

REVUES GÉNÉRALES

Mastocytoses

Mastocytoses chez l'adulte : comment les prendre en charge ?

RÉSUMÉ : La prise en charge des mastocytoses chez l'adulte est assez complexe et nécessite souvent un avis auprès d'un centre de compétence ou de référence de mastocytoses.

Les moyens thérapeutiques à notre disposition pour la prise en charge des patients adultes atteints de mastocytose, peuvent être divisés en :

- mesures d'hygiène de vie, évitant l'association des facteurs stimulant l'activation mastocytaire ;
- traitement symptomatique, permettant de contrôler les symptômes d'activation mastocytaire qu'ils soient cutanés ou systémiques ;
- traitement spécifique, cytoréducteurs, permettant de réduire la taille de la masse mastocytaire lorsque nécessaire.



→ **C. BULAI LIVIDEANU,**
B. SANS, C. PAUL

Université Paul-Sabatier, Centre de Compétence des mastocytoses de Midi-Pyrénées, service de Dermatologie, CHU, TOULOUSE.

La prise en charge de la mastocytose chez l'adulte doit être adaptée au type de la mastocytose et à l'intensité des symptômes d'activation mastocytaire associés.

La mastocytose chez l'adulte est classifiée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en mastocytose cutanée (MC) et mastocytose systémique (MS) (Valent P *et al. Leuk Res*, 2001). La MC est divisée par Sánchez-Muñoz L *et al. (Modern Pathology*, 2011) en : mastocytose maculo-papuleuse, urticaire pigmentaire, MC maculeuse télangiectasique (*telangiectasia macularis eruptiva perstans*), MC en plaques et MC nodulaire, mastocytome cutané et MC diffuse.

La MS est divisée par l'OMS (Valent P *et al. Leuk Res*, 2001) mais également par Gotlib J *et al. (Blood*, 2013) en : MS indolente avec deux sous-catégories (MS indolente uniquement médullaire et MS indolente *borderline*), MS associée à une autre hémopathie, MS agressive et leucémie mastocytaire.

Les moyens thérapeutiques à notre disposition pour la prise en charge des patients adultes atteints de mastocytose comportent : l'éviction d'association de plusieurs facteurs stimulant la dégranulation mastocytaire, l'adaptation du traitement symptomatique aux symptômes d'activation mastocytaire et éventuellement un traitement spécifique, cytoréducteur, ayant comme but de réduire le nombre de mastocytes anormaux.

Lutte contre les facteurs favorisant l'activation mastocytaire

La fréquence des allergies chez les patients atteints de mastocytose est similaire à la fréquence d'allergie dans la population générale. Le plus souvent, les symptômes d'activation mastocytaire (qui peuvent aller jusqu'au choc anaphylactique) chez les patients mastocytaires sont secondaires à l'accumulation de plusieurs facteurs de dégranulation en même temps : histaminolibération par les aliments, les

REVUES GÉNÉRALES

Mastocytoses

médicaments, le stress, l'infection, les changements de température et/ou les (micros) traumatismes.

Les seuls traitements à contre-indiquer formellement lors de mastocytose sont : l'atracurium (Tracrium) et du mivacurium (Mivacron), qui sont des curares utilisés en anesthésie [1].

Tout régime alimentaire et/ou contre-indication d'un autre médicament doit se faire "à la carte". Un régime "à la carte" correspond à l'éviction des aliments et/ou les médicaments que le patient identifie comme responsable des symptômes d'activation mastocytaire.

Traitement symptomatique dans les mastocytoses chez l'adulte

Le traitement symptomatique pour les mastocytoses permet de contrôler les symptômes d'activation mastocytaire, qu'ils soient cutanés et/ou systémiques. L'activation mastocytaire peut être associée aux symptômes suivants : flush, prurit cutané, urticaire aiguë, angio-œdème, congestion nasale, prurit nasal, *wheezing*, toux, céphalées, hypotension, tachycardie, choque, diarrhées, crampes abdominales, nausées, pollakiurie avec nycturie et/ou fatigue. Ces symptômes doivent être récurrents ou permanents et ne doivent pas être expliqués par d'autres maladies (Valent P *et al.* *Int Arch Allergy Immunol*, 2012 et Valent P. *Allergy*, 2013). Le traitement symptomatique peut être divisé en :

- traitements médicamenteux,
- traitements physiques type photothérapie et/ou laserthérapie.

