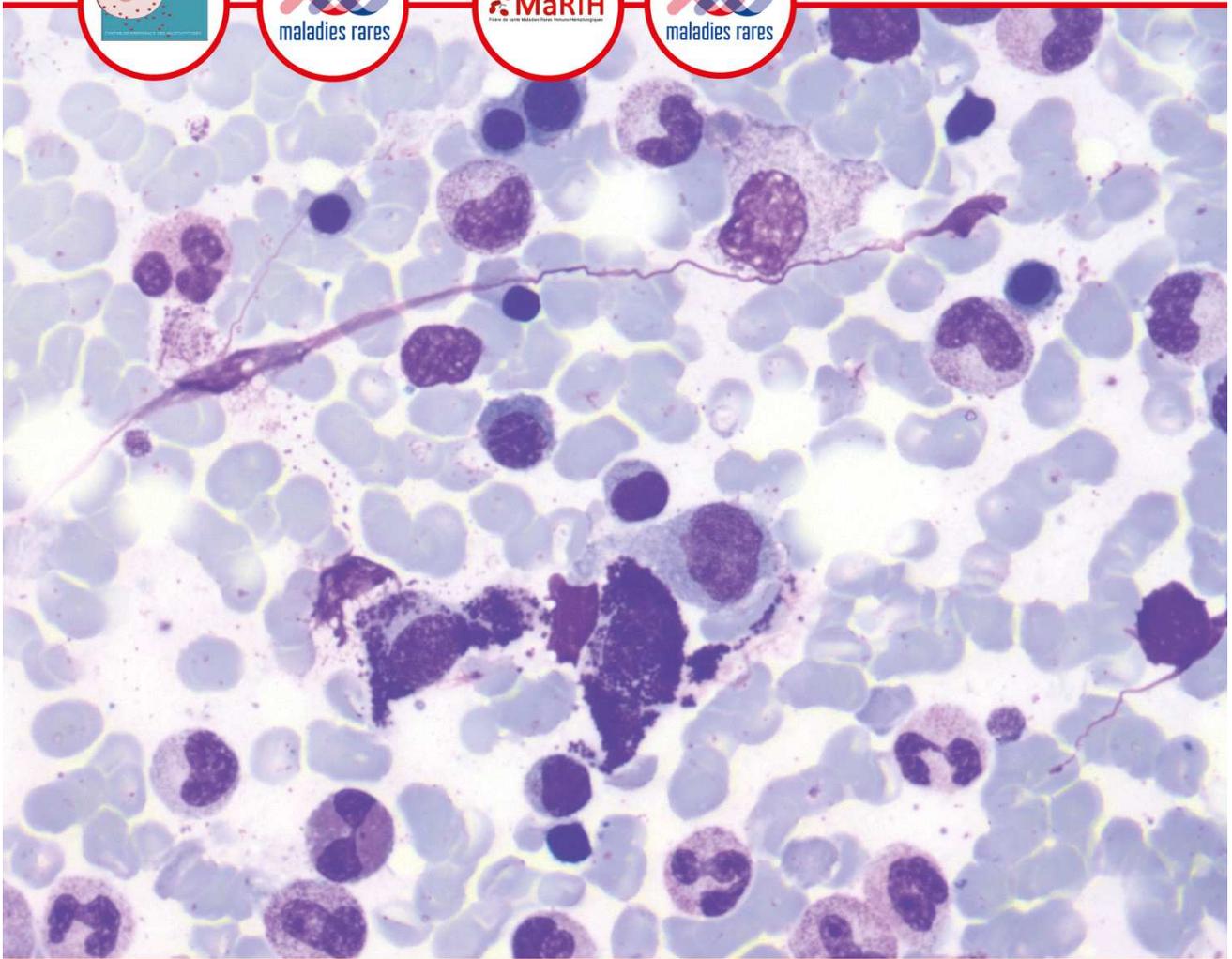


MASTOCYTOSES NON-AVANCÉES CHEZ L'ADULTE

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

Ce protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été coordonné par le Dr Cristina LIVIDEANU, sous l'égide du Centre de Référence des mastocytoses (CEREMAST) et de la Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH).



Sommaire

Synthèse à destination des médecins traitants.....	7
1 Les mastocytoses : données générales.....	7
2 Mastocytose cutanée isolée et systémique indolente.....	11
2.1 Mastocytose cutanée.....	11
2.1.1 Signes cliniques.....	11
2.1.2 Diagnostic positif de mastocytose cutanée.....	13
2.2 Mastocytose systémique.....	14
2.2.1 Signes cliniques.....	14
2.2.2 Diagnostic positif de mastocytose systémique.....	15
3 Prise en charge de la mastocytose.....	17
3.1 Précautions générales.....	18
3.2 Traitement symptomatique.....	19
Tableau 1 – Eléments du diagnostic des différentes mastocytoses cutanées d’après EMC 2019.....	22
Guide dédié aux médecins spécialistes.....	26
1 Introduction.....	26
2 Évaluation initiale.....	27
2.1 Objectifs principaux.....	27
2.2 Professionnels impliqués.....	28
2.3 Interrogatoire des patients.....	29
2.4 Symptômes cliniques.....	30
2.5 Examen clinique.....	32
2.6 Examens d’imagerie.....	32
2.7 Différenciation de la MC isolée de MS.....	33
2.8 Confirmer la MS sans lésions cutanées.....	34
2.9 Autres examens immunopathologique.....	35
3 Prise en charge thérapeutique.....	35
3.1 Objectifs.....	35
3.2 Proposition de prise en charge thérapeutique.....	36
3.2.1 Traitement symptomatique injectable.....	36
3.2.2 Traitement immunomodulateur.....	36
3.2.3 Traitements cytoréducteur.....	36
3.2.4 Inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK).....	38
3.2.5 Traitements dermatologiques.....	40
3.2.6 Traitement par calcium et/ou vitamine D.....	41

3.2.7 Traitements rhumatologiques.....	41
3.2.8 Désensibilisation aux venins des hyménoptères.....	43
3.2.9 Prise en charge en cas de mauvaise tolérance à la désensibilisation aux venins des hyménoptères.....	43
3.2.10 Vaccinations.....	44
3.3 Proposition de prise en charge thérapeutique selon les différentes formes des mastocytoses traitées dans ce PNDS.....	45
3.3.1 Mastocytose cutanée isolée (MCI).....	45
3.3.1.a. MCI avec peu des symptômes d'activation mastocytaire handicapants (lésions cutanées isolées peu symptomatique).....	45
3.3.2.b MCI avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants.....	46
3.3.2 Mastocytose systémique indolente (MSI).....	47
3.3.2.a MSI avec peu de symptômes d'activation mastocytaire et avec lésions cutanées associées.....	47
3.3.2.b MSI avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants.....	48
3.3.3 Mastocytose systémique lentement progressive (Smoldering) avec ou sans lésions cutanées avec ou sans symptômes d'activation mastocytaire handicapants.....	50
3.3.4 Autres formes de mastocytoses de définition plus récentes.50	
3.3.4.1 Mastocytose cutanée avec un ou deux critères mineurs de l'OMS de monoclonalité.....	51
3.3.4.1.a Traitement de la mastocytose cutanée avec un ou deux critères mineurs de l'OMS de monoclonalité (Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation KIT D816V) et peu de symptômes d'activation mastocytaire.....	51
3.3.4.1.b Traitement de la mastocytose cutanée avec un ou deux critères mineurs de l'OMS de monoclonalité (Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation KIT D816V) et avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants.....	51
3.3.4.2 Cas particulier des patients avec un à 2 critères mineurs de l'OMS (Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation KIT D816V) et sans lésions cutanées.....	52
3.3.4.2.a Patients avec un à 2 critères mineurs de l'OMS (Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation KIT D816V) et avec peu de symptômes d'activation mastocytaire.....	52

3.3.4.2.b Patients avec un à 2 critères mineurs de l'OMS (Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation KIT D816V) et avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants	52
3.3.4.3 Mastocytose systémique indolente sans lésions cutanées (BMM)	53
3.3.4.3.a BMM avec peu des symptômes d'activation mastocytaire	53
3.3.4.2.b BMM avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants	53
4 Pronostic des divers formes de mastocytoses abordées dans ce PNDS	54
5 Suivi	55
5.1 Objectifs	56
Définition	57
Conduite à tenir après obtention du contrôle initial	57
Conduite à tenir en cas de rechute	57
Traitement de la rechute chez des patients ayant reçu un traitement symptomatique	57
5.2 Rythme et contenu des consultations	58
Examen clinique	58
Surveillance de l'activité de la mastocytose	59
5.3 Mise en place du traitement	59
Précautions lors de la mise en route des traitements de fond pour la mastocytose	59
Surveillance du traitement	60
5.3.1 Arrêt du traitement	60
5.4 Handicaps éventuels	60
6 Information des patients	60
Références	63
Annexe 1 Symptômes d'activation mastocytaire	77
Annexe 2 Score d'évaluation du risque d'avoir une MS chez un patient ayant une mastocytose cutanée	78
Annexe 3 Critères diagnostiques de MS	79
Annexe 4 Carte patient d'urgence CEREMAST	80
Annexe 5 Traitements symptomatiques	81
Annexe 6 Facteurs de gravité et de comorbidités éventuels	82
Annexe 7 Evaluation des handicaps dus aux symptômes d'activation mastocytaire	83

7.1. MC_QoL.....	83
7.2. Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	88
7.3. Questionnaire BURDEN_Masto.....	90
7.4. Questionnaire AFIRMM.....	92
7.5. ISM-SAF (indolent systemic mastocytosis symptoms assessment form).....	99
Annexe 8 Indice de Karnofsky.....	102
Annexe 9 Echelle d'Hamilton pour évaluer la dépression.....	103
Annexe 10 Autres diagnostics différentiels devant des symptômes de type activation mastocytaire.....	105
Annexe 11 Critères diagnostiques et classification du syndrome d'activation mastocytaire.....	107
Annexe 12 Critères diagnostiques de l'hyper alpha-tryptasémie héréditaire.....	109
Annexe 13 Score REMA évaluant le risque de pathologie mastocytaire monoclonale chez un patient avec une anaphylaxie et bilan allergologique négatif	110
Annexe 14 Le score Karolisnka ou REMA modifié évaluant le risque de pathologie mastocytaire monoclonale chez un patient avec une anaphylaxie et bilan allergologique négatif.....	111
Annexe 15 Le score NICAS évaluant le risque de pathologie mastocytaire monoclonale chez un patient avec une anaphylaxie et bilan allergologique négatif.....	112
Annexe 16 Diagnostic différentiel des mastocytoses cutanées.....	113
Annexe 17 Critères B (Bordeline, Benign) du diagnostic de la MS smoldering.....	114
Annexe 18 Critères C (Consider Cyto-reduction) du diagnostic de la MS agressive.....	115
Annexe 19 Critères diagnostiques de la leucémie à mastocytes.....	116
Annexe 20 Examens nécessaires à la mise en place des traitements de fond de la mastocytose systémique indolente avec handicap et au suivi des traitements.....	117
Annexe 21 Précautions lors de la mise en route des traitements de fond pour la mastocytose.....	118
Annexe 22 Examens nécessaires au suivi des traitements de fond de la mastocytose systémique avec handicap.....	120
Annexe 23 Questionnaire d'évaluation de l'apport alimentaire du calcium journalier.....	122

Annexe 24 Modalités pratiques de substitution en cas d'insuffisance, du déficit ou de carence en vitamine D.....	124
Annexe 25 Classification internationale de l'anaphylaxie.....	125
Annexe 26 Coordonnées des centres de référence et compétence des mastocytoses.....	126
Annexe 27 Coordonnées des associations de patients.....	130
Figure 1.....	132
Figure 2.....	133
Figure 3.....	134
Figure 4.....	135
Figure 5.....	136

Synthèse à destination des médecins traitants

1 Les mastocytoses : données générales

Les mastocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies liées à l'accumulation/prolifération et à l'activation de mastocytes pathologiques et clonaux (plus de 90% des cas) dans un ou plusieurs organes (peau, moelle osseuse, tube digestif, os, ganglions, ...) (1). Ce sont des maladies rares, initialement intégrées parmi les syndromes myéloprolifératifs. Plus récemment les mastocytoses ont été individualisées de ces derniers. (2, 3, 4). La clonalité des mastocytoses est en lien avec une mutation acquise « gain de fonction » sur le gène *KIT* codant pour le récepteur *KIT*, transmembranaire à activité tyrosine-kinase. Cependant les mastocytoses dites non-avancées ou indolentes ont davantage l'évolution d'une maladie inflammatoire chronique que celle d'un syndrome myéloprolifératif.

Les mastocytoses sont de présentations très diverses et de pronostic variable, parfois sévère. On distingue les mastocytoses indolentes (87%) et les mastocytoses avancées (13%) dont les pronostics sont opposés avec, pour les formes indolentes, une survie quasi-normale mais un handicap parfois important et, pour les formes avancées, une survie diminuée (5, 6, 7). Les mastocytoses concernent l'enfant et l'adulte, chez qui les évolutions respectives sont souvent différentes. Chez l'enfant la mastocytose est le plus souvent cutanée pure et très rarement systémique. Elle peut débuter très tôt dans la vie et régresser dans au moins 60% des cas à l'adolescence (8).

Chez l'adulte, la maladie est le plus souvent systémique, bien que des formes cutanées pures puissent être observées (9). La mastocytose peut se présenter avec des lésions cutanées typiques (81% des cas), ou sans lésion cutanée (mastocytose systémique uniquement médullaire) (19% des cas) (données CEREMAST non publiées). Certaines formes peuvent être extracutanées, par exemple à présentation uniquement digestive. La mastocytose cutanée chez l'adulte peut être isolée (15% des cas) (9), ou le plus souvent associée à une mastocytose systémique (MS) (70% des cas) ou plus rarement associée à une « pré-mastocytose systémique » (15% des cas) lorsque les critères sont en nombre insuffisant pour établir de façon stricte le diagnostic de mastocytose systémique. La pré-MS est une entité décrite en 2016 (10). Elle se définit chez un patient ayant eu un bilan complet de MS, par l'absence de tous les critères diagnostiques de MS, à savoir la présence de un ou deux critères mineurs de MS, dont un critère de clonalité sans le critère majeur. Cette entité n'est pas encore reconnue par l'OMS.

