2008¹⁵ classe les mastocytoses en 4 catégories principales : les mastocytoses cutanées, les mastocytoses systémiques, les sarcomes mastocytaires et les mastocytomes extra-cutanés (tableau 1).

Les sarcomes mastocytaires et les mastocytomes extra-cutanés sont extrêmement rares et ne seront pas discutés dans cette revue.

LES MASTOCYTOSES CUTANÉES (MC)

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques rencontrées dans les mastocytoses cutanées (MC) sont d'une part liées à

Tableau 1 : Classification O.M.S. des mastocytoses.

Mastocytose cutanée (MC)

Urticaire pigmentaire (UP)
Mastocytose cutanée diffuse (MCD)
Mastocytome de la peau

Mastocytose systémique (MS)

Mastocytose systémique indolente (MSI)
- *type smouldering*
- *mastocytose médullaire isolée (MMI)*
MS associée à une hémopathie myéloïde non mastocytaire (MS-AHMNM)
Mastocytose systémique agressive (MSA)
Leucémie à mastocytes (LM)
- *variante aleucémique*

Sarcome mastocytaire

Mastocytome extracutané

l'infiltration cutanée par les mastocytes et d'autre part liées à la libération de médiateurs par les mastocytes. Les lésions cutanées sont de trois types principalement et définissent ainsi les différents types de MC (tableau 1). L'urticaire pigmentaire est la forme la plus fréquemment rencontrée (figure 1). Elle se caractérise par des macules ou papules pigmentées brun ou rouge brun, parfois jaunâtres xanthélasmoïdes. Ces lésions ont environ 3 à 5 mm chez l'adulte, parfois jusqu'à 1 à 2 cm chez l'enfant¹⁶. L'urticaire pigmentaire touche surtout les extrémités et le tronc. Il en existe une forme télangiectasique, rare, où les lésions maculeuses pigmentées érythémateuses ou brun rouge sont parcourues de fines télangiectasies, de 0,5 à 2 cm, parfois confluentes en nappe (figure 2)¹⁶.

Ces lésions sont en général responsables d'un prurit et parfois d'un urticaire, exacerbé par certains facteurs (tableau 2). Le signe de Darier, pathognomonique des MC, est le développement d'un urticaire ou érythème après frottement d'une lésion infiltrée de mastocytes (figure 3).



Figure 1 : La mastocytose maculeuse éruptive ou urticaire pigmentaire est la forme la plus fréquente de mastocytose cutanée chez l'enfant et l'adulte. L'examen physique révèle une éruption maculo-papuleuse, de couleur rouge à brun, constituée de petits éléments isolés pouvant confluer en nappes. Le prurit constitue généralement le signe fonctionnel prédominant.



Figure 2 : Plus rarement, la mastocytose cutanée va se révéler par l'apparition de maculo-papules érythémateuses ou pigmentées isolées ou confluentes, parsemées de télangiectasies (*telangiectasia macularis eruptiva perstans*).



Figure 3 : Signe de Darier : La friction des lésions cutanées induit un érythème et un œdème locaux, qui s'accompagnent d'un prurit. Si ce signe est assez évocateur d'une mastocytose, il a toutefois été également décrit dans des cas isolés d'histiocytose ou de lymphome malin non-hodgkinien.

Tableau 2 : Facteurs déclenchant la dégranulation mastocytaire.

| | |
|----------------------------|---|
| Piqûres | Insectes, serpents, etc. |
| Médicaments | Codéine, morphine, aspirine et AINS, vancomycine, anesthésiants, etc. |
| Changements de température | Chaleur, froid |
| Irritation mécanique | Frottement, massage |
| Infections | Virus, bactéries, ascaris |
| Procédures invasives | Chirurgie, endoscopie, biopsie |
| Autres | Alcool, stress émotionnel, nourriture épicée, exercice physique |

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les mastocytomes sont des plaques ou nodules de 1 à 4 cm, brun rouge à jaune orangé, qui peuvent être uniques ou multiples, mais en général en nombre inférieur à 5. Spontanément ou après frottement (signe de Darier), ces lésions peuvent devenir urticariennes, voire vésiculo-bulleuses.

Enfin la mastocytose cutanée diffuse touche essentiellement le nouveau-né ou nourrisson et se caractérise par un erythème généralisé, rouge ou rouge-jaunâtre, capitoné " en peau d'orange ". Les lésions cutanées résultent d'une infiltration massive de mastocytes dans la peau, ce qui peut parfois provoquer des symptômes sévères tels que hypotension, tachycardie, vomissements, ou choc anaphylactique. Le signe de Darier est en général très intense avec apparition de bulles tendues parfois hémorragiques. Il s'agit d'une forme rare de MC et qui est exceptionnelle chez l'adulte. Chez l'enfant, elle régresse spontanément vers 3 à 5 ans en général.