1. Les traitements symptomatiques médicamenteux

Ils font appel à des antihistaminiques anti-H1 et/ou anti-H2, stabilisateurs de membrane mastocytaire, antileucotriènes [2-4] et/ou des biphosphonates.



FIG. 1: Urticaire pigmentaire. **A:** avant le traitement par UVA1; **B:** 3 mois après le traitement par UVA1 (60 J/séance, 5 séances/semaine, pendant 8 semaines).

Il y a très peu de données dans la littérature évaluant l'efficacité des traitements symptomatiques de la mastocytose (niveau de preuve 4). Aucun médicament n'a l'AMM dans cette indication. Tout traitement symptomatique doit être pris pendant plusieurs semaines avant de pouvoir observer une diminution de l'activation mastocytaire. Souvent une association de plusieurs traitements symptomatiques de la même classe thérapeutique ou appartenant à des classes différentes est nécessaire pour contrôler les symptômes d'activation mastocytaire.

En fonction du type de symptômes présentés par le patient, on peut proposer [5] :

- les antihistaminiques anti-H1 : cétirizine (Zyrtec), lévocétirizine (Xyzall), desloratadine (Aerius), kétotifène (Zaditen) sont prescrits dans les symptômes d'activation mastocytaire cutanée de type prurit et/ou flush (**fig. 1A et 1B**);
- les antihistaminiques anti-H2 : ranitidine, cimétidine sont utilisés dans les symptômes d'activation mastocytaire digestifs et sont associés à des antihistaminiques anti-H1 dans les symptômes cutanés;

- les stabilisateurs de membrane mastocytaire : cromoglycate de sodium (Intercron) sont prescrits dans les symptômes d'activation mastocytaire cutanés et/ou digestifs;

- l'antileucotriène : montelukast (Singulair) est utilisé dans le traitement des flush et des symptômes d'activation mastocytaire urinaire.

2. Traitements symptomatiques physiques

Ces traitements font appel à la photothérapie et/ou à la laserthérapie.

La **photothérapie** initialement utilisée était la PUVAthérapie, puis elle a été remplacée par la photothérapie UVBTL01. Ces traitements semblent contrôler le prurit chez les patients insuffisamment contrôlés par les traitements symptomatiques médicamenteux [6, 7].

Concernant la photothérapie UVA1 dans la mastocytose, il y a peu de données publiées dans la littérature. Ces données suggèrent un contrôle du prurit mais également une diminution de la masse mastocytaire cutanée [8] (**fig. 1A et 1B**).

Dans la littérature, il y a des données limitées concernant la **laserthérapie** utilisée dans la mastocytose. Le laser à colorant pulsé est le plus souvent utilisé, notamment dans le système de photothermolyse sélective (**fig. 2A et 2B**). Bedlow AJ *et al.* [9] ont utilisé un laser Nd:Yag Q-switched dans l'urticaire pigmentaire. Il doit être utilisé avec prudence car des cicatrices achromiques séquellaires sont possibles.

Traitement spécifique, dits cytoréducteurs, dans les mastocytoses chez l'adulte

Les traitements cytoréducteurs utilisés sont : l'interféron alpha, la 2-chlorodéoxyadénosine, les inhibiteurs de tyrosine kinase comme la midostaurine (traitement possédant une ATU en France), l'imatinib ou le masitinib mesylate (un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase encore en cours d'évaluation), le thalidomide. Ces traitements sont utilisés pour les MS agressives, les MS associées à une autre hémopathie, la leucémie mastocytaire et dans la MS indolente avec symptômes d'activation mastocytaire majeurs et en échec au traitement symptomatique.

1. L'interféron α

Il est souvent le premier traitement cytoréducteur prescrit dans : les MS indolentes en échec des traitements symptomatiques, les MS indolentes *borderline*, les MS associées à une autre forme d'hémopathie par exemple associée à un lymphome B de bas grade, les MS associées à des fractures sur os pathologique (ostéoporose) et certaines formes de MS aggressive.

Dans la littérature, il existe des cas isolés et/ou de séries de 10 à 47 patients avec mastocytose traités par interféron alpha rapportés [5, 10, 11], dont la première publication date de 1992.



FIG. 2 : Mastocytose télangiectasique (*telangiectasia macularis eruptiva perstans*). **A :** avant tout traitement ; **B :** 6 mois après le traitement par laser colorant pulsé Cynergy.



FIG. 3 : Mastocytose cutanée. **A :** avant le traitement par Peginterféron alpha ; **B :** 6 mois après le traitement par Peginterféron alpha : 1,5 µg/semaine.