Les présentations cliniques sont en rapport avec l'activation mastocytaire ou avec l'accumulation de mastocytes dans les organes ou avec les deux processus concomitants et peuvent correspondre aux tableaux suivants :

- (1) Patient avec symptômes d'activation mastocytaire hétérogènes, récurrents et de gravité variable, pouvant mettre en jeu le pronostic vital comme lors d'un choc anaphylactique
- (2) Patients avec ostéoporose avec ou sans fracture osseuse pathologique (11, 12, 13, 14, 15, 16)

-
- (3) Patients avec signes spécifiques liés à l'accumulation des mastocytes pathologiques dans au moins un organe : signes cutanés, hépato-splénomégalie/adénomégalies, cytopénies etc.
- (4) Patient présentant l'association des tableaux 1+2+3, 1+2, 1+3 ou 2+3

Tableau 1 : Les principaux éléments du diagnostic des différents types de mastocytoses

Le médecin généraliste doit évoquer une mastocytose chez l'adulte et orienter le patient vers un spécialiste* de la mastocytose devant les signes cliniques suivants :

- Lésions cutanées pigmentées fixes maculo-papuleuses plus ou moins étendues (Figure 1) avec un signe de Darier positif correspondant à un tableau d'urticaire dite pigmentaire (Figure 2) ;
- Lésions cutanées télangiectasiques du tronc et des membres supérieurs avec ou sans signe de Darier correspondant à une forme télangiectasique appelée *Telangiectasia macularis eruptiva perstans* (TMEP) (Figure 3) ;
- Lésions cutanées érythémato-violacées plus ou moins diffuses (Figure 4) avec la présence du signe de Darier ;
- Présence de symptômes d'activation mastocytaire intéressant au moins deux organes (17) (Annexe 1) sans autre cause identifiée et évoluant par poussées souvent d'apparition spontanée et de façon récurrente et/ou chronique ;

- Présence de réactions anaphylactiques répétées survenant après piqûres d'hyménoptères, « avec parfois des délais plus tardifs dépassant l'heure suivant la piqûre d'hyménoptère ;
- Présence de réaction anaphylactique sans étiologie retrouvée (enquête allergologique négative) ;
- Présence de réaction anaphylactique avec allergie connue et avec un taux de tryptase sérique basale élevé par rapport à la normale, à distance de la réaction ;
- Présence de réactions anaphylactiques sévères aux piqûres d'hyménoptères avec des paramètres de sensibilisation très faibles (taux d'IgE spécifiques très bas, parfois inférieurs à 1 kU/L, et/ou tests cutanés négatifs) ;
- Présence d'ostéoporose précoce inexpliquée par le bilan de première intention et/ou de fractures vertébrales répétées à basse énergie (faible traumatisme);
- Présence de plusieurs items notés ci-dessus chez le même patient.

Quelle conduite à tenir ?

- Adresser le patient à un dermatologue en cas de lésion cutanée suspecte pour la réalisation d'une biopsie cutanée (analyse complète microscopique, immunohistochimique et par biologie moléculaire) et bilan systémique si présence d'un handicap (à évaluer).
- Proposer un traitement symptomatique de première ligne.
- Adresser le patient à un centre de compétence/référence des mastocytose pour proposition d'un traitement de fond.

Implication du médecin traitant dans le suivi du patient

- Surveillance de la tolérance des traitements et de l'amélioration des symptômes et des handicaps
- Surveillance de l'amélioration de la Qualité de Vie (QdV)

La liste des médecins spécialisés dans la mastocytose est disponible sur le site de la filière MARIH : www.marih.fr

Le présent PNDS décrit la prise en charge des mastocytoses dites non avancées ou indolentes (la mastocytose cutanée isolée, la pré-mastocytose systémique, la mastocytose systémique indolente et la mastocytose smoldering (lentement progressive)) chez l'adulte.

2 Les mastocytoses cutanées isolées et systémiques : présentations cliniques

2.1 Mastocytose cutanée

2.1.1 Signes cliniques

La mastocytose cutanée se manifeste par des lésions cutanées de type maculo-papules multiples pigmentées et inflammatoires plus ou moins étendues, parfois groupées en plaques et placards. Le signe de Darier est caractéristique : il consiste en un gonflement avec accentuation de l'érythème après quelques minutes (2 à 3 min) suite

au frottement d'une ou plusieurs lésion(s) pigmentée(s) avec un abaisse-langue (Figure 2). Le phénotype clinique de ces lésions consiste soit en des maculo-papules de couleur homogène, chamois, chair, marron foncée et/ou rouge-violacée de taille variable (monomorphes ou polymorphes (taille et aspect variable)), soit en des maculo-papules érythémateuses parsemées de télangiectasies. Les lésions peuvent être localisées (par exemple dans les plis) ou étendues sur l'ensemble du tégument. Elles atteignent rarement le visage, les zones palmo-plantaires, génitales (18) ou le cuir chevelu. Elles peuvent être prurigineuses.

Un dermographisme, non spécifique, peut être présent en dehors des lésions pigmentées et devra être recherché (20%) (19). (Figure 5).

2.1.2 Diagnostic positif de mastocytose cutanée

Le diagnostic de mastocytose cutanée repose sur l'association du critère majeur (clinique voir le paragraphe 2.1.1) et d'un critère mineur parmi les suivants : critère histologique (immunohistochimique) et critère de biologie moléculaire (identification de la mutation *KIT* D816V dans la peau) (20).

Ainsi, le diagnostic de mastocytose cutanée peut être confirmé par l'examen anatomopathologique et immunohistologique de la peau – avec anticorps (Ac) anti-CD117 (anti-KIT), Ac anti-Tryptase, complété ou non d'Ac anti-CD2, Ac anti-CD25, Ac anti-CD30 - ou par la recherche de la mutation de *KIT* dans la peau. Les biopsies sont

faites avec des punchs de 4 mm après anesthésie locale avec de la xylocaine simple ou adrénalinée.

En anatomopathologie, il est mis en évidence une augmentation du nombre de mastocytes dans le derme (20), avec dans la forme de phénotype clinique classique plus de 20 mastocytes/champ à fort grossissement (X 40) (21). Ces mastocytes peuvent être d'aspect atypique, fusiforme, et disposés autour de vaisseaux dilatés (22), disséminés dans le derme et/ou groupés en amas de plus de 15 mastocytes (21). Les mastocytes sont mieux identifiables après immunomarquage avec l'Ac anti-tryptase ou l'anti-CD117 (1, 23). Une pigmentation de la couche basale épidermique et la présence d'éosinophiles dans le derme (24) peuvent être mises en évidence.

La recherche de la mutation *KIT* D816V doit se faire par ASO-qPCR ou la PCR Digitale (techniques consensuelles en Europe) à partir d'ADN extrait des lésions cutanées par une technique d'amplification d'allèle spécifique de la mutation *KIT* D816V (25, 26). A noter que ces techniques sont dorénavant disponibles dans plusieurs laboratoires de Biologie Médicale en France. Si le résultat est négatif l'analyse de la séquence codante entière du gène *KIT* peut se faire à partir de l'ARN extrait des lésions cutanées par technique par technique de séquençage (CNR de Marseille) (27) Il a été récemment montré que dans 43% des cas d'urticaire pigmentaire, le diagnostic est fait exclusivement grâce à l'identification de la mutation *KIT* D816V dans la peau, car l'examen immunohistochimique est négatif (28).

Comme exposé antérieurement, la mastocytose cutanée chez l'adulte peut être isolée (15% des cas) ou associée à une atteinte pré- ou systémique (85% des cas) (9).

Un score d'aide à l'évaluation du risque d'atteinte systémique (MS) chez un patient ayant déjà un diagnostic de mastocytose cutanée a récemment été proposé (29) (Annexe 2). Ce score établit une valeur entre -1 et 5, selon le taux de tryptase sérique (TS), la présence de douleurs osseuses ou d'ostéoporose et la présence de symptômes constitutionnels ou cardiovasculaires. Un score de -1 ou 0 confère un faible risque d'avoir une MS (0,7% à 25%), un score de 1 ou 2 points confère un risque intermédiaire d'avoir une MS (47% à 71%) et un score de 3 à 5 est associé à un haut risque de MS (87% à 98%).

2.2. Mastocytose systémique

2.2.1. Signes cliniques

Dans 80% des cas, la mastocytose systémique se manifeste par des lésions cutanées (30).

La mastocytose sans lésions cutanées (20% des cas) peut se présenter cliniquement avec :

- Des symptômes d'activation mastocytaire (Annexe 1) intéressant au moins deux organes et évoluant de façon récurrente et/ou chronique ;
- Des anaphylaxies plus ou moins sévères pour lesquelles un allergène est non trouvé ;

-
- Une mauvaise tolérance de la désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeille, guêpes), malgré une ascension lente des paliers de désensibilisation et hors réactions locales ;
 - Une ostéoporose précoce et/ou des fractures vertébrales de basse énergie (faible traumatisme) sans cause classique d'ostéoporose ;
 - Des cytopénies (anémie, thrombopénie, leucopénie) ou une myélémie, monocytose, mastocytes circulants pouvant aboutir à un diagnostic de mastocytose systémique avancée ;
 - Des anomalies du bilan hépatique (cholestase) sans autre cause pouvant aboutir à un diagnostic de mastocytose systémique avancée ;
 - Des troubles à type de malabsorption avec hypoalbuminémie et perte de plus de 10% du poids initial sans autre cause conduisant au diagnostic de mastocytose systémique avancée ;
 - Une organomégalie : hépatomégalie et/ou splénomégalie pour les plus fréquentes.

2.2.2. Diagnostic positif de mastocytose systémique

La mastocytose systémique est confirmée après réalisation d'un bilan d'extension consistant en (Annexe 3) (31) :

1. Une biopsie ostéomédullaire à la recherche du critère diagnostique majeur (infiltrat dense multifocal de mastocytes de ≥ 15 mastocytes agrégés) et du critère mineur cytologique (25% des mastocytes fusiformes, dégranulés) ;
2. L'aspiration du suc médullaire pour :

-
- a. Examen cytologique (myélogramme) à la recherche d'au moins 25% des mastocytes de cytologie anormale - fusiformes, dégranulés - parmi l'ensemble des mastocytes identifiables ;
 - b. Examen immunohistochimique à la recherche de mastocytes (CD117+) exprimant le CD25 et/ou le CD2, ou l'examen immunophénotypique (en cytométrie de flux) à la recherche du même critère mineur mais avec des meilleures performances diagnostiques (valeurs prédictives positives de 96,2% à 100% et négatives de 48,7% à 87,6%) (32) ;
 - c. La recherche de la mutation D816V du gène *KIT*, qui est positive dans plus de 94% des cas de mastocytose systémique. Cette recherche doit se faire par ASO-qPCR ou par PCR digitale à partir d'ADN extrait de cellules du sang et de la moelle osseuse (technique consensuelle en Europe, quantitative avec un seuil de détection de 0,01%). Ces techniques permettent également de quantifier la masse mastocytaire tumorale (charge allélique) en exprimant la fraction allélique de la mutation D816V de *KIT* circulante ou médullaire, en particulier pour suivre un éventuel traitement cytoréducteur (*Cladribine*, ITKs) (25, 26). A noter que ces techniques sont dorénavant disponibles dans plusieurs laboratoires de Biologie Médicale en France. Si jamais le résultat de cette recherche est négatif, mais

que la suspicion de mastocytose systémique persiste, l'analyse de la séquence codante entière du gène *KIT* peut se faire à partir de l'ARN extrait de la moelle osseuse par technique de séquençage (CNR de Marseille) (27, 33). La recherche de la mutation *KIT* D816V peut être effectuée sur d'autres organes comme le foie, le tube digestif ou tout autre organe interne infiltré.

Toute autre technique génétique n'est pas recommandée en raison de défaut de sensibilisation.

3. Dosage de la tryptase sérique basale en dehors d'une réaction anaphylactique ; un taux > 20 ng/mL est un critère diagnostique mineur de mastocytose systémique. Ce critère mineur devra être réévalué à l'avenir compte tenu de l'impact de la présence d'une duplication du gène de l'alpha-tryptase *TPSAB1* (présente chez 5% de la population générale) sur le taux de tryptase basal (34).

Bien qu'ils ne soient pas encore officiellement inclus dans les critères diagnostiques internationaux de MS, d'autres paramètres semblent intéressants pour le diagnostic comme : l'identification de la mutation *KIT* D816V sur l'ADN dans le sang (ASO-qPCR ou PCR digitale) (25, 26), l'identification de la mutation *KIT* D816V dans la peau par ASO-qPCR ou par PCR digitale et en cas de négativité, par séquençage de l'ensemble des exons de *KIT* (9, 28) ou encore le dosage de la tryptase dans la moelle par la technique classique (9, 35). Néanmoins, l'intérêt diagnostique de ces nouveaux critères nécessite d'être confirmé.

3 Prise en charge de la mastocytose

Le traitement dépend du type de mastocytose et de l'importance des symptômes d'activation mastocytaire. Aucun traitement ne dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les mastocytoses systémiques non-avancées/indolentes.