Parallèlement aux lésions cutanées, la libération de médiateurs mastocytaires par épisodes explosifs va induire des symptômes de type " réaction allergique " ou " anaphylaxie ". Ces réactions anaphylactiques, IgE ou non IgE médiées, se manifestent par une vasodilatation, un flush, du prurit, une syncope, une hypotension, etc.¹. Une attention particulière doit être portée aux patients sensibilisés au venin d'hyménoptère, une piqûre pouvant leur être fatale. Ces patients sont candidats à une désensibilisation à vie.

Le relargage chronique de médiateurs sera responsable de symptômes digestifs chroniques comme les douleurs épigastriques, les diarrhées, les nausées ou vomissements. En effet l'histamine et d'autres médiateurs augmentent la sécrétion d'acide gastrique tandis que les prostaglandines D2 (PGD2) augmentent la motilité intestinale¹⁷.

Diagnostic

Le diagnostic de MC repose tout d'abord sur l'anamnèse et la présentation clinique, avec notamment la recherche du signe de Darier. Celui-ci est toutefois à éviter dans quelques situations telles que le mastocytome cutané ou la forme cutanée diffuse. Si le diagnostic de MC est suggéré, on réalise une biopsie cutanée et la coloration Giemsa est en général utilisée pour identifier les granules mauves métachromatiques des mastocytes. La biopsie met en évidence un infiltrat mastocyttaire, dont le nombre est multiplié par 4 ou 5 dans l'urticaire pigmentaire, principalement autour des vaisseaux. Dans les mastocytoses cutanées diffuses, l'infiltrat est plus massif, envahissant parfois tout le derme¹⁶.

Les mastocytes ont parfois un aspect atypique, irrégulier, avec un noyau bilobé. Dans le doute, l'immuno-histochimie permet de confirmer la nature mastocyttaire de l'infiltrat grâce, notamment, aux anticorps anti-tryptase¹⁶.

Une biologie et biopsie médullaire ne sont pas recommandées chez l'enfant atteint de MC sauf si des symptômes suggèrent une atteinte extra-cutanée (anomalies hématologiques, hépatosplénomégalie, adénopathies, etc.), mais certains praticiens préconisent tout de même la biologie sanguine chez l'enfant. Ces examens sont par contre d'office réalisés chez l'adulte présentant un urticaire pigmentaire afin d'exclure une mastocytose systémique¹⁸.

Dans les MC, la formule sanguine est souvent normale. Il existe parfois une discrète éosinophilie, et si l'atteinte cutanée est sévère, la vitesse de sédimentation (VS), la tryptase et l'histamine peuvent être augmentées.

Pronostic

Le pronostic des MC dépend de l'âge du diagnostic. Lorsque le diagnostic est posé avant l'âge de 2 ans, la résolution est en général spontanée avant la puberté. Par contre chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, les lésions sont le plus souvent persistantes. Par ailleurs, 90 % des adultes présentant des lésions cutanées ont en réalité une mastocytose systémique. Le suivi recommandé chez l'adulte est dès lors annuel avec une biologie complète comprenant une formule sanguine et une tryptase sérique. L'apparition d'une anomalie sanguine, d'une tryptase > 20 ng/ml ou d'une hépatosplénomégalie doit faire rechercher la présence d'une mastocytose systémique.

Traitement

Les mesures générales consistent à éviter les facteurs déclenchant la dégranulation mastocyttaire (tableau 2). Une attention particulière doit être portée aux morphiniques, anesthésiques, AINS et antibiotiques, sauf si la tolérance du patient à ces traitements est déjà connue. Les patients doivent également être capables de reconnaître et de traiter l'anaphylaxie, et doivent par conséquent avoir en permanence une seringue d'adrénaline auto-injectable à leur disposition (Epipen®)¹⁹.

Les traitements pharmacologiques ont pour but de diminuer la dégranulation et de réduire les symptômes, mais, en aucun cas, ne changent le cours de la maladie. Les anti-histaminiques H1 (lévocétirizine ou assimilés tels que le Xyzall®) diminuent le prurit et le flush, et parfois la combinaison de 2 anti-H1 permet de contrôler les symptômes. En première ligne, il est recommandé d'utiliser le ketotifène (Zaditen®) car il a en plus un rôle de stabilisateur des mastocytes²⁰.