La dose d'interféron α recommandée est en générale de 3 MUI, 3 fois/semaine soit de 1 µg/kg/semaine, pour la forme pégylée. Il peut être associé à la prednisone en cas de symptômes d'activation mastocytaire et en l'absence d'ostéoporose. Une association d'antihistaminiques anti-H1 prescrits une heure avant l'injection d'interféron améliore également

la tolérance immédiate de l'interféron α chez les patients avec symptômes d'activation mastocytaire (expérience personnelle). L'interféron α est utilisé pendant des durées 12 à 24 mois sous réserve de tolérance adéquate.

L'interféron α peut améliorer en 1 à 2 mois les symptômes d'activation mastocy-

REVUES GÉNÉRALES

Mastocytoses

taire cutanés, vasomoteurs et digestifs. L'interféron associé à un biphosphonate intraveineux, type acide pamidronique (Ostepam) mensuel, permet un gain de 12 % en moyenne de la densité osseuse après 12 à 18 mois de traitement [12]. Des doses plus importantes d'interféron (3 à 5 MUI \times 3/semaine, soit 1,5 μ g/kg/semaine) permettent la réduction de la masse mastocytaire [5] (fig. 3A et 3B).

Les principaux effets indésirables de l'interféron α sont : le syndrome pseudo-grippal, en immédiate et la fatigue, les céphalées, le syndrome dépressif, les cytopénies à moyen cours.

2. La cladribine (2-chlorodéoxyadénosine ou 2-CdA)

Elle était souvent utilisée dans les formes agressives de MS et/ou dans la MS indolente après échec de l'interféron α . Depuis que la midostaurine a obtenu l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France, le 2-CdA est prescrit dans les formes agressives et/ou en leucémie mastocytaire en cas d'intolérance, échec ou contre-indication à la midostaurine.

Dans la littérature, il existe des cas isolés et des séries ouvertes de 26 à 44 patients traités par 2-CdA. La dose de 2-CdA recommandée est de 0,15 mg/kg/jour en perfusion lente ou en injection sous-cutanée pendant 5 jours tous les 1 à 2 mois. Le nombre total de cycles réalisés est habituellement de quatre. Dans la série française, une réponse globale favorable a été observée chez 7/12 patients ayant une MS agressive, chez 3/3 patients atteints d'une MS *borderline*, chez 17/19 patients ayant une MS indolente et chez 2/3 patients atteints d'une MC. Il n'y avait pas de réponse chez les patients atteints d'une MS associée à une autre hémopathie. La durée moyenne de réponse était de 11 à 20 mois. [13].

Les principaux effets indésirables sont les infections opportunistes liées à la myélosuppression et à la lymphopénie

POINTS FORTS

- ↳ Il n'y a pas de régime alimentaire à prescrire systématiquement à un patient adulte avec mastocytose.
- ↳ Les seuls médicaments contre-indiqués sont : l'atracurium et le mivacurium.
- ↳ Les traitements symptomatiques médicamenteux sont :
 - les anti-H1 type : cétirizine, lévocétirizine, desloratadine, et/ou kétotifène ;
 - les anti-H2 type : ranitidine, cimétidine ;
 - les stabilisateurs de membrane mastocytaire : cromoglycate de sodium ;
 - l'antileucotriène : montelukast.
- ↳ La photothérapie, notamment UVBTL01, semble être une alternative pour les symptômes d'activation mastocytaire cutanés chez les patients en échec des traitements symptomatiques médicamenteux.
- ↳ L'interféron α est souvent le premier traitement cytoréducteur prescrit dans les mastocytoses chez l'adulte.
- ↳ La dose du Peginterféron α varie entre 1 et 1,5 μ g/semaine pendant 12 à 24 mois.
- ↳ Un traitement associé par prednisone peut être associé au début du traitement (1 à 3 mois).
- ↳ La 2-chlorodéoxyadénosine peut être utilisée dans les MS agressives.
- ↳ Sa prescription a probablement diminué en France depuis l'obtention de l'ATU de la midostaurine pour les formes agressives de MS et la leucémie mastocytaire.
- ↳ La midostaurine est le premier traitement en ATU pour la MS. À noter qu'aucun médicament n'a l'AMM pour la mastocytose.
- ↳ La midostaurine semble un traitement efficace dans l'arsenal thérapeutique de la MS agressive, MS associée à une autre hémopathie et dans la leucémie mastocytaire.
- ↳ La poursuite d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ce traitement, notamment *versus* le 2-CDa et/ou interféron α , est souhaitable.
- ↳ L'imatinib est approuvé aux États-Unis pour le traitement de MS sans mutation 816V de c-kit.
- ↳ Le masitinib mesylate est un autre inhibiteur de tyrosine kinase encore en cours d'évaluation.