Le traitement des mastocytoses vise à limiter les symptômes en rapport avec la libération des médiateurs mastocytaires et l'infiltration tissulaire des mastocytes pathologiques. En effet, certains inhibiteurs de tyrosine-kinase bloquant la mutation KIT D816V sont en cours de développement. Ils ont pour objectif de réduire l'infiltration spécifique du ou des organes atteints. Le traitement varie selon le caractère cutané isolé ou systémique de la maladie et selon le handicap ressenti par le patient.

Ce traitement symptomatique pourra être associé à un traitement systémique de fond que nous détaillerons plus loin (Cf § 3.3).

3.1. Précautions générales

Certaines précautions sont conseillées aux patients afin d'éviter les poussées de dégranulation mastocytaire ou, plus grave encore, les anaphylaxies. Ces précautions ne sont ni strictes, ni exhaustives et doivent s'adapter au cas par cas. Une attention particulière doit être portée aux facteurs déclenchants. Ainsi, il est utile d'éviter l'association de plusieurs facteurs pouvant favoriser la dégranulation

des mastocytes comme certains aliments et médicaments, les exercices physiques intenses et les variations thermiques brutales lorsque ceux-ci ont été, dans le passé, à l'origine d'un épisode de dégranulation mastocytaire chez le patient. En cas de choc anaphylactique antérieur confirmé, l'utilisation d'un stylo d'adrénaline (épinéphrine) auto-injectable intra-musculaire que le patient doit avoir à portée de main en double exemplaire et qui se conserve à température ambiante, peut être justifiée. La dose sera de 0,3 mg si le poids est < 60 kg ou 0,5 mg si celui-ci est > 60 kg, 1 injection à renouveler à 15 minutes si nécessaire.

Tous les types de médicaments peuvent être source de réaction anaphylactique, mais une contre-indication stricte n'est posée qu'en présence de réaction antérieure pour un patient donné (36).

Les interventions chirurgicales programmées chez l'adulte nécessitent des précautions qui sont à fournir à l'anesthésiste. Elles sont actuellement bien codifiées : prémédication adéquate, choix des drogues en évitant certains curares, monitoring soigneux visant à traiter précocement toute hypotension. Des recommandations anesthésiques ont été publiées par Dewachter P, *et al*, et par Inger Femke Astra Bocca-Tjeertes et Annick A. J. M. Van de Ven (37, 38).

Le port d'une carte spécifique mentionnant le diagnostic de mastocytose ainsi que le médecin référent et la personne de confiance est utile en cas de chirurgie urgente, afin de limiter les risques anesthésiques. A ce titre une carte CEREMAST de la filière maladies rares en immunohématologie (MARIH) est disponible pour les patients confirmés avec mastocytose (Annexe 4).

Une information du patient devra être réalisée pendant la consultation et renforcée par l'accès au guide numérique « 100 questions-100 réponses sur les mastocytoses » disponible sur le site MARIH (https://marih.fr/documentation/informations_utiles_aux_patients/documentation_utile_mastocytoses/).

Enfin, en cas d'urgence médicale, un guide sur Orphanet est disponible pour les médecins non-spécialisés (https://www.orphanet/data/patho/Emg/Int/fr/Mastocytoses_FR_fr_EMG_ORPHA98292.pdf).

3.2. Traitement symptomatique

En l'absence de traitement curatif, la thérapeutique est essentiellement symptomatique et adaptée à chaque cas, même si un certain consensus se dégage (Annexe 5).

Les anti-histaminiques anti-H1 (pas d'AMM) de 2^{ème} génération (*levocétirizine, desloratadine...*) parfois associés aux anti-H2 (pas d'AMM) (*famotidine...*) sont les traitements clés utilisés en première intention pour bloquer les récepteurs cellulaires variés (endothéliaux, bronchiques, neurologiques, digestifs...) et activés par l'histamine. Les anti-H1 de préférence de 2^{ème} génération (non sédatifs) agissent essentiellement sur les flushs et le prurit, l'effet des anti-H2 est plus marqué sur les manifestations gastro-duodénales (type ulcère, gastrite) que sur la diarrhée. Ils peuvent être associés entre eux pour potentialiser leurs effets notamment sur les flushs et les troubles digestifs.

L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons (pas

d'AMM) peut être proposée, lorsqu'il existe une efficacité partielle des anti-H2.

Les inhibiteurs des leucotriènes (*montelukast*) (pas d'AMM) peuvent agir sur le prurit et les poussées vasomotrices mais aussi en cas de cystite interstitielle ou d'atteinte digestive.

Le stabilisateur de membrane mastocytaire (*cromoglycate disodique*) est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale. A une dose de 100 ou 200 mg 4 fois par jour cela permet, après 2 à 3 semaines d'utilisation, une diminution des symptômes digestifs et, parfois, une atténuation du prurit et d'autres symptômes systémiques.

L'utilisation d'un stylo d'adrénaline (*épinéphrine* auto-injectable que le patient doit avoir à portée de main) est proposée au patient ayant un antécédent de réaction anaphylactique sévère ou très sévère avec choc anaphylactique.

La corticothérapie générale n'a qu'un effet suspensif avec parfois un risque de rebond à l'arrêt et un risque osseux potentiel délétère sur ce terrain. Elle est à proscrire à moyen ou long terme. Néanmoins, la corticothérapie à délitement intestinal type *budésonide* (pas d'AMM) peut être proposée dans l'atteinte digestive symptomatique avec une bonne efficacité, tout en limitant les effets indésirables d'une corticothérapie générale.

Tableau 1 – Eléments du diagnostic des différentes mastocytoses cutanées d'après EMC 2019

Formes de mastocytose cutanée	Contexte	Lésions élémentaires	Prurit	Signe associé	Diagnostic	Traitement
UP*	- Femme ou homme jeune >40 ans - Prurit flush, inconfort cutané de lésions pigmentées additives	- Maculo-papules brunâtres +/- érythémateuses fixes - Distribution sur cuisses et thorax	++ (premier symptôme)	Signe de Darier	- Biopsie cutanée avec immunomarquage anti-CD117 (KIT) Comptage des mastocytes > 20 par champ au grossissement x40. - Biopsie cutanée pour la recherche de la mutation <i>KIT</i>	- Symptomatique et traitement de fond si handicap ou progression clinique - Réponse fréquente

					D816V dans la peau - Recherche de critères OMS extracutanés pour affirmer le caractère cutané isolé (14 à 16%) ou systémique de la mastocytose (85%)	
TMEP**	Forme vasculaire variante d'UP (20%)	Lésions télangiectasiques du haut du thorax et des membres	Pas de prurit	Pas de signe de Darier	- Biopsie cutanée avec immunomarquage anti-CD117 (KIT) et recherche de mutation <i>KIT</i> D816V	Traitement symptomatique et laser vasculaire sur télangiectasises

					Critères OMS extracutanés pour le caractère cutané isolé ou systémique de la mastocytose (50%)	
Formes mixtes UP et TMEP	Adultes	Association lésionnelles	Oui	Signe de Darier	Cf supra	Idem

*UP : urticaire pigmentaire ou maculo-papules pigmentées

**TMEP= telangiectasia macularis eruptiva perstans

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (Médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Guide dédié aux médecins spécialistes

1 Introduction

L'objectif de ce protocole national de soins (PNDS) est de présenter aux professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient adulte atteint de mastocytose dite indolente : mastocytose cutanée isolée, pré-mastocytose systémique, mastocytose systémique indolente et mastocytose systémique « smoldering » (borderline).

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (Médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la démarche essentielle de prise

en charge d'un patient atteint de mastocytose, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

L'annexe bibliographique élaborée par le centre de référence est disponible sur le site internet web de la filière MARIH (maladies rares en immuno hématologie), www.marh.fr

2 Évaluation initiale

L'examen clinique initial doit rechercher les éléments nécessaires au diagnostic de mastocytose, ainsi qu'au dépistage des co-morbidités.

2.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic de mastocytose
- Rechercher des facteurs de gravité et de co-morbidités éventuelles (Annexe 6)
- Préciser le type d'atteinte initiale (cutanée/systemique) et si elle est présente, l'étendue de l'atteinte cutanée (utiliser le BSA (score de surface corporelle))
- Evaluer le retentissement sur la QdV (qualité de vie) (score MC_QoL (39) et DLQI) (40) (Annexe 7 : 1.1 et 7.2)
- Evaluer le handicap lié à la mastocytose : BURDEN_Masto (41), AFIRMM (42) et ISM_ASF (43) (Annexe 7 : 7.3, 7.4 et 7.5)
- Evaluer le pronostic évolutif de la maladie (Cf § 4)
- Poser les indications thérapeutiques.

2.2 Professionnels impliqués

Le plan de traitement du patient atteint de mastocytose est sous la responsabilité de médecins spécialistes des pathologies mastocytaires (dermatologue, hématologue, interniste, rhumatologue, allergologue) : spécialiste hospitalier appartenant à un centre de référence, à un centre de compétence ou à leurs réseaux de correspondants (voir le site MARIH : www.marih.fr).

Les autres professionnels de santé pouvant intervenir dans la prise en charge sont :

- Le médecin traitant référent ;
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique (gastro-entérologue, cardiologue, urologue, neurologue et psychiatre) ;
- Le pharmacien : délivrance des médicaments, préparations magistrales, recherche des risques d'interactions médicamenteuses
- L'infirmier(ère) libéral(e) ou hospitalière en cas de recours à des injections sous-cutanées et prélèvements biologiques et/ou de l'hypnose;
- Le diététicien(ne) formé(e) à la pathologie ;
- Le kinésithérapeute, souvent impliqué dans la prise en charge ;
- L'ostéopathe ;
- Le psychologue ;
- L'assistante sociale.

2.3 Interrogatoire des patients

Il devra préciser :

Les antécédents personnels chirurgicaux et médicaux (fractures vertébrales, ostéoporose d'étiologie non précisée et/ou fractures de basses énergie), allergologique (notamment antécédents de réaction anaphylactique, syncope) et hématologiques pour s'orienter sur la classification de la mastocytose : indolente ou avancée.

Les antécédents familiaux de mastocytose ou de signes d'activation mastocytaire.

Les signes généraux (Poids/Performance status selon l'OMS, Karnofsky) (44) (Annexe 8).

Il recherchera un éventuel désir de grossesse ou la prise d'une contraception (en particulier si un traitement tératogène est envisagé).

Il appréciera l'impact sur la qualité de vie, l'état psychologique (dépression - échelle d'évaluation dans annexe 9 -, anxiété) et cognitif (troubles de la concentration, de l'attention, de la mémoire et du sommeil).

Pour le versant anaphylactique, l'interrogatoire devra préciser les médicaments, les aliments ou les situations ayant occasionné des signes d'anaphylaxie sous diverses formes : éruption urticarienne, éxanthème, angioedème, malaise, hypotension et choc, arrêt cardiaque, dyspnée et bronchospasme, troubles digestifs. Il faudra rechercher systématiquement l'existence d'une anaphylaxie associée aux piqûres d'hyménoptères (guêpes, abeilles, bourdon, frelon voire certaines espèces de fourmis) ou d'autres insectes, aux anesthésiques généraux, aux aliments ainsi que les co-facteurs présents lors de ces réactions (variation de température

chaud/froid, alcool, AINS, aspirine, effort physique, stress...). En cas de réaction décrite par le(a) patient(e), un avis allergologique pouvant déboucher sur des tests allergologiques (prick-tests, intradermoréactions, parfois test de réintroduction) doit être organisé afin de différencier une allergie vraie d'une intolérance non-spécifique expliquée par l'activation mastocytaire, dans le but de déterminer les mesures d'éviction appropriées.

2.4 Symptômes cliniques :

Il est nécessaire de préciser les différents symptômes et leur date d'apparition:

- Prurit cutané avec ou sans flush, urticaire, angioèdème
- Malaise, syncope
- Asthénie
- Inconfort digestif (diarrhées, douleurs abdominales, ulcère gastro-duodéal)
- Manifestations psychologiques

La présence de signes fonctionnels peut correspondre à des symptômes d'activation mastocytaire (Annexe 1). La présence de signes fonctionnels intéressant un seul organe peuvent aboutir à des autres diagnostics différentiel (Annexe 10). La présence des symptômes d'activation mastocytaire intéressant au moins deux organes et qui évoluent de façon récurrente et chronique doit en effet conduire à la recherche d'une mastocytose systémique sans lésions cutanées. Le diagnostic différentiel se fait avec le syndrome d'activation mastocytaire

(Annexe 11) et éventuellement avec l'hyper alpha-tryptasémie héréditaire (Annexe 12).

Chez les patients sans lésions cutanées et ayant une anaphylaxie sans allergène clairement identifié, on pourra évaluer le risque d'avoir une pathologie mastocytaire clonale y compris une mastocytose systémique grâce au score REMA avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 94% (Annexe 13) (45). Ce score prend en compte le seuil de tryptase < 15 ng/mL ou > 25 ng/mL, la présence de symptômes cliniques (urticaire, malaise ou syncope) et le sexe. Il existe deux autres scores définis pour ce type de patient : l'échelle REMA modifiée qui utilise les mêmes critères cliniques et de sexe mais un seuil de tryptase de 11,4 à 20 ng/ml avec une meilleure sensibilité (93%) et spécificité (94%) que le score REMA (Annexe 14) (46) et l'échelle NICAS qui tient compte des symptômes cliniques, du sexe, du seuil pour la tryptase sérique $> 11,4$ ng/ml et de l'identification ou non de la mutation *KIT* dans le sang (Annexe 15) (47) Sa sensibilité est de 75% et sa spécificité de 100% (47).

En effet, des données publiées récemment indiquent que la pathologie mastocytaire monoclonale existe chez 12,7% (28/220) des patients avec un antécédent d'anaphylaxie de grade 3 et 4 après piqûre d'hyménoptères même si le taux de la tryptase sérique est dans la limite de la normale ($< 11,4$ ng/ml). Parmi tous les patients inclus (374), 93,9% (351 patients) avait un taux de tryptase sérique normale et 8% (28/351) avait une pathologie mastocytaire monoclonale. Parmi tous les patients inclus (374 patients), la pathologie mastocytaire monoclonale était identifiée chez 34 patients (9%). Parmi ces 34 patients, seulement 5

patients ont accepté faire le bilan avec la biopsie ostéoméduillaire à la recherche d'une MS. Les 5 patients ont eu une MS confirmée (48).