Les anti-H2 (ranitidine, le Zantac® par exemple) agissent principalement sur les plaintes digestives et augmentent l'effet anti-prurit des anti-H1. Si les anti-H2 sont insuffisants pour contrôler les symptômes gastro-duodénaux, les inhibiteurs de pompe à protons peuvent être donnés.

Le cromoglycate est un stabilisateur des

mastocytes, fréquemment utilisé en topique par les dermatologues mais existant également sous forme d'aérosol en Belgique (Lomudal®).

Enfin, si les symptômes sont insuffisamment contrôlés par les anti-histaminiques et le cromoglycate, des anti-leukotriènes tels que le zafirlukast (Accolate®) ou le montelukast (Singulair®) peuvent être administrés.

En cas de symptômes réfractaires, de bons résultats ont été décrits avec de l'aspirine (500 mg 4 x/j), dans le but d'inhiber la synthèse de PGE2 et de réduire les symptômes de flush, mais à utiliser uniquement après avoir eu la certitude que le patient tolère les AINS.

Les corticoïdes topiques sont efficaces mais leur usage est limité en raison de leurs effets secondaires. Enfin la puvathérapie permet de diminuer le nombre de mastocytes et de contrôler le prurit mais à long terme, elle augmente le risque de cancer de la peau et en général les lésions reviennent à l'arrêt du traitement²¹.

Dans les MC, les corticoïdes systémiques ainsi que les traitements anti-prolifératifs tels que l'imatinib ne sont pas recommandés.

LES MASTOCYTOSES SYSTEMIQUES (MS)

Manifestations cliniques

Les MS sont considérées comme apparentées aux syndromes myéloprolifératifs et, selon la classification O.M.S., il existe 4 formes principales de MS et quelques sous-groupes (tableau 1).

Les manifestations cliniques liées à la libération des médiateurs mastocytaires sont les mêmes que dans les MC mais, dans les formes systémiques, on retrouve une proportion plus importante de troubles digestifs tels que la diarrhée ou les douleurs abdominales qui touchent jusqu'à 80 % des patients¹⁷. Les patients souffrent également souvent d'ostéoporose, les cytokines larguées agissant sur le *turn-over* osseux²².

Les lésions cutanées sont surtout de type urticaire pigmentaire et en général absentes dans les formes agressives. Par ailleurs les patients vont présenter des symptômes liés à l'infiltration de différents organes. Les organes les plus souvent touchés sont la moelle osseuse, les ganglions, le foie, la rate, le tractus digestif ou génito-urinaire et le squelette. Le poumon est très rarement touché. Ainsi, les patients peuvent présenter une anémie dans 50 % des cas, une éosinophilie dans 25 % des cas, des adénopathies, une hépato-splénomégalie, une altération des tests hépatiques, de l'ascite, un hypersplénisme ou de l'hypertension portale¹. L'infiltration du tube digestif se manifeste par la présence d'ulcères gastriques ou d'une malabsorption. Enfin des lésions lytiques osseuses ou des fractures

pathologiques liées à une infiltration osseuse sont parfois présentes.

Il n'y a pas d'immunosuppression, sauf si une autre hémopathie est associée.

Diagnostic

Si le patient présente des lésions cutanées, une biopsie cutanée est réalisée.

Hormis la biopsie cutanée, il est recommandé de réaliser une prise de sang avec une formule sanguine complète, des tests hépatiques, et un dosage de la tryptase sérique^{18,23}.

Si ce dernier est supérieur à 20 ng/ml, une mastocytose systémique doit être suspectée.

Le taux de tryptase mesuré ne prédit pas la catégorie de MS, mais les leucémies à mastocytes sont fréquemment associées à des taux très élevés de tryptase, parfois > 1.000 ng/ml. Par contre, il existe une bonne corrélation entre le taux de tryptase et l'infiltration médullaire¹⁸.

On peut également doser l'histamine urinaire mais son intérêt est limité car il existe des faux positifs, notamment en fonction de l'alimentation ou en présence d'une infection urinaire.

Les mesures de la N-méthyl-histamine urinaire (métabolite de l'histamine) ou de la 11-beta-prostaglandine-F2 urinaire (métabolite de la prostaglandine PGD2) peuvent également être réalisées car ils sont plus fiables que l'histamine urinaire mais leur sensibilité et spécificité ne dépasse pas celle de la tryptase sérique ; leur intérêt est donc également limité¹⁸.

