Revues générales

Actualités des mastocytoses

RÉSUMÉ : Certains articles publiés ces dernières années nous permettent de mieux comprendre la physiologie du mastocyte, la cellule responsable de la mastocytose. Ces derniers temps, la classification de la mastocytose systémique a été optimisée, les critères diagnostiques de la mastocytose cutanée améliorés et la mastocytose cutanée isolée mieux caractérisée. Des données concernant certains traitements pour améliorer le quotidien des patients atteints de cette pathologie rare ont également été publiées.

Ce travail a pour but de faire une synthèse de la littérature concernant le mastocyte et la mastocytose afin d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de cette pathologie.

C. BULAI LIVIDEANU, M. SEVERINO-FREIRE, M. NEGRETTO, F. JENDOUBI, C. PAUL
Centre de référence des mastocytoses, TOULOUSE ;
Département de Dermatologie, CHU de TOULOUSE.

La mastocytose, une pathologie déjà décrite en 1869 par Nettleship et Tay, est une maladie rare et orpheline due à l'accumulation et/ou la prolifération des mastocytes anormaux [1]. Depuis 1977 (Kimura *et al.*), nous savons que le mastocyte dérive de progéniteurs hématopoïétiques produits par la moelle osseuse [2] et plus précisément des cellules souches pluripotentes CD34+ [3]. Cependant, en 2018, une équipe française a démontré que les mastocytes pouvaient être obtenus à partir de la graisse humaine sous-cutanée [4].

Il est bien connu que les mastocytes sont des cellules riches en granules qui sont libérées schématiquement en 3 phases [5] :
– une phase précoce et immédiate de dégranulation correspondant à un relargage d'histamine, tryptase, TNFα, protéases, héparine, médiateurs préformés et stockés dans les granules d'une durée d'environ 1 heure ;
– une phase intermédiaire de relargage de médiateurs néoformés tels que les leucotriènes et les prostaglandines débutant 3 heures après, d'une durée de 6 à 12 heures ;
– une phase tardive de libération de cytokines et d'autres médiateurs néoformés, débutant 6 heures après, s'étendant sur 12 à 48 heures et aboutissant au recrutement d'un infiltrat inflammatoire.

Cependant, en 2016, nous avons appris que cette dégranulation est différente selon le facteur activant le mastocyte : avec des grands granules, lentement libérés et entraînant une réaction sévère, soutenue par une stimulation IgE médiée, et des petits granules, rapidement libérés et entraînant une anaphylaxie légère et transitoire après l'activation *via* le récepteur MRGPRX2 [6]. Le mastocyte a la capacité d'adapter la taille de ses granules extériorisés selon le facteur stimulant, phénomène ayant un effet clinique direct avec un phénotype d'anaphylaxie différent.

En 2018, Espinosa et Valitutti ont publié un article présentant plusieurs facteurs immunologiques pouvant activer et faire dégranuler les mastocytes comme des antigènes liés à d'autres cellules qui entraînent une dégranulation polarisée des mastocytes en direction de la cellule de stimulation, un processus appelé synapse dégranulatoire dépendant des anticorps. [7]. Une activation et une dégranulation polarisée peuvent aussi se produire après la stimulation par *Toxoplasma gondii* opsonisé, le synapse dégranulatoire dépendant des anticorps conduisant à la destruction du parasite [7].

Critères diagnostiques

La mastocytose a été considérée comme une pathologie cutanée chez l'enfant et systémique chez l'adulte. Depuis 2001, la mastocytose est divisée en 3 formes : la mastocytose cutanée, la mastocytose systémique (MS) et la leucémie mastocytaire [8]. En 2008, cette pathologie a été incluse dans le groupe des hémopathies myéloprolifératives [9] et le sarcome mastocytaire a été ajouté à la classification des mastocytoses. En 2016, la classification des mastocytoses a été modifiée avec la séparation de la forme *smouldering* (*bordeline*) de la forme indolente [10] et l'inclusion de la leucémie mastocytaire dans le groupe mastocytose systémique. La dernière classification internationale des mastocytoses est résumée dans le ***tableau I***. Bien que la notion de mastocytose systémique avancée n'apparaisse pas dans la dernière classification internationale des mastocytes, il s'agit d'une notion trouvée de plus en plus dans la littérature de spécialité. La MS avancée inclut la mastocytose systémique agressive, la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie néoplasique et la leucémie mastocytaire [11].