Il faudra évoquer une MS chez un patient avec des fracture(s) vertébrale(s) spontanées voire après traumatisme à basse énergie et/ou une ostéoporose densitométrique sans autre facteur de risque identifié en particulier devant un taux de TS basale > à 15 ng/L et/ou la présence de signes/symptômes d'activation mastocytaire (anaphylaxie, signes digestifs...).

2.5 Examen clinique

L'examen clinique cherchera des éléments qui permettent de diagnostiquer une mastocytose avec des lésions cutanées ou non et qui sont précisés dans le Tableau 1 du PNDS dédié au médecin traitant.

En cas de confirmation diagnostique de l'atteinte cutanée par la mastocytose, une recherche de MS est nécessaire indépendamment du taux de la TS. En effet, la MS est présente chez 27% des patients avec un taux de TS < 20ng/mL et > 11,3 ng/mL et chez 15% des patients avec un taux de TS < 11,3 ng/mL (49).

On trouve sur l'annexe 16 les diagnostics différentiels des différents phénotypes de mastocytose cutanée.

2.6 Examen d'imagerie

L'IRM du rachis peut être utile pour identifier l'infiltration mastocytaire médullaire. A noter que récemment, Riffel P, *et al* (50), ont publié des résultats concernant la capacité de l'IRM du rachis à identifier cet infiltrat. Dans cette étude, il existait une infiltration médullaire à

l'IRM chez 96% des patients présentant une forme avancée de mastocytose. L'infiltration est beaucoup moins fréquente dans la MSI, y compris chez les patients avec atteinte osseuse. Quoiqu'il en soit, ces examens doivent être reproduits en cas de fractures récidivantes malgré un traitement par bisphosphonates et peuvent conduire, en cas d'infiltration médullaire importante, à l'introduction d'un traitement cytoréducteur.

L'ostéodensitométrie est réalisée au niveau du rachis lombaire (L2-L4), de la hanche totale gauche et du col fémoral gauche. La mesure au poignet n'a aucun intérêt dans le cadre d'une ostéoporose liée à la mastocytose.

Les autres examens qu'il peut être intéressant de réaliser sont :

- Des radiographies du rachis dorsal et lombaire et des os longs ou d'un scanner osseux faible intensité
- Un scanner TAP à la recherche d'adénopathies profondes, d'une hépato-splénomégalie et avec fenêtres osseuses pour l'analyse de la structure osseuse
- Une IRM cérébrale en cas de signes neurologiques
- Une fibroscopie et une colonoscopie avec biopsies selon le tableau clinique.

2.7 Différencier une mastocytose cutanée isolée d'une mastocytose systémique

Il existe des critères OMS 2016 qui permettent de classer la mastocytose et de poser le diagnostic d'atteinte systémique de mastocytose (Annexe 3). Ces critères nécessitent la réalisation :

- D'une biopsie ostéomédullaire et d'un myélogramme
- D'une analyse en immunohistochimie ou d'un phénotypage médullaire mastocytaire à la recherche de mastocytes (CD117) pathologiques CD2+, CD25+
- De la recherche de la mutation *KIT* (D816V) dans le sang, dans la moelle ou autre organe interne (en dehors de la peau)
- D'un dosage de la tryptase sérique basale ≥ 20 ng/mL

2.8 Confirmer une mastocytose systémique sans lésions cutanées

Environ 20% des MS ne présentent pas d'atteinte cutanée. Ces formes sont très majoritairement localisées uniquement à la moelle osseuse puisque 90% ne sont associées à aucune autre atteinte d'organe. On les nomme mastocytoses purement médullaires ou mastocytose médullaire pure. Des mastocytoses systémiques sans atteinte cutanée sont également observées dans le cadre de formes avancées de mastocytoses (10,5%).

En parallèle de la recherche d'atteinte systémique, des critères complémentaires seront à rechercher pour différencier les formes systémiques dites indolentes de la forme smoldering caractérisée par deux Critères B (benign) (Annexe 17) (10) et surtout des formes des MS avancées. En effet, les mastocytoses dites avancées incluent la MS agressive (Critères C pour considérer la cytoréduction) (Annexe 18) (51), la MS associée à une autre pathologie hématologique clonale et la leucémie à mastocytes (Annexe 19) (52).

2.9 Autres examens immunopathologiques

Les biopsies tissulaires d'autres organes tels que le tube digestif, le foie et/ou les ganglions, peuvent confirmer également l'atteinte systémique lorsqu'elles objectivent un infiltrat mastocytaire anormal (critères OMS 2016).

N.B: tous les laboratoires d'anatomopathologie, d'immunologie, ou de biologie moléculaire ne disposent pas des techniques permettant ces analyses en routine. Dans ce cas, les prélèvements pourront être adressés aux laboratoires rattachés aux centres de référence/compétences qui disposent de ces techniques. Adresses disponibles sur le site MARIH : www.marih.fr

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

Le contrôle des symptômes d'activation mastocytaire est l'objectif essentiel en essayant de minimiser autant que possible les effets indésirables des traitements.

Le traitement a pour objectifs :

- Le contrôle des symptômes d'activation mastocytaire et la régression de la gêne fonctionnelle liée à la maladie ;
- L'amélioration de la qualité de vie des patients ;
- La limitation des effets indésirables très fréquents liés à la durée prolongée de prise des traitements symptomatiques.

3.2 Proposition de prise en charge thérapeutique

TRAITEMENTS DE LA MASTOCYTOSE (en dehors du traitement symptomatique oral)

3.2.1 Traitement symptomatique injectable

L'*omalizumab*, qui n'a pas l'AMM dans cette indication, a montré son efficacité dans des études rétrospectives dans la prise en charge des symptômes d'activation mastocytaire des mastocytoses indolentes, à la dose de 150 mg en sous-cutanée une fois tous les 15 jours, qui peut être augmentée à 300 mg toutes les 2 semaines en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Les deux premières injections se font en général en milieu hospitalier (53). Il a fait l'objet d'une revue systématique de la littérature (54).

3.2.2 Traitements immunomodulateurs

L'*Hydroxychloroquine* pourrait avoir une action sur les symptômes d'activation mastocytaire et a permis le blanchiment cutané chez un patient avec une mastocytose cutanée isolée (55). A ce jour il n'y a aucune AMM ni preuve d'efficacité sur une large cohorte. Une étude prospective de phase II est en cours au sein du centre de référence constitutif CEREMAST du CHU de Toulouse (56).

3.2.3 Traitements cytoréducteurs

Les traitements à visée cytoréductrice sont utilisés de façon empirique.

Ces traitements sont associés à des effets indésirables et pour la

plupart, une immunodépression devant amener à les prescrire avec précaution et de manière personnalisée. Cette prescription doit être faite après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire des mastocytoses (RCP CEREMAST mensuelle).

Les principaux traitements qui ont montré une efficacité à ce jour sont l'*interféron-alpha* et la *2-chlorodésoxyadénosine* (cladribine ou 2-CdA).

L'efficacité de l'*interféron-alpha* (pas d'AMM) a été évaluée dans plusieurs publications relativement anciennes (57, 58). Il permettrait une diminution de la libération des médiateurs mastocytaires et une amélioration de la densité osseuse (59). Cependant, il aurait une action très modeste sur la diminution de l'infiltration spécifique et donc une faible activité cytoréductrice. De plus, les rechutes des symptômes sont fréquentes à l'arrêt du traitement et la tolérance de l'interféron est parfois médiocre (dépression, troubles neuro-psychiques).

La *cladribine* (2-CdA) (pas d'AMM), analogue des bases puriques, a montré des résultats encourageants dans les MS par un effet cytoréducteur *in vitro* et *ex vivo* sur les mastocytes. Kluin-Nelemans *et al* (60) ont traité 9 patients (0,14 mg/kg/j de J1 à J5, une cure toute les 4 à 8 semaines, 6 cures, maximum) dans différentes formes de MS avec obtention d'une réponse partielle. Une toxicité hématologique était présente dans 30% des cas. Une étude rétrospective, réalisée par le CEREMAST sur 68 patients avec MS, a montré une réponse globale chez 72% des patients traités avec une régression significative importante des symptômes d'activation et de l'infiltration des organes, dont la peau. Une différence de réponse globale entre les formes systémiques

indolentes (92%) et les formes systémiques avancées (43%) était notée avec un schéma de traitement par cladribine 0,14 mg/kg de J1 à J5 avec un nombre médian de 4 cycles. Pour les MS indolentes et agressives, la durée médiane de réponse était respectivement de 3,7 et 2.8 ans (61). Quatre patients avec syndrome myéloprolifératif associé n'avaient pas eu de réponse au traitement. Une étude récente publiée sur la *cladribine* par la Mayo clinic aux USA vient de confirmer les résultats d'efficacité et de durée de réponses proches de ceux de la cohorte française dans les mastocytoses indolentes chez 20 patients (70% de réponse globale sur une durée médiane de 3,8 mois (62). La neutropénie transitoire aux cours des cycles et la lymphopénie persistante sont les facteurs de risques infectieux principaux. Cependant, le recours à des facteurs de croissance leucocytaires est rare et la prophylaxie antivirale et anti-bactérienne systématique permet de limiter ces risques.

La *rapamycine* peut aussi avoir un intérêt chez les malades *KIT* D816V+, et doit faire l'objet d'une discussion de prescription lors de la RCP Nationale (63).

3.2.4 Inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK)

A ce jour, il est reconnu que l'*imatinib* est inefficace lorsque le patient est porteur de la mutation D816V de *KIT* dans la moelle et/ou la peau, comme cela avait été suggéré *in vitro* par Zermati, *et al* (64). En revanche, ce traitement est proposé dans les MS associées aux syndromes hyperéosinophiliques avec présence du gène de fusion *FIP1L1-PDGFRa* et les MS sans mutation de *KIT* au niveau de l'exon 17.

Le *masitinib* (pas d'AMM), un autre inhibiteur de *KIT* est en cours

d'essai de phase 3. Deux études de phase II ont été réalisées dans les formes de mastocytoses avec handicap. La première (65) a montré une efficacité sur le handicap (score composite) des 25 patients (statut 816 négatif du gène *KIT*) traités en ouvert par *masitinib* avec une réponse globale à 3 mois pour 56% d'entre eux. Ce résultat était prolongé en phase d'extension. Une étude internationale de phase III évaluant le *masitinib* contre placebo a montré l'intérêt du *masitinib* pour les patients avec MS indolente avec handicap (66). Une 2^{ème} étude multicentrique, internationale de phase 3 est actuellement en cours.

L'avapritinib (BLU-285) (pas d'AMM) qui est un inhibiteur de la mutation *KIT* D816V, est en cours d'évaluation (essai de phase II/III PIONEER) dans les formes indolentes systémiques avec handicap. Ce nouveau traitement pourrait s'ajouter à l'arsenal des ITK dans les formes indolentes de mastocytoses réfractaires aux traitements symptomatiques (67).

Un autre inhibiteur de tyrosine kinase, actif sur *KIT* D816V, le composé BLU-263, est en cours d'évaluation dans une étude de phase II/III internationale pour les mastocytoses indolentes et les syndromes d'activation mastocytaire clonaux (HARBOR), à laquelle plusieurs centres français participent.

La *midostaurine* est un inhibiteur de multikinases ayant l'AMM en France pour la mastocytose systémique dite avancée. Il existe une étude ouverte de phase II pour la MSI avec des résultats d'efficacité intéressants. Néanmoins, la tolérance, notamment digestive, est souvent mauvaise avec des effets indésirables dont des nausées (80% des patients), des vomissements (35%) et des céphalées (10,5%) (68).

D'autres études avec la *midostaurine* dans la MSI sont nécessaires afin de connaître sa place dans le futur pour le schéma thérapeutique de cette maladie.

L'annexe 20 regroupe les examens nécessaires à la mise en place des traitements de fond de la mastocytose systémique indolente avec handicap et au suivi des traitements.

L'annexe 21 regroupe les précautions lors de la mise en route des traitements type cladribine ou inhibiteurs de tyrosine kinase.

L'annexe 22 regroupe les examens nécessaires au suivi des traitements de fond de la mastocytose systémique avec handicap.

3.2.5 Traitement dermatologique

La PUVAthérapie était un traitement classique des mastocytoses cutanées, surtout dans la forme maculo-papuleuse mais ce traitement ne doit plus être proposé. En effet, dans une étude cas témoin danoise, il a été mis en évidence une prévalence augmentée de mélanome chez les patients atteints de mastocytose (69). Ce risque intrinsèque vient s'ajouter à celui de la photothérapie.

Les dermocorticoïdes n'ont pas de place chez l'adulte contrairement à l'enfant.

Le laser vasculaire ou la lampe flash pourraient être utilisés pour traiter les télangiectasies de la TMEP.

Dans deux publications, le laser pigmentaire Q-switched a été rapporté comme ayant une certaine efficacité cosmétique sur les taches d'urticaire pigmentaire (70, 71) Une étude prospective monocentrique est en cours sur le centre de référence constitutif CEREMAST du CHU de Toulouse (72).

3.2.6 Traitement par calcium et/ou vitamine D

En cas de carence d'apports alimentaires en calcium (inférieur à 1000 mg/J) et/ou en cas de carence en vitamine D (mesurée par le dosage de la 25OH D < ou égale à 30 ng/mL ou 75 nmol/L), une supplémentation est nécessaire afin d'éviter l'aggravation de la perte osseuse. La correction de ces carences permet également d'améliorer l'efficacité des médicaments antiostéoporotiques. Elle est nécessaire dans tous les cas de mastocytose.