Si on suspecte une MS, une ponction et biopsie médullaires doivent être réalisées. Une biopsie osseuse permet de confirmer la présence d'infiltrats denses mastocytaires (agrégats de plus de 15 mastocytes), ce qui est le critère majeur pour le diagnostic de MS (figure 4). Ces mastocytes ont en général un aspect atypique^{18,24}. En effet, ils peuvent être fusiformes, avoir un noyau excentré, avoir un *ratio* noyau/cytoplasme plus élevé, un noyau bi- ou poly-lobé, un cytoplasme hypogranulaire, etc., de sorte qu'ils sont parfois difficiles à identifier par les colorations conventionnelles²⁵. L'utilisation d'un marquage par anticorps anti-tryptase est alors recommandée²⁶. D'autres marqueurs immunohistochimiques peuvent être utilisés tels que le CD117 (ou c-kit), ou encore le CD2 et le CD25 qui sont des marqueurs aberrants des mastocytes présents dans la mastocytose systémique²⁷. Une lecture des frottis de la ponction médullaire permet non seulement d'exclure une éventuelle leucémie à mastocytes ou une MS-AHMNM mais aussi d'identifier les aspects atypiques des mastocytes²⁸.

Si la biopsie médullaire est non concluante, on

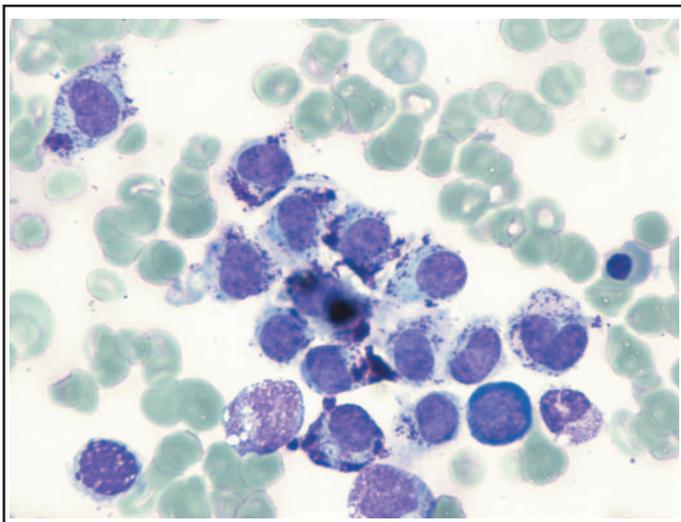


Figure 4 : La présence d'infiltrats denses mastocytaires au niveau de la moelle osseuse est le critère majeur pour le diagnostic de mastocytose systémique. Les mastocytes, avec leurs granules mauves métachromatiques, ont parfois un aspect atypique, irrégulier, avec un noyau bilobé.

peut également analyser le phénotype anormal des mastocytes tels que le CD2 et/ou CD25 obtenus par aspiration médullaire à l'aide de la cytométrie de flux²⁹.

Une mutation du gène KIT codant pour le récepteur c-kit est présente chez 90 % des patients atteints de MS, principalement la mutation D816V. La recherche de mutation par RT-PCR peut se faire sur la moelle osseuse, sur les globules blancs circulants ou sur une biopsie d'organe extra-cutané¹⁰. La recherche la plus sensible est celle réalisée sur la moelle osseuse, contrairement à la recherche effectuée dans le sang où la mutation devient en général détectable uniquement dans les formes avancées avec atteinte de plusieurs lignées.

Ces mutations sont rarement retrouvées chez les patients atteints de MC.

Chez les patients avec hyperéosinophilie associée, le diagnostic différentiel avec la leucémie chronique à éosinophiles est parfois difficile. On recherchera alors également le transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR4 chez les patients avec hyperéosinophilie afin de différencier ces 2 entités, ce qui a une importance clinique car ces patients répondent bien à l'imatinib, contrairement aux MS typiques porteurs de la mutation D816V³⁰.

Les biopsies d'autres organes extra-cutanés ne sont pas recommandées car la moelle osseuse est en général envahie, ce qui permet de poser le diagnostic. En particulier, les biopsies gastriques sont déconseillées car les mastocytes étant physiologiquement abondants dans le tube digestif, l'interprétation clinique d'un infiltrat mastocytaire est souvent délicate.

Enfin, selon la clinique, le bilan réalisé comprendra une ostéodensitométrie, un scanner

abdominal, une échographie de la rate, etc.

L'O.M.S. a défini des critères diagnostiques pour les MS qui sont présentés dans le tableau 3²⁸. La présence du critère majeur accompagné d'un critère mineur, ou la présence de 3 critères mineurs posent le diagnostic de mastocytose systémique.

Tableau 3 : Critères diagnostiques de l'O.M.S.