Les critères diagnostiques de mastocytose systémique et les critères de classification de diverses formes systémiques (*findings B* et *findings C*) ont été définis en 2001 et n'ont pas été modifiés depuis. Cependant, 3 autres outils pour le diagnostic de la mastocytose systémique ont été décrits depuis cette date : le statut mutationnel du *KIT* dans le sang et dans la peau, et le taux de la tryptase médullaire [12-14].

Les critères diagnostiques de MS et de classification de diverses formes systémiques sont regroupés dans les ***tableaux II, III et IV***.

Concernant l'atteinte cutanée liée à l'infiltrat mastocytaire, appelée mastocytose cutanée, elle a été initialement décrite par Nettleship et Tay en 1869.

Critère diagnostique	Anomalie biologique
Critère majeur	Présence d'infiltrats denses multifocaux (au moins 2 amas) d'au moins 15 mastocytes dans une biopsie de moelle osseuse et/ou dans d'autres tissus extra-cutanés
Critères mineurs	1. Sur frottis médullaire ou BOM plus de 25 % des mastocytes de l'infiltrat sont fusiformes ou de morphologie atypique, avec un noyau bi- ou multilobé
	2. Expression anormale de CD2 et/ou CD25 par les mastocytes de la moelle osseuse ou d'autres organes extra-cutanés
	3. Présence d'une mutation du codon 816 du gène *KIT*
	4. Taux de tryptase sérique ≥ 20 ng/mL

Tableau II : Critères OMS 2016 de diagnostic de la mastocytose systémique.

Catégories	Sous-variantes	Critères de diagnostic
Mastocytose cutanée (MC)	MC maculopapuleuse, MC diffuse Mastocytome	Pas d'implication systémique
Mastocytoses systémiques (MS)	MSI	Pas de critères B ou C La majorité des patients sont des adultes
	MS *bordeline*	Présence de 2 critères B
	MS-AHM	Classiquement associée à un syndrome myélodysplasique ou à une myéloprolifération néoplasique Plus rarement à une leucémie myéloproliférative ou à un lymphome
	MSA	Défaillance d'organe(s) secondaire à l'infiltration mastocytaire massive (1 critère C) : – insuffisance médullaire – insuffisance hépatique avec ascite – splénomégalie avec hypersplénisme – ostéolyses et fractures pathologiques – atteinte du tractus digestif avec malabsorption et amaigrissement
	Leucémie mastocytaire	Mastocytes atypiques > 10 % de mastocytes circulants ou > 20 % de mastocytes sur le myélogramme
Sarcome à mastocytes		Tumeur maligne rare+++ Mastocytes atypiques

Tableau I : Classification OMS 2016 des mastocytoses. MSI : mastocytose systémique indolente ; MS-AHM : mastocytose associée à une autre hémopathie maligne ; MSA : mastocytose systémique agressive.

Revues générales

Findings B	Manifestation clinique
1. Grande masse mastocytaire	BOM > 30 % des cellules sont des mastocytes groupés ou non en agrégats et/ou tryptase sérique > 200 µg/L
2. Dysplasie médullaire	Signes de dysplasie des autres lignes hématopoïétiques mais sans arguments diagnostiques pour une autre hémopathie néoplasique (NFS normale)
3. Organomégalie	Hépatosplénomégalie sans anomalie d'organe et/ou adénopathies

Table III : *Findings B :* 2 critères sont nécessaires pour retenir le diagnostic de mastocytose systémique *bordeline*.