[5]. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous 2-CdA.

3. La midostaurine

C'est un inhibiteur des isoformes majeurs de la protéine kinase C, qui a montré une activité inhibitrice sur des

récepteurs de tyrosines kinases mutés : 816V et/ou 816Y [5]. Cette molécule a été approuvée par l'EMA (*European Medicines Agency*) dans la liste des médicaments orphelins.

Dans l'étude de phase 2, qui a conduit l'obtention de l'ATU en France, il a été

obtenu une réponse majeure : normalisation de l'hypoalbuminémie, de la fonction hépatique, reprise de poids et/ou amélioration des cytopénies chez 53 % des patients atteints d'une MS agressive ou associée à une hémopathie et chez 57 % des patients atteints d'une leucémie mastocytaire. La masse mastocytaire a été réduite chez plus de 50 % des patients et le taux de la tryptase sérique a diminué chez 61 % des patients. La durée de survie médiane des patients atteints de leucémie mastocytaire sous midostaurine était de 22,6 mois dans cette étude, alors que la survie médiane rapportée dans la littérature était de 2 mois [5, 14].

La dose recommandée est de 100 mg × 2/jour soit 4 cp x 2/jour. La durée de traitement n'est pas établie [5].

Les principaux effets indésirables sont : les troubles digestifs, la fatigue et les cytopénies.

4. L'imatinib

Il est approuvé aux États-Unis pour le traitement de MS agressive sans mutation 816V de c-kit [5]. La dose moyenne recommandée est de 400 mg/jour, et les principaux effets indésirables sont : les troubles digestifs, les œdèmes des membres inférieurs et/ou les pneumopathies interstitielles [5].

5. Le masitinib mesylate

Un autre inhibiteur de tyrosine kinase, encore en cours d'évaluation dans les MS, est le masitinib mesylate [5, 15].

6. Le thalidomide

L'efficacité du thalidomide a été rapportée dans une étude française de phase 2 ouverte dans la MS agressive (Gruson B *et al. Br J Haematol*, 2013).

Bibliographie

1. DEWACHTER P, MOUTON-FAIVRE C, CAZALÀ JB *et al.* Mastocytoses et anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009;28:61-73.
2. KUROSAWA M, AMANO H, KANBE N *et al.* Heterogeneity of mast cells in mastocytosis and inhibitory effect of ketotifen and ranitidine on indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*, 1997;100:S25-S32.
3. TOLAR J, TOPE WD, NEGLIA JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med*, 2004;350:735-736.
4. MARRACHE F, MÉMAIN N, BONTÉ I *et al.* Le traitement des mastocytoses systémiques. *Rev Med Interne*, 2003;24:594-601.
5. PARDANANI A. Systemic mastocytosis in adults: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 2013;88:612-24.
6. GODT O, PROKSCH E, STREIT V *et al.* Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatol*, 1997;195:35-39.
7. BRAZZELLI V, GRASSO V, MANNA G *et al.* Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:465-469.
8. GOBELLO T, MAZZANTI C, SORDI D *et al.* Medium-versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:679-684.
9. BEDLOW AJ *et al.* The treatment of urticaria pigmentosa with the frequency-doubled Q-switch Nd:YAG laser. *J Cutan Laser Ther*, 2000;2:45-47.
10. CASASSUS P, CAILLAT-VIGNERON N, Martin A *et al.* Treatment of adults systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol*, 2002;119:1090-1097.
11. SIMON J, LORTHOLARY O, CAILLAT-VIGNERON N *et al.* Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris)*, 2004;52:294-299.
12. LAROCHE M, LIVIDEANU C, PAUL C *et al.* Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis. *Am J Med*, 2011;124:776-778.
13. HERMINE O, HIRSH I, DAMAJ G *et al.* Long term efficacy and safety of cladribine in adult systemic mastocytosis: A French multicenter study of 44 patients. *Blood ASH Annual Meeting Abstracts*, 2010;116:1982.
14. GOTLIB J, KLUIN-NELEMANS HC, GEORGE TI *et al.* KIT inhibitor midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: Results of a planned interim analysis of the global CPKC412D2201 trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2012;120:Abstract 799.
15. PAUL C, SANS B, SUAREZ F *et al.* Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol*, 2010;85:921-925.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.