Critère majeur :

Présence d'infiltrations multifocales denses de mastocytes (agrégats de > 15 mastocytes) dans la moelle osseuse ou un autre organe extra-cutané.

Critères mineurs :

1. Présence de > 25 % de mastocytes atypiques dans la moelle osseuse ou autre organe extra-cutané.
2. Présence de la mutation KIT D816V dans la moelle osseuse, le sang ou un autre organe extra-cutané.
3. Présence de mastocytes exprimant les marqueurs CD2 et/ou CD25.
4. Présence d'un taux de tryptase sérique > 20 ng/ml.

Diagnostic différentiel

Les MS peuvent ressembler soit cliniquement, soit histologiquement, à d'autres pathologies.

Cliniquement, le diagnostic différentiel doit être fait avec l'anaphylaxie, l'angioedème héréditaire ou acquis, le syndrome carcinoïde, le phéochromocytome, les métastases osseuses, les tumeurs sécrétant le VIP (*Peptide Intestinal Vaso-actif*), et le syndrome de Zollinger-Ellison. Dans ces pathologies, la tryptase sérique et l'histamine urinaire ne sont pas élevées, sauf dans l'anaphylaxie où la tryptase sérique est transitoirement élevée.

Au niveau histologique, certaines entités ont des ressemblances avec les MS, telles que la leucémie chronique à éosinophiles, le lymphome T angio-blastique, la myélofibrose, ou encore la mastocytose réactionnelle qu'on peut voir chez des patients avec des tumeurs solides, mais où les mastocytes sont matures et n'expriment pas les marqueurs aberrants CD2 et CD25⁴³.

Classification (tableau 1)

Mastocytose systémique indolente (MSI)

La forme la plus fréquemment rencontrée est la MS indolente (MSI). Ces patients présentent souvent un urticaire pigmentaire associé et le diagnostic est posé par la biopsie cutanée et la ponction médullaire. S'il y a plus de deux " *B findings* " - symptômes définis par l'O.M.S., liés à une organomégalie (tableau 4) - chez un patient atteint de MS indolente, on définit alors le sous-type *smouldering*. Ces patients doivent être suivis de plus près car ils peuvent plus facilement évoluer vers une forme agressive. Un autre sous-type de MSI est la *mastocytose médullaire isolée* (MMI) où l'excès de mastocytes est retrouvé uniquement dans la moelle osseuse, sans atteinte d'autres organes.

Tableau 4 : B findings et C findings.

| B findings | C findings |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Moelle hypercellularisée avec signes discrets de myélodysplasie ou myéloprolifération - Hépatomégalie - Adénopathies - Splénomégalie - Infiltration mastocytaire > 30 % dans MO et tryptase > 200 ng/ml | <ul style="list-style-type: none"> - Cytopénie (PMN < 1.000, Hb < 10, Plq < 100.000) - Hépatomégalie avec ascite, altération tests hépatiques, hypertension portale - Splénomégalie avec hypersplénisme - Malabsorption avec perte de poids, hypoalbuminémie - Lésions osseuses lytiques ou ostéoporose ou fractures pathologiques |
| MO : moelle osseuse ; PMN : polynucléaires neutrophiles ; Hb : hémoglobine ; Plq : plaquettes. | |

MS associée à une hémopathie myéloïde non mastocytaire (MS-AHMNM)

Si le patient remplit les critères O.M.S. d'une hémopathie maligne, il s'agit d'une MS associée à une hémopathie myéloïde non mastocytaire (MS-AHMNM). Les hémopathies le plus souvent associées sont les syndromes myélodysplasiques, les syndromes myéloprolifératifs, les leucémies aiguës myéloïdes et la leucémie chronique à éosinophiles. Il s'agit beaucoup moins souvent de syndromes lymphoprolifératifs. Seuls 50 % de ces patients présentent des lésions d'urticaire pigmentaire ; le diagnostic est donc souvent retardé voire non suspecté.

Mastocytose systémique agressive (MSA)

La présence d'un " C finding " - symptôme lié à une dysfonction d'organe due à l'infiltration excessive de mastocytes - classe la mastocytose en MS agressive (MSA). Il s'agit d'une forme sévère qui touche une minorité de patients.

Leucémie à mastocytes (LM)

La leucémie à mastocytes (LM) est la forme la plus rare et également la plus agressive.

Elle se définit par la présence de > 10 % mastocytes circulants et plus de 20 % de mastocytes, souvent atypiques ou immatures dans la moelle osseuse. Il existe une variante " aleucémique " où il y a moins de 10 % de mastocytes circulants en présence de \geq 20 % de mastocytes dans la moelle osseuse.