Findings C	Manifestation clinique
Anomalie de la moelle due à l'infiltrat mastocytaire	≥ 1 cytopénie(s) définie(s) par PNN < 1,0 × 109/L, hémoglobine <10 g/dL et/ou plaquettes < 100 × 109/L
Hépatomégalie avec altération de la fonction d'organe	Ascite et/ou HTAP
Atteinte oseusse	Lésion ostéolytique avec ou sans fracture pathologique
Splénomégalie	Splénomégalie
Malabsorption avec perte de poids	Infiltrat mastocytaire gastro-intestinal

Tableau IV : Critères C : définissent une mastocytose systémique agressive. HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

En 1997, Ackerman définissait des critères anatomocliniques pour la mastocytose cutanée télangiectasique appelée *telangiectasia macularis eruptiva perstans* [15]. Courant 2001, Wolff *et al.* décrivaient les diverses formes de mastocytose cutanée [16] et, en 2008, le groupe international a éliminé la forme télangiectasique de la classification des mastocytoses cutanées [9]. En 2007, Valent *et al.* publient des critères diagnostiques de mastocytose cutanée en définissant un *cut-off* du nombre des mastocytes dermiques à 20/champ au 40 X [17], la forme télangiectasique de mastocytose ne répondant souvent pas à ce critère mineur du diagnostic de la mastocytose cutanée [18]. En 2016, il a été démontré que le nombre des mastocytes dermiques différait au sein de la même lésion selon la coupe histologique analysée [19]. Toujours en 2016, ces critères diagnostiques de mastocytose cutanée ont été modifiés au niveau international, en regroupant les critères histologiques d'Ackerman et Valent, et en définissant le critère histologique de mastocytose cutanée comme une augmentation du nombres de mastocytoses dermiques sans proposer de *cut-off* [20].

Ainsi, la classification des mastocytoses cutanées de 2016 individualise 3 formes : la mastocytose cutanée maculopapuleuse (***fig. 1 et 2***), la mastocytose cutanée diffuse (***fig. 3***) et le mastocytome cutané (***fig. 4***). La forme télangiectasique n'a donc pas été réintégrée dans la classification des mastocytoses cutanées lors de cette nouvelle classification

Fig. 1 : Mastocytose cutanée maculopapuleuse pigmentaire.

Fig. 2 : Mastocytose cutanée maculopapuleuse non pigmentaire et télangiectasique.

Fig. 3 : Mastocytose cutanée diffuse.

Fig. 4 : Mastocytome cutané chez l'adulte.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La mastocytose cutanée isolée chez l'adulte est rare et concerne 15 % de patients.
- Une tryptase sérique < 20 µg/L ou normale ne permet pas d'éliminer une mastocytose systémique.
- Le taux de tryptase médullaire et le statut mutationnel du *KIT* cutané sont deux outils permettant de différencier la mastocytose cutanée isolée de la mastocytose systémique.
- La mastocytose systémique est une cause d'ostéoporose et peut entraîner une baisse rapide de la densité osseuse.
- L'omalizumab permet le contrôle des symptômes d'activation mastocytaire notamment de type anaphylaxie.
- La midostaurine est un traitement pour la mastocytose systémique avancée.

internationale. En échange, depuis, plusieurs articles classifient la mastocytose cutanée maculopapuleuse comme pigmentaire (antérieurement appelée urticaire pigmentaire) et non pigmentaire (incluant la forme antérieurement appelée télangiectasique mais aussi une autre forme qui a le phénotype cutané d'une urticaire pigmentaire mais de couleur érythémateuse non pigmentée) (***fig. 5***) [13].

Habituellement la mastocytose cutanée se présente selon des lésions à distribution symétrique et bilatérale. Cependant, des cas de mastocytose unilatérale ont été déjà décrits (***fig. 6***) [21] comme par ailleurs des cas de mastocytose avec atteinte génitale (***fig. 7***) [22].

Fig. 5 : Mastocytose cutanée maculopapuleuse non pigmentaire et non télangiectasique.

Il faut attendre 2018-2019 pour confirmer que la mastocytose cutanée isolée – définie comme une atteinte cutanée sans aucun critère de mastocytose systémique – est identifiée chez 15 à 17 % des patients adultes [13, 23, 24], soit une fréquence relativement faible. Courant 2019, on apprend que la mastocytose cutanée isolée peut être différenciée à l'aide du statut mutationnel du *KIT* cutané et du taux de la tryptase médullaire sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire [13]. De plus, en analysant notre base de données, nous identifions plus de 25 % des patients adultes avec une mastocytose cutanée et un taux de tryptase sérique < 20 µg/L ayant une mastocytose systémique associée. 15 % des patients adultes avec une mastocytose systémique associée à une mastocytose cutanée ont même un taux de tryptase sérique normale.