En cas de carence d'apport en calcium, il faut privilégier les apports alimentaires, qui sont également des sources d'apports protéiques. Pour évaluer si les apports calciques alimentaires sont correctes il est possible de faire remplir au patient le questionnaire dédié accessible via le lien : <http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php> (annexe 23) Si les apports alimentaires ne sont pas possibles en cas d'intolérance digestive, une supplémentation calcique médicamenteuse est nécessaire.

En cas de taux insuffisant en vitamine D, il est recommandé de supplémenter en vitamine D (D3), par des doses journalières ou intermittentes mensuelles et adapter la supplémentation en fonction du taux de 25-OH-D (74). La gestion de de traitement est décrite dans l'annexe 24 (73).

3.2.7 Traitements rhumatologiques

Deux cas de figures sont à discerner : (1) les patients présentant une ostéoporose densitométrique isolée sans épisode de fracture et (2) les patients présentant une ostéoporose sévère attribuable à la mastocytose,

avec des fractures vertébrales multiples (éventuellement avec densitométrie osseuse peu abaissée).

Il est probable qu'en cas d'ostéoporose densitométrique isolée sans fracture, un traitement spécifique n'est pas indispensable en première intention, le patient devant être alors évalué par un rhumatologue (12). En revanche, en cas d'ostéoporose sévère se manifestant par des fractures vertébrales multiples, un traitement par bisphosphonates plutôt par voie intraveineuse doit être instauré avec la possibilité d'associer un traitement cytoréducteur/inhibiteur de l'activation mastocytaire (68, 74).

Concernant le *Dénosumab* (pas d'AMM dans cette indication), un point majeur à prendre en compte sera l'augmentation du risque de fracture vertébrale avec cascade fracturaire à l'arrêt du traitement (75). En effet, un phénomène de rebond associant augmentation des marqueurs du remodelage osseux, diminution de la densité minérale osseuse et risque de fractures vertébrales multiples est décrit dans l'ostéoporose post-ménopausique traitée par *Dénosumab* (76). Un phénomène identique est attendu chez les patients traités pour une ostéoporose liée à la mastocytose. Les résultats de l'étude DENOSUMAST sont attendus dans les 2 ans à venir (77).

En plus des mesures pharmacologiques, la correction des facteurs de risque d'ostéoporose fracturaire (tabagisme, alcool, etc...), la prévention des chutes, l'apport vitamino-calcique, l'activité physique et la ration calcique alimentaire journalière suffisante sont des éléments indispensables de la prise en charge.

3.2.8 Désensibilisation aux venins des hyménoptères

En cas d'allergie aux venins d'hyménoptères prouvée ou éventuellement de réaction anaphylactique sévère ou très sévère, la désensibilisation ou Immunothérapie Allergénique (ITA) est le seul traitement protecteur actuellement disponible ayant fait la preuve de son efficacité en cas de nouvelle piqûre. Certains auteurs recommandent de le poursuivre à vie (78). L'ITA peut être moins protectrice chez les patients présentant une réaction systémique initiale sévère et une mastocytose et/ou une tryptase sérique élevée ($> 11,4 \mu\text{g/L}$). Par conséquent, pour des raisons de sécurité, elle doit être prolongée chez ces patients, bien que nous ne sachions pas s'il est vraiment impératif de l'administrer à vie ou après quelle durée de traitement elle doit être arrêtée (79).

L'ITA aux venins d'hyménoptères est en général bien tolérée chez les patients porteurs de mastocytose (80). Cependant, des cas de mauvaise tolérance avec réactions anaphylactiques peuvent être observés.

3.2.9 Prise en charge en cas de mauvaise tolérance à la désensibilisation aux venins des hyménoptères

Une mauvaise tolérance de l'ITA aux venins d'hyménoptères avec des symptômes pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie sévère peut parfois conduire au diagnostic de mastocytose avec ou sans lésions cutanées si le taux de la tryptase sérique de base est supérieur à la normale (78). Pour limiter ces manifestations en lien avec la désensibilisation aux venins d'hyménoptères, l'adaptation des protocoles d'induction de tolérance semble primordiale ; puis la prise d'anti-histaminiques, voire un traitement par omalizumab (Anti-IgE), peut être associée à la

désensibilisation aux venins d'hyménoptères afin de mettre en place l'ITA protectrice (53, 54). Cela peut permettre l'amélioration de la tolérance à la désensibilisation aux venins d'hyménoptères mais à un coût plus important qui est à prendre en compte dans la réflexion.

3.2.10 Vaccinations

Il n'y a aucune contre-indication vaccinale de principe dans le cadre de la mastocytose et le calendrier vaccinal doit être respecté, chez l'enfant comme chez l'adulte. L'allergie vraie à l'œuf et/ou au poulet reste une contre-indication pour certains vaccins et relèvera d'un avis auprès d'un centre de vaccination spécialisé. Concernant le vaccin contre le virus SARS-CoV2, des recommandations internationales (81) précisent que, comme dans la population générale, il n'y a pas lieu d'exclure un vaccin à ARNm en l'absence d'allergie confirmée au PEG ou aux polysorbates.

Les autres précautions chez l'adulte sont celles de la contre-indication des vaccins vivants (BCG, polio buccal, rougeole, rubéole, oreillons, fièvre jaune, encéphalite japonaise) en cas de traitement de fond reposant sur la *cladribine* (2-CdA), ceci pendant au moins 18 mois après l'arrêt du traitement en raison d'une lymphopénie induite par le traitement et pouvant limiter la réponse anticorps ou favorisant un risque infectieux pour les vaccins vivants. Si dans ce contexte thérapeutique, un tel vaccin s'imposait, un avis devra être pris auprès d'un spécialiste de maladies infectieuses.

3.3 Proposition de prise en charge thérapeutique selon les différentes formes de mastocytoses traitées dans ce PNDS

3.3.1 MASTOCYTOSE CUTANEE ISOLEE (MCI)

Elle se définit par :

- Présence de lésions de mastocytose cutanée confirmée histologiquement chez l'adulte et absence de tout critère diagnostique de mastocytose systémique (annexe 3).

3.3.1.a MCI avec peu des symptômes d'activation mastocytaire (lésions cutanées isolées peu symptomatiques)

- Eviction des facteurs déclenchants (alimentaires, médicamenteux, environnementaux si possible)
- Traitement symptomatique
- Pas de traitement cyto-réducteur

-
- Pas de photothérapie en raison du risque accru de mélanome chez les patients atteints de mastocytose (69)
 - Discuter d'un traitement par laser vasculaire pour les lésions télangiectasiques et/ou pigmentaires sur les zones affichantes si altération du score DLQI et dimension cutanée forte sur le score MC-QoL
 - Correction des carences d'apports en calcium et supplémentation en vitamine D si valeurs sous-optimales

3.3.1.b MCI avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants (Annexe 7)

- Eviction des facteurs déclenchants (alimentaires, médicamenteux, environnementaux si possible) ;
- Traitement symptomatique (Annexe 5) avec anti-H1, anti-H2, stabilisateurs des membranes mastocytaires et antileucotriènes (*montelukast* 10 mg/jour) ;
- En cas d'échec de la première ligne du traitement symptomatique, discuter d'un traitement par *omalizumab* (Cf. § 3.2 de guide pour médecin traitant) ;
- En cas d'échec du traitement symptomatique, discuter d'un traitement par peg-interféron (Cf. § 3.2.2. de ce guide) ou par cladribine (Cf. § 3.2.2. de ce guide) ;
- Eviter la photothérapie en raison du risque accru de mélanome chez les patients atteints de mastocytose (69) ;
- Discuter du traitement par laser vasculaire pour les lésions télangiectasiques et/ou pigmentaires sur les zones affichantes si

altération du score DLQI et dimension cutanée forte sur le score MC-QoL ;

- Correction des carences d'apports en calcium et supplémentation en vitamine D si valeurs sous-optimales ;
- Traitement de la douleur si besoin (Discuter avec centre anti douleur un traitement ciblant le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) en cas d'échec/intolérance morphinique/*fentanyl*) (82) ;
- Désensibilisation à vie d'une allergie aux hyménoptères.

3.3.2 MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE INDOLENTE (MSI)

Elle se définit par :

- Présence du critère diagnostique majeur et d'un critère diagnostique mineur ou de trois critères diagnostiques mineurs de mastocytose systémique (Annexe 3)
- Présence ou non de lésions cutanées de mastocytose
- Absence de critère B (Annexe 17) ou C (Annexe 18), d'hémopathie maligne associée ni de leucémie à mastocytes (Annexe 19)

3.3.2.a MSI avec peu de symptômes d'activation mastocytaire et avec lésions cutanées associées

- Eviction des facteurs déclenchants (alimentaires, médicamenteux, environnementaux si possible) ;
- Traitement symptomatique ;
- Pas de traitement cytoréducteur ;

-
- Pas de photothérapie en raison du risque accru de mélanome chez les patients atteints de mastocytose (69) ;
 - Discuter du traitement par laser vasculaire pour les lésions télangiectasiques et/ou pigmentaires sur les zones affichantes si altération du score DLQI et dimension cutanée forte sur le score MC-QoL ;
 - Discuter d'un traitement par calcium et/ou vitamine D3 si valeurs sous-optimales ;
 - Discuter un traitement anti-ostéoporotique par bisphosphonates plutôt par voie intraveineuse avec ou sans traitement cytoréducteur, si ostéoporose sévère (T-score inférieur à -2,5) et surtout en cas de fractures vertébrales (74). En cas de prescription du *dénosumab*, il faut anticiper l'effet rebond en cas d'arrêt du traitement. Le relais dans l'état actuel des connaissances dans le domaine de l'ostéoporose post-ménopausique consiste à prescrire une ou plusieurs perfusions d'*acide zolédronique* avec un suivi rapproché des marqueurs de la résorption osseuse (CTX sériques) (84) ;
 - Désensibilisation à vie en cas d'anaphylaxie sévère après piqûres d'hyménoptères ;
 - Assurer le suivi comme pour une mastocytose systémique (Cf. § 5).

3.3.2.b MSI avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants (Annexe 7)

-
- Eviction des facteurs déclenchants (alimentaires, médicamenteux, environnementaux si possible) ;
 - Traitement symptomatique (Annexe 5) avec anti-H1, anti-H2, stabilisateurs des membranes mastocytaires e/ou anti-leucotriènes (*montelukast* 10 mg/jour) ;
 - En cas d'échec de la première ligne du traitement symptomatique, discuter d'un traitement par *omalizumab* (Cf. § 3.2 de guide pour médecin traitant) ou de l'inclusion dans un protocole thérapeutique : masitinib, Blu-263 ;
 - En cas d'impossibilité d'inclusion dans une étude clinique et d'échec ou intolérance à l'*omalizumab*, discuter d'un traitement par peg-interféron alpha (Cf. § 3.2.2. de ce guide) ou cladribine (Cf. § 3.2.2. de ce guide) ;
 - Eviter la photothérapie en raison du risque augmenté de mélanome chez les patients atteints de mastocytose (69) ;
 - Discuter du traitement par laser vasculaire pour les lésions télangiectasiques et/ou pigmentaires sur les zones affichantes si altération du score DLQI et dimension cutanée forte sur le score MC-QoL ;
 - Discuter d'un traitement par calcium et/ou vitamine D3 si valeurs sous-optimales ;
 - Discuter un traitement anti-ostéoporotique par bisphosphonates plutôt par voie intraveineuse avec ou sans traitement cytoréducteur, si ostéoporose sévère (T-score inférieur à -2,5) et surtout en cas de fractures vertébrales (74). En cas de prescription du *dénosumab*, il faut anticiper l'effet rebond en cas d'arrêt du

traitement. Le relais dans l'état actuel des connaissances dans le domaine de l'ostéoporose post-ménopausique consiste à prescrire une ou plusieurs perfusions *d'acide zolédronique* avec un suivi rapproché des marqueurs de la résorption osseuse (CTX sériques) ;

- Traitement de la douleur si besoin (Discuter avec centre anti douleur un traitement ciblant le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) en cas d'échec/intolérance morphinique/*Fentanyl* (83) ;
- Désensibilisation à vie en cas d'anaphylaxie sévère après piqûres d'hyménoptères. ;
- Assurer le suivi comme pour une mastocytose systémique (Cf. § 5).

3.3.3 MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE BORDERLINE (SMOLDERING) avec ou sans lésions cutanées, avec ou sans symptômes d'activation mastocytaire handicapants (Annexe 7)

Elles se définissent ainsi par :

- Présence du critère diagnostique majeur et d'un critère diagnostique mineur ou de trois critères diagnostiques mineurs de mastocytose systémique (Annexe 3).
- Présence de deux critères B parmi les trois définis : (1) masse mastocytaire importante définie par un taux de tryptase sérique > 200 ng/mL et plus de 30% des mastocytes identifiés sur les lames de biopsie ostéomédullaire, (2) organomégalie (hépatosplénomégalie, adénopathie) sans organopathie et (3) dysmyélopoïèse sans cytopénies (Annexe 17).

-
- Prise en charge thérapeutique par cytoréducteurs en général si symptomatique.

3.3.4 Autres formes de mastocytoses de définition plus récente

3.3.4.1 Mastocytose cutanée avec un ou deux critères mineurs de l’OMS de monoclonalité

Elles se définissent ainsi :

- Présence d’un ou deux critères mineurs de mastocytose systémique, dont au moins un critère est la clonalité (mutation *KIT* D816V+ dans la moelle/sang ou expression du CD25+ par les mastocytes de la moelle) ;
- Présence de lésions cutanées de mastocytose ;
- Absence de critères diagnostiques suffisants pour retenir un diagnostic de mastocytose systémique.