Pronostic

La survie des patients dépend de leur type de MS. Dans les MS indolentes, le pronostic est bon et la survie est comparable à celle de la population générale³¹. Seuls 1 à 5 % vont progresser vers une forme plus sévère, raison pour laquelle un suivi annuel est recommandé. Pour les MS associées à une hémopathie myéloïde non mastocytaire, le pronostic est celui de l'hémopathie associée. Le pronostic des leucémies à mastocytes est très mauvais avec progression vers une défaillance d'organes multiples puis décès en quelques mois. Enfin les MS agressives ont un pronostic variable, parfois de 12 à 24 mois, parfois plus long.

Une large étude rétrospective publiée récemment a étudié la survie et le pronostic de 342 patients atteints de MS³¹. Les facteurs pronostiques importants mis en évidence dans cette étude sont : la classification O.M.S., l'âge > 65 ans, la perte de poids, l'anémie, la thrombopénie, l'hypoalbuminémie et la présence de > 5 % de blastes médullaires.

Traitement (tableau 5)

Il n'existe pas de traitement curatif des MS. Le but du traitement est de limiter les symptômes et d'améliorer la qualité de vie du patient.

Mesures générales

Comme pour les mastocytoses cutanées, le traitement commence par des mesures générales de prévention ainsi que par des traitements pharmacologiques qui limitent les symptômes (anti-histaminiques, anti-leukotriènes, etc.). Des biphosphonates sont recommandés s'il y a une ostéoporose associée.

Traitements anti-prolifératifs

Par ailleurs, différents traitements anti-prolifératifs sont utilisés dans le traitement des MS, tels que

Tableau 5 : Traitement proposé en fonction du type de mastocytose systémique.

| | |
|--|--|
| MSI Variante " smouldering " | Mesures générales (éviter facteurs déclenchants, anti-histaminiques, etc.) Interféron α \pm corticoïdes si organomégalie évolutive |
| MS-AHMNM | Traiter l'hémopathie maligne associée |
| MSA MSA sans mutation D816V MSA avec FIP1L1-PDGFR α | Interféron α \pm corticoïdes ou 2-CdA Si échec : protocoles thérapies ciblées (dasatinib, PKC412) Imatinib Imatinib |
| LM | Polychimiothérapie \pm Interféron α ou 2-CdA Greffe de moelle osseuse possible Hydrea en palliatif |

MSI : mastocytose systémique indolente ; MS-AHMNM : mastocytose systémique associée à une hémopathie myéloïde non mastocytaire ; MSA : mastocytose systémique agressive ; LM : leucémie à mastocytes ; 2-CdA : 2-chloro-désoxyadénosine.

l'interféron alpha^{32,33}, le 2-chlorodésoxyadénosine (2-CdA)³⁴ ou encore les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib), avec des taux de réponse variables. Une revue rétrospective récente de 108 patients atteints de mastocytose systémique évalue la réponse à chacun de ces traitements³⁵.

Interféron alpha

Dans cette revue rétrospective, l'interféron alpha (15 MU/semaine), associé ou non à de la prednisone (20 à 60 mg/j), a été évalué chez 40 patients avec un taux de réponse globale (la somme des réponses complètes, majeures et partielles, selon les critères publiés précédemment et décrits dans la revue) de 53 %. Il n'y avait pas de différence de réponse entre les groupes avec ou sans prednisone³⁵.

2-chlorodésoxyadénosine

Dans cette étude, le 2-CdA a été évalué chez 22 patients (à raison de 5 mg/m² de J1 à J5, médiane de 3 cycles) avec obtention de 55 % de taux de réponse globale.

Inhibiteurs de tyrosine kinase

Dans cette revue, 27 patients avaient bénéficié d'imatinib, avec un taux de réponse globale seulement de 18 %, mais ce taux de réponse était de 33 % dans le sous-groupe qui n'avait pas la mutation KIT. En effet, il a été démontré *in vitro* que l'imatinib n'agit pas sur les mastocytes ayant la mutation D816V. Ces patients ne sont donc pas de bons candidats à l'imatinib. Par contre, pour les patients présentant le transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR α , l'imatinib est le traitement de choix.