Fig. 6 : Mastocytose cutanée maculopapuleuse unilatérale.

Fig. 7 : Mastocytose maculopapuleuse de la muqueuse génitale.

Concernant les symptômes d'activation mastocytaire associés à la mastocytose, certains peuvent être tellement sévères qu'ils en deviennent handicapants pour les patients. Certains de ces symptômes d'activation mastocytaire, tels que le choc anaphylactique et l'arrêt cardiaque, mettent en jeu le pronostic vital des patients [25, 26]. D'autres symptômes d'activation mastocytaire un peu moins connus par les dermatologues sont de plus en plus reportés chez les patients atteints de mastocytose : il s'agit des symptômes neurologiques, psychiatriques, cognitifs et/ou des troubles sexuels [27].

La principale comorbidité associée à la mastocytose systémique est l'ostéoporose, fait connu depuis quelques années [28]. En 2019, il a été démontré que l'ostéoporose était une comorbidité de la MS mais pas de la mastocytose cutanée isolée, et que la densité osseuse diminuait de façon significative et rapide (12 à 24 mois) chez plus de 55 % des patients atteints de MS [13].

Traitements symptomatique et cytoréducteur

Le traitement des mastocytoses est divisé en traitement symptomatique, destiné à contrôler les symptômes d'activation

mastocytaire, et en traitement cytoréducteur, destiné à contrôler la masse mastocytaire.

>>> Le traitement symptomatique fait appel depuis longtemps à des antihistaminiques anti-H1 et anti-H2, stabilisateurs de membrane mastocytaire et antileucotriènes pour les symptômes d'activation mastocytaire cutanés, digestifs, urinaires et pulmonaires [29]. Pour les symptômes d'activation mastocytaire cutanés, les dermatologues ont l'habitude d'utiliser aussi la photothérapie. En 2017, Brazzelli *et al.* publient un article montrant une efficacité similaire de la puvathérapie et de la photothérapie UVB-TL01 pour les symptômes d'activation mastocytaire cutanés [30]. Cependant, le caractère transitoire de l'amélioration des symptômes cutanés [30] et la fréquence plus importante de mélanome chez les patients atteints de mastocytose [31] en limitent la prescription.

Ces dernières années, plusieurs articles ont rapporté une amélioration relativement importante de certains symptômes d'activation mastocytaire comme les symptômes cutanés, digestifs, respiratoires, anaphylactiques sous omalizumab [32]. Évidemment, une étude comparative en double aveugle serait souhaitable afin de confirmer l'efficacité de cet anticorps monoclonal anti-IgE sur les symptômes d'activation mastocytaire.

Fig. 8 : Évolution de la mastocytose maculopapuleuse sous midostaurine. **A :** avant le traitement ; **B :** à 6 mois du traitement.

En ce qui concerne l'atteinte osseuse ostéoporotique, certains schémas thérapeutiques ont été publiés : l'interféron α associé au pamidronate [33] et/ou le dénosumab [34].

Quant aux symptômes d'activation mastocytaire, voire l'amélioration de l'atteinte cutanée, un article a été publié en 2018 concernant l'efficacité de l'hydroxychloroquine, un traitement très bien connu des dermatologues [35].