3.3.4.1.a Traitement de la mastocytose cutanée avec un ou deux critères mineurs de l’OMS de monoclonalité ((Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation *KIT* D816V) et peu de symptômes d’activation mastocytaire

Cf MS indolente avec peu de symptômes d’activation mastocytaire

3.3.4.1.b Traitement de la mastocytose cutanée avec un ou deux critères mineurs de l’OMS de monoclonalité (Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation *KIT* D816V) et avec symptômes d’activation mastocytaire handicapants (Annexe 7)

Cf traitement des MSI avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants

3.3.4.2 Cas particulier des patients avec un à 2 critères mineurs de l'OMS (Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation *KIT* D816V) et sans lésions cutanées

Elle se définit ainsi par :

- Présence d'un ou deux critères mineurs de mastocytose systémique, dont au moins un critère est la clonalité (*KIT* D816V+ dans la moelle, sang ou expression du CD25 par les mastocytes) ;
- Absence de lésions cutanées de mastocytose ;
- Absence des critères diagnostiques de mastocytose systémique.

Cette entité est à la frontière avec le SAMA monoclonal (Annexe 10) ou l'accumulation mastocytaire médullaire de signification clinique avec symptômes d'activation mastocytaire (84).

3.3.4.2.a Patients avec un à 2 critères mineurs de l'OMS (Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation *KIT* D816V) et avec peu de symptômes d'activation mastocytaire

Il s'agit d'une entité très rare découverte via une atteinte ostéoporotique et /ou de fractures osseuses.

La prise en charge est cf le traitement des MS indolentes avec peu de symptômes d'activation mastocytaire.

3.3.4.2.b Patients avec un à 2 critères mineurs de l'OMS (Immunophénotype des mastocytes anormal et/ou mutation *KIT*

D816V) et avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants (Annexe 7)

Il s'agit d'une entité caractérisée par des anaphylaxies de grade 3, 4 ou 5 (85). Les deux premiers grades ne sont pas considérés comme d'anaphylaxie (Annexe 25).

La prise en charge est cf le traitement des MS indolentes avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants (Cf. § 5).

3.3.4.3 Mastocytose systémique indolente sans lésions cutanées (BMM)

Il s'agit d'une entité découverte généralement dans le bilan d'une ostéoporose et/ou de fractures osseuses, d'une anaphylaxie ou de multiples symptômes d'activation mastocytaire. Elle se définit ainsi par :

- Présence du critère diagnostique majeur et au moins un critère diagnostique mineur ou trois critères diagnostiques mineurs de mastocytose systémique (Annexe 3) ;
- Absence de lésions cutanées de mastocytose ;
- Pas de critère B ou C.

3.4.4.3.a BMM avec peu des symptômes d'activation mastocytaire

Il s'agit d'une entité rare découverte *via* une atteinte ostéoporotique et /ou de fractures osseuses.

Assurer le suivi comme pour une mastocytose systémique avec peu de symptômes d'activation mastocytaire (Cf. § 5).

3.3.4.3.b BMM avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants (Annexe 7)

Assurer le traitement comme pour une mastocytose systémique avec des symptômes d'activation mastocytaire handicapants (Cf. § 5).

4 Pronostic des divers formes de mastocytoses abordées dans ce PNDS

Les données du CRMR suggèrent qu'une mastocytose cutanée isolée n'évolue généralement pas vers une MS (suivi moyen 10 ans) (données non-publiées).

Le pronostic vital de patients atteints de MCI est meilleur que celui de patients atteints de MSI (86).

Les pré-MS auront probablement une évolution similaire à la MSI, mais les études à venir permettront de le confirmer.

La forme systémique indolente évolue exceptionnellement vers une forme agressive. En effet, les dernières données de cohorte européenne montrent que 2,5 % des formes systémiques indolentes évoluent vers des formes avancées (87). Il est possible que cette valeur soit surestimée car les formes avancées sont très probablement plus fréquemment reportées dans la base européenne que les formes indolentes. Par ailleurs, une autre étude de Lim KH, *et al* (88) a montré que les MSI avaient une espérance de vie comparable à celle de la population américaine appariée sur l'âge et le sexe.

Le score récent IPSM (international prognostic scoring system for mastocytosis), construit à partir de données cliniques et biologiques d'un

registre européen de 1681 patients, comporte une partie pour les formes indolentes et une autre pour les formes avancées (89). Dans les formes indolentes, les éléments de mauvais pronostic de survie sont l'âge supérieur ou égal à 60 ans et une élévation des phosphatases alcalines à un taux supérieur ou égal à 100 UI/L (89).

De plus, une étude récente a montré que sur le plan moléculaire, la présence d'une mutation ASXL-1, de RUNX1 ou DNMT3A avec une fréquence allélique $\geq 30\%$ était associée à une diminution de la survie globale des patients avec MS indolente (90). Néanmoins la recherche de ces mutations n'est pas effectuée de façon systématique dans les MSI, sauf si anomalies hématologiques associées.

Contrairement à la mastocytose de l'enfant qui régresse le plus souvent spontanément, la mastocytose de l'adulte évolue de manière chronique même si quelques cas de régression spontanée ont été rapportés (91). L'urticaire pigmentaire peut régresser au fil du temps : une étude de 2002 a montré une régression des lésions d'UP chez 10% des patients dans une cohorte de 106 patients atteints de mastocytose de l'adulte suivis pendant 10 ans (92).

Les patients atteints de BMM (forme indolente de mastocytose) ont la même évolution qu'une MSI.

Les patients atteints de MS type smoldering ont une atteinte fréquente de leur qualité de vie et un pronostic vital peu modifié (92, 93).

5 Suivi des patients

La mastocytose est une maladie chronique plus ou moins handicapante au cours de la vie, justifiant la prise en charge au titre de l'ALD (affection longue durée) pour les formes systémiques indolentes avec handicap. Cette ALD couvre non seulement les examens d'investigation et de suivi mais aussi les traitements se rapportant directement à la maladie (y compris ceux faisant appel à des spécialistes autres que les dermatologues) et aux éventuelles complications du traitement. Cette prise en charge administrative doit être discutée avec le patient et la déclaration ALD est faite si besoin avec le médecin traitant référent guidé par le spécialiste en mastocytose. Le suivi du traitement est assuré conjointement par le spécialiste en mastocytose et le médecin généraliste référent.

5.1. Objectifs

- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements
- Planifier la décroissance thérapeutique et la durée du traitement d'entretien.
- Evaluer au moins une fois/an le taux de la tryptase sérique, l'albumine, la NFS et le bilan hépatique afin de vérifier l'absence d'aggravation de la forme de mastocytose indolente vers une forme avancée.
- Evaluer la densité minérale osseuse tous les 24 à 36 mois afin de vérifier l'absence de perte de densité osseuse (pour les patients atteints de MSI voire de pré-MS).
- Evaluer l'infiltrat mastocytaire médullaire au moins au début de la maladie à l'aide d'une IRM du rachis en conformité avec la

publication récente de Riffel P, *et al.* (50) (Cet examen n'est pas fait en routine par tous les centres).

Suivi à court terme - But initial = Contrôle des symptômes d'activation mastocytaire

Définition

Le contrôle des symptômes sera jugé au bout de 3 à 6 mois de traitement.

On évaluera :

- Absence de survenue de nouveaux symptômes ;
- Contrôle des symptômes d'activation mastocytaire ;
- L'évolution est en général lentement favorable, nécessitant souvent un délai de 3 à 6 mois pour obtenir le contrôle partiel ou complet des symptômes.

Conduite à tenir en l'absence de contrôle à 3 mois selon le consensus d'expert, un avis spécialisé (centre de compétence ou centre de référence) est alors indiqué.

Conduite à tenir après obtention du contrôle initial

Proposer une diminution du traitement symptomatique afin d'identifier la dose minimale efficace.

Conduite à tenir en cas de rechute

Définition : apparition d'au moins un symptôme d'activation mastocytaire depuis 1 mois et ne guérissant pas spontanément en 1 semaine.

Traitement de la rechute chez des patients ayant reçu un traitement symptomatique :

- Mise en place d'un traitement expérimental dans le cadre d'une étude clinique : *masitinib* ou HARBOR ; la mise en place de ces traitements doit être discutée avec un centre de référence et/ou de compétence des mastocytoses.

(!) Erreurs à éviter

Exiger un contrôle complet et rapide (avant 3 mois) des symptômes d'activation mastocytaire (risque d'escalade thérapeutique induite)

5.2 Rythme et contenu des consultations

La fréquence des consultations et de la réalisation des examens complémentaires doit être adaptée :

- ✓ à l'état clinique du patient ;
- ✓ à la sévérité et à l'évolution des symptômes d'activation mastocytaire sous traitement ;
- ✓ aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

L'évaluation de l'efficacité du traitement est avant tout clinique avec un suivi au minimum tous les 3 mois jusqu'au contrôle complet des symptômes de la maladie.

Examen clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale; il s'attachera à préciser :

-
- ✓ si les symptômes d'activation mastocytaire sont bien contrôlés
 - ✓ si il y a des effets indésirables liés au traitement : prise de poids, somnolence, fatigue

Surveillance de l'activité de la mastocytose

Dosage du taux de tryptase sérique à 6-12 mois selon la fréquence des symptômes et le handicap global et puis annuellement, associé à une NFS, plaquettes, un bilan hépatique et un dosage de l'albumine sérique. En cas d'augmentation isolée significative de la tryptase sérique par rapport à la valeur de base connue pour le patient et confirmée par un 2ème prélèvement, il est nécessaire de se poser la question d'une aggravation de la forme de mastocytose. Un bilan sanguin contrôlant la NFS, le bilan hépatique et l'albuminémie ainsi qu'une échographie abdominale et des radiographies en cas de nouvelle douleur osseuse peuvent permettre d'écarter une aggravation de la mastocytose.

En cas d'apparition d'anomalies de la NFS, plaquettes, du bilan hépatique ou en cas de baisse de l'albumine sérique, un nouveau bilan médullaire et des examens d'imagerie dédiés à la recherche d'une forme avancée de mastocytose sera nécessaire.

5.3 Mise en place du traitement (Annexe 20)

Selon le type du traitement choisi, un certain nombre d'exams devront être pratiqués avant l'introduction.

Précautions lors de la mise en route des traitements de fond pour la mastocytose (Annexe 21)

A la fois pour la *cladribine* mais aussi pour les inhibiteurs de tyrosine kinase quelques précautions lors de la mise en route des traitements doivent être prise.

Surveillance du traitement (Annexe 22)

Les modalités de surveillance des divers traitements sont détaillées dans l'annexe 22.

5.3.1 Arrêt du traitement

Le traitement symptomatique est poursuivi à long terme.

La durée du traitement par interféron-alpha est de 12 à 24 mois.

La durée du traitement par cladribine est de maximum 6 mois et de maximum 6 cycles de 5 jours (pour 30 injections maximum au total). Un traitement d'entretien peut être discuté au cas par cas en RCP.

La durée du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (*masitinib*, *avapritinib*, *BLU-263*, *midostaurine*....) n'est pas encore établie.

5.4 Handicaps éventuels

La mastocytose peut être source de handicaps (sensation de fatigue, d'épuisement physique et psychique, douleurs ostéo-articulaires, troubles de la mémoire, anxiété et insomnie...) (Annexe 7), mais à cela peuvent s'ajouter les effets indésirables du traitement, pouvant justifier une demande de reconnaissance par la MDPH (maison départementale des personnes handicapées) pour une Allocation Adulte Handicapé, ou la Prestation de Compensation du Handicap.

Un dossier motivant cette demande devra être rempli par le médecin traitant.

6 Information des patients

Les patients et leur famille doivent être informés de leur forme de mastocytose, de son pronostic, des traitements et des éventuels effets indésirables et les examens qui seront réalisés au cours du suivi pour surveiller l'activité de la maladie et dépister d'éventuelles complications (Cf fiches d'informations établies par les centres de référence et disponibles sur le site de la filière www.marivh.fr). Un certain nombre de documents ont été élaborés : sur le site de la filière MARIH, (https://marivh.fr/documentation/informations_utiles_aux_patients/documentation_utile_mastocytoses/) on trouve notamment le livret 100 questions/réponses disponible depuis 2016 et dédiés aux patients atteints de mastocytose et les recommandations concernant l'anesthésie générale. Sur le site Orphanet, on peut trouver la fiche d'urgence mastocytose. Il faudra également remettre aux malades la carte patient mastocytose (Annexe 4) et les informer de l'existence du réseau CEREMAST (Annexe 26).

Les patients doivent enfin être informés de l'existence des deux associations de patients (Annexe 27) :

1. ASSOMAST (Association de patients avec mastocytose ou SAMA : <https://assomast.org>) et
2. AFIRMM (Association de patients et pour la recherche dans les pathologies mastocytaires : <http://www.afirrm.com>).

Les buts de la première association, de constitution récente, sont de faire connaître la maladie, d'apporter du réconfort et de promouvoir l'échange d'expérience entre les malades pour la vie au quotidien, ainsi que d'apporter de l'information. Elle peut contribuer ainsi à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les professionnels de santé. Elle aide à l'orientation des patients vers les centres de référence ou de compétence.

Les buts de la deuxième association, qui est présente depuis 20 ans aux côtés des patients, est de faire avancer la recherche sur la physiopathologie de la maladie et sur les thérapeutiques innovantes pour les patients atteints de mastocytose. Elle aide aussi à l'orientation des patients vers les centres de référence ou de compétence.

Références

1. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res.* 2001 ; 25 : 543-51.
2. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms. Horny HP, Akin C, Metcalfe DD, *et al.* Mastocytosis (mast cell disease). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.*, eds. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press. ; 2008 : 54-63. *Am J Hematol.* 2016 ; 127 : 2391-2405 *et* 2008.
3. Horny HP, Metcalfe DD, Akin C, *et al.* Mastocytosis. In: Swerdlow SH *et al.*, eds. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research and Cancer (IARC) ; 2017 : 62-69.
4. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2019 ; 94 : 363–377.
5. Cohen S S, Skovbo S, Vestergaard H, *et al.* Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014 ; 166 : 521-8.
6. Valent P, Akin C, Metcalfe D D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017 ; 129 : 1420-1427.