D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont actuellement à l'étude, notamment le dasatinib³⁶ ou la midostaurine (PKC412)³⁷. Ces deux molécules peuvent également supprimer la sécrétion d'histamine par les mastocytes. Dans une étude de phase 2, les 33 patients sous dasatinib (dont 28 ayant la mutation KIT) ont obtenu un taux de réponse global de 33 %³⁶. L'inconvénient du dasatinib est sa courte durée de vie et ses effets secondaires. La midostaurine (PKC412) est actuellement testée dans des études chez des patients avec MSA et LM. Cependant, même si des sous-clones KITD816V+ peuvent répondre, les effets à long terme n'ont pas encore été décrits et une rechute précoce avec un sous-clone KITD816V- n'est pas exclue³⁸.

D'autres médicaments à l'étude bloquent des voies de signalisation critiques du c-kit, telles que la voie mTOR (rapamycine), la voie des STAT, le NF-Kappa-B, ou encore la thalidomide. Cependant, dans les MSA et LM, des molécules ciblant d'autres voies de signalisation, kit-indépendantes, pourraient jouer un rôle plus important, voire décisif, dans la croissance des cellules néoplasiques³⁸.

Hydrea

L'hydrea était dans cette revue essentiellement administré à des patients SM-AHNMD avec une réponse globale seulement dans 19 % des cas³⁵.

Polychimiothérapie

Une polychimiothérapie similaire à celle utilisée pour les leucémies aiguës myéloïdes est administrée dans les leucémies à mastocytes. Dans les MS-AHMNM, il convient également de traiter l'hémopathie associée par chimiothérapie, comme si la MS était absente³⁹.

La splénectomie

La splénectomie peut être envisagée pour les patients avec une MSA ou une MS-AHMNM avec une splénomégalie massive, surtout si elle est associée à un hypersplénisme ou une hypertension portale. Chez ces patients, elle permet de diminuer la masse tumorale mastocytaire et améliore souvent les cytopénies, ce qui facilite l'utilisation d'agents myélosupresseurs tels que l'interféron alpha ou les chimiothérapies si nécessaire⁴⁰.

Les greffes de moelle

Les allogreffes de moelle sont réservées aux formes avancées et potentiellement létales de MS-AHMNM, LM et MSA. L'expérience dans cette population est très limitée avec des réponses variables^{41,42}.

CONCLUSIONS

La mastocytose regroupe un ensemble hétérogène de pathologies rares allant de la mastocytose cutanée, en général bénigne et de résolution spontanée, jusqu'à différents types de mastocytoses systémiques, dont certaines sont malignes et très agressives, comme la leucémie à mastocytes. L'O.M.S. a proposé une classification ainsi que des critères diagnostiques afin de déterminer les types et sous-types de mastocytoses.

Le traitement de la mastocytose systémique reste un challenge pour le clinicien dû à la diversité et la complexité de la pathologie ainsi que le manque de traitement standard et efficace. Le traitement est avant tout symptomatique et préventif, et il est primordial d'informer les patients tant sur les mesures permettant d'éviter une dégranulation des mastocytes que sur la façon de traiter une crise éventuelle.