>>> Parmi les traitements cytoréducteurs, la première thérapie utilisée était l'interféron α qui permet un contrôle des symptômes d'activation mastocytaire et

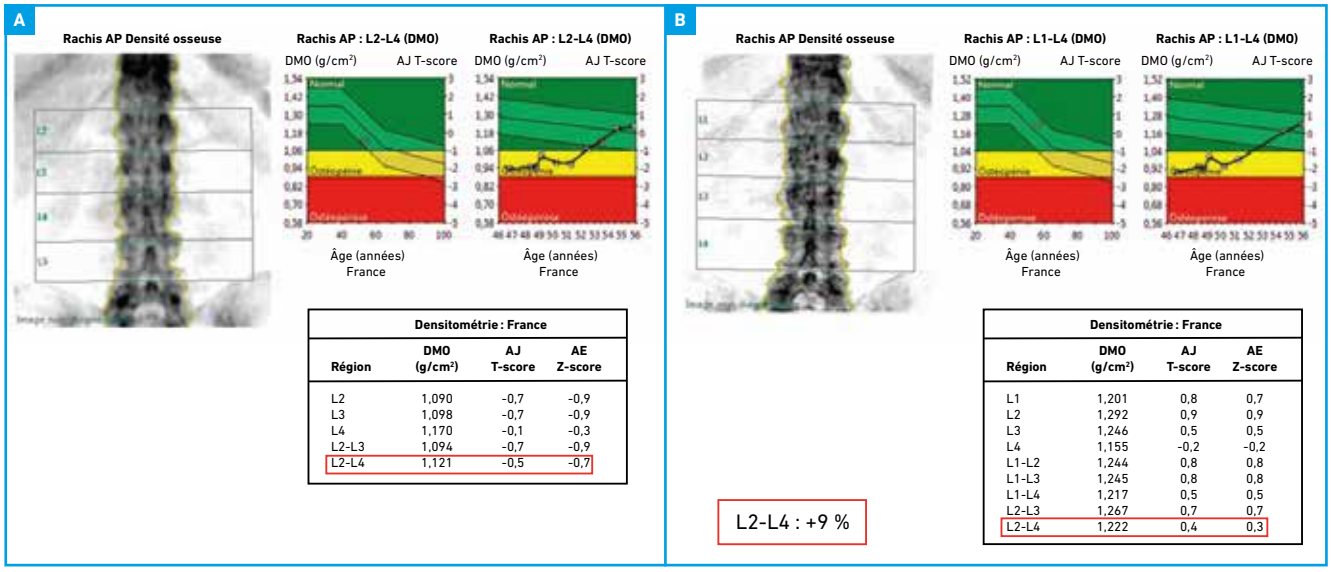

Fig. 9 : Évolution de la densité osseuse chez une patiente sous midostaurine et sans bisphosphonate associé. **A :** Avant le traitement ; **B :** À 24 mois du traitement.

Revues générales

un peu moins de la masse mastocytaire. Depuis 2008, l'imatinib a l'AMM en Europe et aux États-Unis pour le traitement des MS sans mutation *KIT D816V*. Cela représente moins de 10 % des patients atteints de MS [36].

Courant 2016, Barete *et al.* ont publié un article concernant le traitement par cladribine pour la MS avec des résultats intéressants mais aussi de nombreux effets indésirables : 13 % des infections opportunistes, 47 % des neutropénies et 82 % de lymphopénies de grade 3/4 [37].

Depuis 2018, la midostaurine, un anti-PKC, a l'AMM en Europe et aux États-Unis pour le traitement de la MS avancée [38]. Ce traitement a été évalué pour la diminution de la progression de la maladie [38]. Aucune évaluation de l'atteinte cutanée et/ou de l'atteinte osseuse n'a été effectuée bien qu'une nette amélioration ait été notée (***fig. 8 et 9***).

En conclusion, les dernières publications de la littérature nous permettent de mieux comprendre le mastocyte et la mastocytose afin d'améliorer la prise en charge des patients