-
7. Hanneke C, Kluin-Nelemans, Mohamad Jawhar, Andreas Reiter, et al. Cytogenetic and molecular aberrations and worse outcome for male patients in systemic mastocytosis. *Theranostics*. 2021 ; 11 : 292-303.
 8. Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, *et al*. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *British Journal of Dermatology*. 2015 ; 172 : 642–651.
 9. 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 ; 33 : 1713-1718.
 10. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2016 ; 91 : 1146-1159.
 11. Kim D-K, Bandara G, Cho Y-F, *et al*. Mastocytosis-derived extracellular vesicles deliver miR-23a and miR-30a into pre-osteoblasts and prevent osteoblastogenesis and bone formation. *Nat Com*. 2021 ; doi.org/10.1038/s41467-021-22754-4.
 12. 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.
 13. Degboe Y, Eischen M, Nigon D, *et al*. Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. *Bone*. 2017 ; 105 : 219–225.
 14. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish network on mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 ; 124 : 514–521.

-
15. Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, *et al.* Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone*. 2011; 49 : 880–885.
 16. Van der Veer E, Arends S, van der Hoek S, *et al.* Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 ; 134 :1413-1421.
 17. Gulen T, Akin C, Bonadonna P, *et al.* Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. *JACI in practice*. 2021 ; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.011>.
 18. 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.
 19. Mestre-Deharo C and Sayag J. Urticaria and angioedema caused by mastocytosis. *Allerg Immunol (Paris)*. 1993 ; 25 :344-5.
 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. 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 : 435-53.

-
22. Ackerman A.B. Urticaria pigmentosa. 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.
23. Kirsten N, Tournier E, Lepage B, *et al.* Immunohistochemical staining for diagnosis of cutaneous mastocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 ; 31 : e160-e162.
24. Fraitag-Spinner S Mastocytoses cutanées. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 ; 134 : 589-592.
25. Kristensen T, Vestergaard H, Boe Møller M. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn.* 2011 ; 13 :180-8.
26. Arock M, Sotlar K, Akin C, *et al.* KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia.* 2015 ; 29 :1223-32.
27. Lanternier F, Cohen-Akenine A, Palmerini F, *et al.* Phenotypic and Genotypic Characteristics of Mastocytosis According to the Age of Onset. *PLoS ONE.* 3 : e1906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001906>.
28. Alkhamees M, Schrourik J, Tournier E, *et al.* Rôle de la recherche de la mutation KIT cutanée pour le diagnostic de mastocytose. Com CO149. JDP 2021, Paris.
29. Fuchs D, Kilbertus A, Kofler K, *et al.* Scoring the risk of having systemic mastocytosis in adult patients with mastocytosis in the skin. The

Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 ; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.022>.

30. Severino-Freire M, Damaj GL, Jendoubi F, *et al.* Isolated bone marrow mastocytosis may be associated with reduced overall survival.

Annals of Hematology and Oncology. 2021 ; 8 : 1-3.

31. Valent P, Horny HP, Escribano L, *et al.* Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leuk Res. 2001 ; 25 : 603-25.

32. Bulai Lividenau C, Apoil PA, Lepage B, *et al.* Cytométrie de flux pour le diagnostic de la mastocytose systémique. Com CO147. JDP 2021, Paris.

33. Bodemer C, Olivier Hermine O, Palmérini F, *et al.* Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. J Invest Dermatol. 2010 ; 130 : 804-15.

34. Rebecca C Robey, Amy Wilcock, Hope Bonin, *et al.* Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. JACI: In Practice. 2020 ; 8 : 3549-3556

35. Bulai Livideanu C, Apoil AP, Lepage B, *et al.* Bone marrow tryptase as a possible diagnostic criterion for adult systemic mastocytosis. Clin Exp Allergy. 2016 ; 46 : 133-41.

36. Carter C M, Metcalfe D D, Matito A, *et al.* Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: A Work Group Report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2019 ; 143 :880-893.

-
37. Dewachter P, Mouton-Faivre, Cazala J-B, Carli P, Lortholary O, Hermine O. Mastocytosis and anaesthesia. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009 ; 28 : 61–73.
38. Femke Astra Bocca-Tjeertes I and Van de Ven A. J. M. A. Medical algorithm : Peri-operative management of mastocytosis patients. 2021 ; 76 : 3233–3235.
39. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, *et al.* Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. 2016. *Allergy*. 2016 : 71 : 869-77.
40. Finlay A Y and Khan G K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 ; 19 : 210-6.
41. Bulai Livideanu C. Assessment of Burden Disease in Patients With Mast Cell Disorders (MCD&BuDi). https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04615663?V_1=View
42. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, *et al.* Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One*. 2008 ; 3 : e2266.
43. Brad Padilla B, Shields L. A, Taylor F, *et al.* Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a phase 2 clinical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 ; <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02037-3>.
44. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer; In: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* New York: Columbia University Press. 1949 ; 191-205.

-
45. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, *et al.* Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 ; 157 : 275-80.
46. Gulen T, Hagglund H, Sander B, Dahlen B, Nilsson G. The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2014 ; 44 : 1179–87.
47. Carter MC, Desai A, Komarow, Bai Y, Clayton, *et al.* A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 ; 141 : 180–8.e3.
48. Selb J, Rijavec M, Erzen R, *et al.* Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy missed using baseline tryptase levels alone. *JACI.* 2021 ; 148 : 621-626.e7.
49. Jendoubi F, Shourick J, Negretto M, *et al.* Cutaneous mastocytosis in adults with a serum tryptase level < 20 ng mL: why we should investigate further. *BJD.* 2021 ; 185 : pp430–465.
50. Riffel P, Jawhar M, Gawlik K, *et al.* Magnetic resonance imaging reveals distinct bone marrow patterns in indolent and advanced systemic mastocytosis, *Ann Hematol.* 2019 ; 98 : 2693-2701.
51. Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans C H, *et al.* Advanced systemic mastocytosis: Management and prognosis. *Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. Haematologica.* 2016 ; 101 : 1133-1143.

-
52. Valent P, Sotlar K, Sperr W R, *et al.* Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol.* 2014 ; 25 : 1691–1700.
53. 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.
54. Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, Negretto M, Paul C, Bulai Livideanu C. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systematic review. 2020 ; 50 : 654-661.
55. Espinosa E, Valitutti S, Laroche M, *et al.* Hydroxychloroquine as a novel therapeutic approach in mast cell activation diseases. *Clinical Immunology.* 2018 ; 194 : 75-79.
56. Severino-Freire M. Hydroxychloroquine in Isolated Cutaneous Mastocytosis Patients or Indolent Systemic Mastocytosis With Associated Skin Involvement Patients (HCQMa). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05084872>.
57. Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, *et al.* Interest of interferon-alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathologie biologique.* 2004 ; 52 : 249
58. 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 : 1090-7.
59. Laroche M, Livideanu C, Paul C, Alain Cantagrel. Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis. *Am J Med.* 2011 ; 124 :776-778.

-
60. Kluijn-Nelemans C. H, Marja Oldhoff J, Van Doormaal J. J, *et al.* Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*. 2003 ; 102 : 4270-6.
61. 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 : 1009-16.
62. Ayalew Tefferi, Jaya Kittur, Faiqa Farrukh, *et al.* Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol*. 2021 ; doi: 10.1111/bjh.17932.
63. Gabillot-Carré M, Lepelletier Y, Humbert M, *et al.* Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. *Blood*. 2006 ; 108 : 1065-72.
64. Zermati Y, De Sepulveda P, Feger F, *et al.* Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 on the kinase activity of wild-type and various mutated c-kit receptors found in mast cell neoplasms. *Oncogene*. 2003 ; 22 : 660-4.
65. 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 : 921-5.
66. Lortholary O, Chandesris M O, Bulai Livideanu C, *et al.* Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2017 ; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31403-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31403-9).
67. Akin C, Elberink H O, Gotlib J, *et al.* PIONEER: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase 2 Study of Avapritinib in Patients with Indolent or Smoldering Systemic Mastocytosis with

Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy. American Academy of Allergy Asthma and Immunology Annual Meeting 2020 ; [https://live-blueprintmedicines.pantheonsite.io/wp-](https://live-blueprintmedicines.pantheonsite.io/wp-content/uploads/2020/03/Blueprint-Medicines-AAAAI-2020-Avapritinib-SM-Presentation.pdf)

[content/uploads/2020/03/Blueprint-Medicines-AAAAI-2020-Avapritinib-SM-Presentation.pdf](https://live-blueprintmedicines.pantheonsite.io/wp-content/uploads/2020/03/Blueprint-Medicines-AAAAI-2020-Avapritinib-SM-Presentation.pdf).

68. Van Anrooij B, Oude Elberink JNG, *et al.* Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 ; 142 : 1006-1008.e7.

69. 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.

70. Bedlow AJ, Gharrie S, Harland CC. The treatment of urticaria pigmentosa with the frequency-doubled Q-switch Nd:YAG laser. *J Cutan Laser Ther.* 2000 ; 2 : 45-7.

71. Resh B, Jones E, Glaser DA. The cosmetic treatment of urticaria pigmentosa with Nd:YAG laser at 532 nanometers. *J Cosmet Dermatol.* 2005 ; 4: 78-82.

72. Bulai Livideanu C. Evaluation of the Improvement of Pigmented Skin Lesions in Patients With Mastocytosis After Performing 2 Sessions of Pigment Laser : Pilot Study Conducted at a Reference Centre Mastocytoses (LaserMasto). <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/research/list?term=mastocytosis> : NCT04377828.

73. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, *et al.* Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine.* 2020 ; 87 : 25-29.

-
74. Onnes M. C, Jasper J Van Doormaal J. J, Van Der Veer E, *et al.* Fracture Risk Reduction by Bisphosphonates in Mastocytosis ? J Allerg Clin Immunol Pract. 2020 ; <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.054>.
75. Orsolini G, Gavioli I, Tripi G *et al.* Déno­sumab for the Treatment of Mastocytosis-Related Osteoporosis: A Case Series. Calcif Tissue Int. 2017 ; 100 : 595-598.
76. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, *et al.* Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. JCEM. 106 ; 2021: 264–281.
77. Frenzel L. Intérêt du traitement par Déno­sumab dans l'ostéoporose associée à une mastocytose systémique. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/research/list?term=mastocytosis> : NCT03401060.
78. Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 ; 16 : 5.
79. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, *et al.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy. 2018 ; 73 :744-764.
80. Gruzelle V, Ramassamy M, Bulai Lidiveanu C, Didier A, Mailhol C, Guilleminault L. Safety of ultra-rush protocols for hymenoptera venom immunotherapy in systemic mastocytosis. Allergy. 2018 ; 73 : 2260-2263.
81. Valent P, Akin C, Bonadonna P, *et al.* Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: Expert opinions. J Allergy Clin Immunol. 2020 ; 146 : 300-306.

-
82. Lepelley M, Khouri C, Pralong P, *et al.* Which opioids in case of mast cell activation disorders? *JACI in Practice*. 2018 ; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.011>.
83. Tsourdi E, Zillikens M C, Meier C, *et al.* Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 ; doi: [10.1210/clinem/dgaa756](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa756).
84. Ballul T, *et al* for the CEREMAST network. Nouvelle entité de pathologie mastocytaire : Accumulation mastocytaires médullaire avec retentissement clinique (MMRC). Etude internationale du CEREMAST. 2021 : 4ème Journée de mastocytose Toulousaine.
85. Cardona V, Ansoategu J. I, Ebisawa M, *et al.* World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*. 2020 ; 13:100472.
86. Sperr WR, Valent P. Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis. *Expert Rev Hematol*. 2012 ; 5 : 261–74.
87. Sperr WR, International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019 ; 6 : e638-e649.
88. Lim K-H, Tefferi A, Lasho L. T, *et al.* Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009 ; 113 : 5727-5736.
89. Aberer E, Sperr R W, Bretter Klieber A, *et al.* Clinical Impact of Skin Lesions in Mastocytosis: A Multicenter Study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 2021 ; 141 : 1719-1727.

-
90. Muñoz-González JI, Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, *et al.* Frequency and prognostic impact of KIT and other genetic variants in indolent systemic mastocytosis. *Blood*. 2019 ; 1 : 134 : 456-468.
91. Brockow K, Scott M L, Worobeck S A, *et al.* Regression of Urticaria Pigmentosa in Adult Patients with Systemic Mastocytosis. *JAMA Dermatology*. 2002 : 138 : 785-790.
92. Barete S. A useful add-on international prognostic score for mastocytosis? *Lancet Haematol*. 2019 ; 6 : e604-e605. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30212-1.
93. Bulai Livideanu C, Severino Freire M, Negretto M, Jendoubi F, Paul C. Actualité des mastocytoses. Réalités thérapeutiques en dermatovénérologie. 2020 ; <https://www.realitesdermatologiques.com/2020/04/actualites-des-mastocytoses/>.
94. Jennings V. S, Slee M. V, Finnerty C. C, Hempstead B. J, Bowman S. A. Symptoms of mast cell activation. The patient perspective. 2021 ; <https://doi.org/10.1016/J.anai.2021.07>.
95. M. Hamilton. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960 ; 23 : 56-62.
96. 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.
97. Nedoszytko B, Arock M, Lyons J. J, *et al.* Clinical Impact of Inherited and Acquired Genetic Variants in Mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021 ; 22 : 411.