Il n'y a actuellement pas de traitement curatif pour les MS. Cependant, des thérapies ciblées par inhibiteurs tyrosine kinase contre le récepteur c-kit telles que le dasatinib ou le PKC412 sont actuellement étudiées avec des résultats préliminaires encourageants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arock M : Mastocytoses : classification, diagnostic biologique et traitement. *Ann Biol Clin* 2004 ; 62 : 657-69
2. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P : Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001 ; 25 : 519
3. Valent P : Cytokines involved in growth and differentiation of human basophils and mast cells. *Exp Dermatol* 1995 ; 4 : 255-9
4. Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T, Foster B, Scott LM, Metcalfe DD : Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34(+), c-kit(+), and expresses aminopeptidase N (CD13). *Blood* 1999 ; 94 : 2333-42
5. Ashman LK : The biology of stem cell factor and its receptor C-kit. *Int J Biochem Cell Biol* 1999 ; 31 : 1037-51
6. Feger F, Varadaradjalou S, Gao Z, Abraham SN, Arock M : The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens. *Trends Immunol* 2002 ; 23 : 151-8
7. Metcalfe D : Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008 ; 112 : 946-56
8. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T *et al.* : Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 1736-44
9. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C *et al.* : KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders : a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006 ; 108 : 2366-72
10. Feger F, Ribadeau Dumas A, Leriche L, Valent P, Arock M : Kit and c-kit mutations in mastocytosis : a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 ; 127 : 110-4
11. Boissan M, Feger F, Guillosson JJ, Arock M : c-Kit and c-kit mutations in mastocytosis and other hematological diseases. *J Leukoc Biol* 2000 ; 67 : 135-48
12. Rosbotham JL, Malik NM, Syrris P *et al.* : Lack of c-kit mutation in familial urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 849-52
13. Lim KH, Pardanani A, Tefferi A : KIT and mastocytosis. *Acta Haematol* 2008 ; 119 : 194-8
14. Tefferi A, Levine RL, Lim KH *et al.* : Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis : clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFR α correlates. *Leukemia* 2009 ; 23 : 900-4
15. Tefferi A, Vardiman JW : Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms : The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008 ; 22 : 14-22
16. Soter NA : Mastocytosis and the skin. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000 ; 14 : 537
17. Jensen RT : Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000 ; 14 : 579
18. Valent P, Akin C, Sperr WR *et al.* : Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis : state of the art. *Br J Haematol* 2003 ; 122 : 695-717
19. Turk J, Oates J, Roberts LJ : Intervention with epinephrine in hypotension associated with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; 71 : 189-92
20. Mallet A, Norris P, Rendell N, Wong E, Greaves M : The effect of disodium cromoglycate and ketotifen on the excretion of histamine and N tau-methylimidazole acetic acid in urine of patients with mastocytosis. *Br J Clin Pharmacol* 1989 ; 27 : 88-91
21. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E : Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997 ; 195 : 35
22. Brumse C, Papapoulos SE, Lenthes EG *et al.* : A potential role for the mast cell in the pathogenesis of idiopathic osteoporosis in men. *Bone* 2002 ; 31 : 556
23. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M *et al.* : Serum tryptase levels in patients with mastocytosis : correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 ; 128 : 136-41
24. Horny HP : Mastocytosis. An unusual clonal disorder of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cells. *Am J Clin Pathol* 2009 ; 132 : 438-47
25. Sperr WR, Escribano L, Jordan J *et al.* : Morphologic properties of neoplastic mast cells : delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res* 2001 ; 25 : 529-36
26. Horny HP, Valent P : Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 ; 127 : 115-7
27. Escribano L, Diaz-Agustin B, Nunez R, Prados A, Rodriguez R, Orfao A : Abnormal expression of CD antigens in mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 ; 127 : 127-32
28. Valent P : Diagnostic criteria and classification of mastocytosis : a consensus proposal. *Leukemia Research* 2001 ; 25 : 603-25
29. Escribano L, Diaz-Agustin B, Bellas C *et al.* : Utility of flow cytometric analysis of mast cells in the diagnosis and classification of adult mastocytosis. *Leuk Res* 2001 ; 25 : 563-70
30. Pardanani A, Ketterking RP, Brockman SR *et al.* : CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR α fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003 ; 102 : 3093-6
31. Lim KH : Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults : survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009 ; 113 : 5727-36
32. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A *et al.* : Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha : results of a multicenter phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol* 2002 ; 119 : 1090-7
33. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M *et al.* : Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis : report of five cases and review of the literature. *Leuk Res* 2004 ; 28 : 249-57
34. Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ *et al.* : Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003 ; 102 : 4270-6
35. Lim K-H, Pardanani A, Butterfield JH *et al.* : Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis : outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009 ; 84 : 790-4
36. Verstovsek S, Tefferi A, Cortes J *et al.* : Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 3906-15

37. Gotlib J : The KIT tyrosine kinase inhibitor midostaurine (PKC412) exhibits a high response rate in aggressive systemic mastocytosis (ASM) : interim results of a phase II trial. ASH Annual Meeting Abstracts 2007
38. Valent P, Sperr WR, Akin C : How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. Blood 2010 ; 116 : 5812-7
39. Pardanani A, Tefferi A : Systemic mastocytosis in adults : a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. Curr Opin Hemat 2010 ; 17 : 125-32
40. Friedman B, Darling G, Norton J, Hamby L, Metcalfe D : Splenectomy in the management of systemic mast cell disease 205. Surgery 1990 ; 107 : 94-100
41. Przepiorka D, Giralt S, Khouri I, Champlin R, Bueso-Ramos C : Allogeneic marrow transplantation for myeloproliferative disorders other than chronic myelogenous leukemia : review of forty cases. Am J Hematol 1998 ; 57 : 24-8
42. Nakamura R, Chakrabarti S, Akin C *et al.* : A pilot study of nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for advanced systemic mastocytosis. Bone Marrow Transplant 2006 ; 37 : 353-8
43. Evaluation and diagnosis of mastocytosis (cutaneous and systemic). www.uptodate.com

Correspondance et tirés à part :

M. VAES
Institut Jules Bordet
Clinique d'Hématologie
Boulevard de Waterloo 121
1000 Bruxelles
E-mail : mvaes@ulb.ac.be

Travail reçu le 8 octobre 2010 ; accepté dans sa version définitive le 23 décembre 2011.