BIBLIOGRAPHIE

1. [No authors listed] Reports of Medical and Surgical Practice in the Hospitals of Great Britain. *Br Med J*, 1869;2:323-325.
2. Kitamura Y, Shimada M, Katanaka K *et al.* Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice. *Nature*, 1977;268:442-443.
3. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP *et al.* Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol*, 1991;146:1410-1415.
4. Paupert J, Espinosa E, Cenac N *et al.* Rapid and Efficient Production of Human Functional Mast Cells through a Three-Dimensional Culture of Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Cells. *J Immunol*, 2018;201:3815-3821.
5. Boccon-Gibod I, Bouillet L. Les angiœdèmes dans l'urticaire. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:586-595.
6. Gaudenzio N, Sibilano R, Marichal T *et al.* Different activation signals induce distinct mast cell degranulation strategies. *J Clin Invest*, 2016;126:3981-3998.
7. Espinosa E, Valitutti S. New roles and controls of mast cells. *Curr Opin Immunol*, 2018;50:39-47.
8. Valent P, Horny HP, Escribano L *et al.* Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*, 2001;25:603-625.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016;127:2391-2405.
10. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*, 2017;129:1420-1427.
11. Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S *et al.* FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist*, 2018;23:1511-1519.
12. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C *et al.* Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol*, 2014;89:493-498.
13. Fradet M, Negretto M, Tournier E *et al.* Frequency of isolated cutaneous involvement in adult mastocytosis: a cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; doi: 10.1111/jdv.15638.
14. Bulai Livideanu C, Apoil PA, Lepage B *et al.* Bone marrow tryptase as a possible diagnostic criterion for adult systemic mastocytosis. *Clin Exp Allergy*, 2016;46:133-141.
15. Ackerman AB. Urticaria pigmentosa. in: A.B. Ackerman (Ed.) Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis. 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore; 1997:877-881.
16. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res*, 2001;25:519-528.
17. Valent P, Akin C, Escribano L *et al.* Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *Eur J Clin Invest*, 2007;37:435-453.
18. Severino M, Chandesris MO, Barete S *et al.* Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP): A form of cutaneous mastocytosis with potential systemic involvement. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:885-891.
19. Kirsten N, Tournier E, Lepage B *et al.* Immunohistochemical staining for diagnosis of cutaneous mastocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016; doi: 10.1111/jdv.13946.
20. Hartmann K, Escribano L, Grattan C *et al.* Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:35-45.
21. Dalmasso C, Tournier E, de Lafontan B *et al.* Uncommon dermatologic disorders triggered by radiation therapy of breast cancer: A case-series. *Cancer Radiother*, 2017;2:216-221.
22. Bulai Livideanu C, Severino-Freire M, Jendoubi F *et al.* Image Gallery: The vulva: an atypical localization of mastocytosis in adulthood. *Br J Dermatol*, 2019;181:e33.
23. Merante S, Ferretti VV, Elena C *et al.* The Italian Mastocytosis Registry: 6-year experience from a hospital-based registry. *Future Oncol*, 2018;14:2713-2723.
24. Valent P, Arock M, Bischoff SC *et al.* The European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *Wien Klin Wochenschr*, 2004;116:647-651.
25. Rohr SM, Rich MW, Silver KH. Shortness of breath, syncope and cardiac arrest caused by systemic mastocytosis. *Ann Emerg Med*, 2005;45:592-594.
26. Ridolo E, Triggiani M, Montagni M *et al.* Mastocytosis presenting as cardiac emergency. *Intern Emerg Med*, 2013;8:749-752.
27. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS *et al.* Case-control cohort study of patients'perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE*, 2008;3:e2266.
28. Degboe Y, Eischen M, Nigon D *et al.* Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. *Bone*, 2017;105:219-225.
29. Theoharides CT, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*, 2015;373:1885-1886.
30. Brazzelli V, Grassi S, Merante S *et al.* Narrow-band UVB phototherapy and psoralen – ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2016;32:238-246.

31. Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H *et al.* Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: A nationwide population-based study. *Am J Hematol*, 2016;91:1069-1075.
32. Lemal R, Fouquet G, Terriou L *et al.* Omalizumab Therapy for Mast Cell-Mediator Symptoms in Patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7: 2387-2395.e3.
33. 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.
34. Orsolini G, Gavioli I, Tripi G *et al.* Denosumab for the Treatment of Mastocytosis-Related Osteoporosis: A Case Series. *Calcif Tissue Int*, 2017; 100:595-598.
35. Espinosa E, Valitutti S, Laroche M *et al.* Hydroxychloroquine as a novel therapeutic approach in mast cell activation diseases. *Clin Immunol*, 2018;194:75-79.
36. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M *et al.* Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res*, 2009;33: 1481-1484.
37. 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.
38. Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S *et al.* FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist*, 2018;23:1511-1519.

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