98. Nardi G, Lhiaubet-Vallet V, Miranda M. A. Photosensitization by imatinib. A photochemical and photobiological study of the drug and its substructures. *Chem Res Toxicol.* 2014 ; 27 : 1990-5.
99. Chandesris M-O, Damaj G, Canioni D, *et al.* Midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016 ; 374 : 2605-2607.
100. Cura M, Salomon G, Cristina Bulai Livideanu C, *et al.* Midostaurin-induced lichenoid photoallergic reaction in a patient with systemic mastocytosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022 ; doi: 10.1111/phpp.12778.

Annexe 1 : Symptômes d'activation mastocytaire (17)

Organe atteint	Symptômes/Manifestation
Peau	Prurit
	Flush
	Urticatoire/ angioœdème
Tube digestif	Douleurs abdominales
	Diarhées
Appareil respiratoire et muqueuses	Congestion nasale/Rhinorée
	Oedème laryngé
	Sifflement respiratoire
	Bronchoconstriction
Cardiovasculaire	Malaise
	Pré- et colapsus
	Hypotension

A noter que le patient avec une mastocytose peut présenter beaucoup plus de symptômes d'activation mastocytaires comme : pollakiurie avec nycturie, céphalée, brouillard cérébral, dépression, anxiété, troubles de mémoires, de concentration, du sommeil, anaphylaxie, fatigue, fièvre, cachexie etc... (95).

Annexe 2 : Score d'évaluation du risque d'avoir une MS chez un patient ayant une mastocytose cutanée (29)

Item	Score
Tryptase (ng/ml)	
< 10.0	-1
≥ 10 < 15	0
≥15 < 20	1
≥ 20	3
Ostéoporose ou douleurs ostéo-articulaires	1
Symptômes cardiovasculaires ou constitutionnels	1

Un score de -1 ou 0 : le risque de MS est minime ($\leq 25\%$)

Un score de 1 ou 2 : le risque de MS est moyen (40-70%)

Un score de 3, 4 ou 5 : le risque de MS est haut ($\geq 86\%$)

Annexe 3 : Critères diagnostiques de MS (31)

Critère diagnostique	Anomalie biologique
Critère majeur	Présence d'infiltrats denses multifocaux d'au moins 15 mastocytes agrégés 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 multi-lobé
	2) Expression anormale de CD2 et/ou de CD25 par les mastocytes de la moelle osseuse ou d'autres organes extra-cutanés
	3) Présence d'une mutation du codon 816 du gène <i>KIT</i>
	4) Taux de tryptase sérique > 20 ng/mL (non applicable si autre hémopathie myéloïde associée) et à moduler si présence d'une alpha-tryptasémie héréditaire)

Un diagnostic de MS est porté devant la présence du

1. Critère majeur et un critère mineur ou
2. De trois critères mineurs.

Annexe 4 : Carte patient d'urgence CEREMAST

PERSONNE À PRÉVENIR EN PRIORITÉ		  	
Mme/M.	Tél	CARTE D'URGENCE Emergency card Mastocytose - Mastocytosis Mme / M. _____ Date de naissance: ____/____/____  Risque: Anaphylaxie sévère – Severe anaphylaxis, (Choc anaphylactique, angsocdème profond)	
Mme/M.	Tél		
Médecin traitant	Tél		
Spécialiste traitant	Tél		
Suivi(e) par le centre de	Tél		
 CENTRE DE SUIVI orphanet			
https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_Mastocytose-fr/Pro13309.pdf			
En cas d'urgence / In case of an emergency Anaphylaxie sévère engageant le pronostic vital : Stylo d'adrénaline 0,3mg ou 0,5mg i.m., à renouveler au bout de 5 minutes si persistance des symptômes Life-threatening severe anaphylaxis : Epinephrine autoinjector 0,3mg or 0,5mg, i.m., repeat after 5 minutes if symptoms persist		Anesthésie générale / general anesthesia > Prémédication avec anti h1 et anti h2, corticoïde, benzodiazépine <i>premedication with anti h1 and 2 receptor antagonist, corticosteroids, benzodiazepine</i> > Recommandé / Recommended : • Anesthésiques locaux / local anesthetics: amide type (lidocaïne) • Analgésiques/ analgesics: fentanyl, sufentanil remifentanyl, alfentanil • Curares / neuromuscular blocking agents: succinylcholine, cis-atracurium, pancuronium, vecuronium • Substituts de plasma/ plasma substitutes: albumin, gelatin > Eviter/Avoid : codeine, nefopam , atracurium, mivacurium, rapacuronium, apratinin, HES Bibliographie: Dewachter P et al.: Mastocytoses et anesthésie. Ann Fr Anesth Reanim 2009, 28: 61-73	
Recommandations avant l'initiation d'un nouveau médicament Recommendations before initiation of a new drug Contre-indications absolues / absolute contra-indications Tout médicament responsable de réaction anormale antérieure Every drug responsible of prior abnormal reaction			

Annexe 5 : Traitements symptomatiques

Traitements	Indications	Voie d'administration
Anti-histaminique H1 (desloratidine, levocetirizine, ébastine, fexofénadine et autres)	SaMa* cutanés	Orale, en continu
Anti-histaminique H2 (cimétidine/famotidine) Non disponible en spécialité mais disponible en préparation magistrale	SaMa digestifs +/- cutanés résistants aux antiH1 	Orale, en continu
Inhibiteur de la pompe à protons	SaMa digestifs résistants aux anti-H1	Orale, si besoin, durée limitée ?
Stabilisateurs de membrane mastocytaire (cromoglycate de sodium : Non disponible en spécialité mais disponible en préparation magistrale)	SaMa cutanés et/ou digestifs résistants aux traitements antérieurs 	Orale, en continu
Antileucotriènes (montelukast)	SaMa cutanés résistants aux traitements antérieurs SaMa urinaires SaMa respiratoires	Orale, en continu

*SaMa : symptôme d'activation mastocytaire

Annexe 6 : Facteurs de gravité et de comorbidités éventuels

Facteurs de gravité : Les principaux facteurs de gravité de la MS non-avancée sont :

- 1) la possibilité de présenter des réactions anaphylactiques sévères (anaphylaxie de grade 3) ou un arrêt cardiaque (anaphylaxie de grade 4) allergiques ou sans allèrgène identifié liés à une dégranulation mastocytaire massive
- 2) la présence de fractures osseuses avec ou sans ostéoporose à l'examen densitométrique.

Comorbidités : La principale comorbidité de la MS est la présence d'une ostéoporose à l'examen densitométrique (13) qui expose le patient à un risque de fracture osseuse.

Parfois les symptômes digestifs, constitutionnels ou cardio-vasculaires s'ils sont très importants et sources de handicaps pour les patients.

Annexe 7 : Evaluation des handicaps dus aux symptômes d'activation mastocytaire

7.1. MC_QoL (39)

Instruction

Madame, Monsieur, les questions de ce questionnaire ont pour objectif d'évaluer les conséquences de votre maladie sur votre qualité de vie. Nous vous demandons de lire attentivement chaque question puis de choisir une réponse parmi les cinq possibilités proposées. Votre réponse doit correspondre à votre vécu. Nous vous demandons de répondre spontanément à toutes les questions. Vous ne pouvez donner qu'une seule réponse par question, en cochant la case qui décrit votre situation.

		Jamais	Quelque fois	Régulièrement	Souvent	Très souvent
	Au cours des 2 dernières semaines avez-vous connu les symptômes suivants ?					
1.	Démangeaisons	<input type="checkbox"/>				
2.	Rougeurs / gonflements des lésions cutanées	<input type="checkbox"/>				
3.	Soudaines bouffées de chaleur et rougeurs du visage (appelées érythèmes transitoires)	<input type="checkbox"/>				
4.	Diarrhée	<input type="checkbox"/>				
5.	Fatigue / épuisement	<input type="checkbox"/>				
6.	Maux de tête	<input type="checkbox"/>				

7.	Douleurs musculaires ou articulaires	<input type="checkbox"/>				
8.	Difficultés de concentration	<input type="checkbox"/>				
		Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
	Veuillez indiquer si, à cause de la mastocytose, au cours des 2 dernières semaines, vous avez été limité(e) dans les situations de la vie quotidienne suivantes :					
9.	Ecole / études / travail	<input type="checkbox"/>				
10.	Sport / activités physiques	<input type="checkbox"/>				
11.	Sommeil	<input type="checkbox"/>				
12.	Vie sexuelle	<input type="checkbox"/>				
13.	Loisirs	<input type="checkbox"/>				
14.	Relations sociales (amis, famille, vie de couple)	<input type="checkbox"/>				
		Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
	Pour mieux connaître les difficultés et les problèmes que vous rencontrez à cause de la mastocytose, nous vous demandons de répondre aux questions suivantes.					

Elles concernent plus particulièrement votre vie quotidienne. Dans vos réponses vous devez évaluer la fréquence des situations vécues au cours des 2 dernières semaines.						
15.	Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) fatigué(e) pendant la journée, parce que vous ne dormiez pas bien ?	<input type="checkbox"/>				
16.	Au cours des 2 dernières semaines, la mastocytose a-t-elle limité vos choix alimentaires (plats et boissons) ?	<input type="checkbox"/>				
17.	Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) moins capable en raison de votre mastocytose?	<input type="checkbox"/>				

18.	Au cours des 2 dernières semaines, les manifestations de la mastocytose vous ont-elles gêné(e) ?	<input type="checkbox"/>				
19.	Au cours des 2 dernières semaines, la mastocytose a-t-elle limité vos choix vestimentaires ?	<input type="checkbox"/>				
20.	Au cours des 2 dernières semaines, à cause de la mastocytose, avez-vous eu peur de faire une réaction allergique ?	<input type="checkbox"/>				
21.	Au cours des 2 dernières semaines, à cause de la mastocytose, avez-vous eu peur de recevoir un traitement inapproprié en cas d'évanouissement	<input type="checkbox"/>				

	ou d'accident ?					
22.	Au cours des 2 dernières semaines, à cause de la mastocytose vous êtes-vous senti(e) mal à l'aise en public ?	<input type="checkbox"/>				
23.	Au cours des 2 dernières semaines, la progression de la mastocytose vous a-t-elle angoissé(e) ?	<input type="checkbox"/>				
		Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
	Au cours des 2 dernières semaines, à quelle fréquence vous êtes-vous senti(e)					
24.	... démotivé(e)	<input type="checkbox"/>				
25.	... seul(e) face à la maladie	<input type="checkbox"/>				
26.	... inquiet/inquiète	<input type="checkbox"/>				
27.	... triste	<input type="checkbox"/>				

Score / 108

Un score ≥ 30 représente un retentissement modéré à sévère sur la qualité de vie lié aux symptômes d'activation mastocytaire

7.2. Dermatology Life Quality Index (DLQI) (40)

Ce questionnaire a pour but d'évaluer l'influence de votre problème de peau sur votre vie AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS. Veuillez cocher une seule case par question.

1.	Au cours des 7 derniers jours, votre peau vous a-t-elle démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e) ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous senti(e) gêné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire des courses , vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
4.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix des vêtements que vous portiez ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
5.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
6.	Au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
7.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de travailler ou d' étudier ?	Oui Non	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>

	Si la réponse est « non » : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre travail ou dans vos études ?	Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e) , vos amis proches ou votre famille ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
9.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
10.	Au cours des 7 derniers jours, le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>

Un score ≥ 5 représente un retentissement modéré à sévère des lésions cutanées sur la qualité de vie

7.3. Questionnaire BURDEN_Masto (41)

Pour chacune des affirmations suivantes, 7 réponses vous sont proposées.

Il n'y a ni bonne, ni mauvaise réponse. Répondez à ces questions le plus spontanément possible en pensant à votre situation. Une seule réponse possible.

1. Ma mastocytose bouleverse ma vie quotidienne
 En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais Non concerné(e)
2. Ma mastocytose impacte sur mon organisation
 En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais Non concerné(e)
3. Je renonce à certaines activités de loisirs à cause de ma mastocytose
 En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais Non concerné(e)
4. Je choisis un lieu de vacances en fonction de ma mastocytose
 En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais Non concerné(e)
5. Ma mastocytose me contraint à m'interdire certaines activités : sport, travail, études, activités ménagères et sociales
 En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais Non concerné(e)
6. Ma mastocytose perturbe ma vie de famille
 En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais Non concerné(e)
7. Ma mastocytose impacte sur mon sommeil
 En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais Non concerné(e)
8. Ma mastocytose est cause de tensions dans mon couple, dans mon entourage social et/ou professionnel
 En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais Non concerné(e)
9. Ma vie de famille est organisée autour de ma mastocytose

En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais
Non concerné(e)

10. Une partie de mon budget est consacrée aux soins de ma mastocytose

En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais
Non concerné(e)

11. J'ai l'impression que ma mastocytose me coûte de plus en plus cher

En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais
Non concerné(e)

12. Les aliments que je consomme sont choisis en fonction de ma mastocytose

En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais
Non concerné(e)

13. J'hésite à acheter certains médicaments non remboursés

En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais
Non concerné(e)

14. A mon travail je pense tout le temps à ma mastocytose

En permanence Très souvent Souvent Quelques fois Rarement Jamais
Non concerné(e)

Un score ≥ 10 représente un retentissement modéré à important lié aux
symptômes dus à la mastocytose

7.4. Questionnaire AFIRMM (42)

Catégorie	No.	Handicap	Description du grade	Points
Peau	1	Prurit (démangeaison)	Aucun Léger : sensibilité à 1 à 2 stimuli Modéré : sensibilité à plus de 2 stimuli Sévère : Presque tout le temps, mais pas pendant le sommeil Intolérable : tout le temps, y compris pendant le sommeil	0 2 6 12 20
	2	Crise érythémateuse (la peau devient rouge)	Aucun Léger : sensibilité à 1 à 2 stimuli Modéré : sensibilité à 3 à 5 stimuli Sévère : sensibilité à 6 ou plus Intolérable : tout le temps	0 2 6 12 20
	3	Impact psychologique	Aucun embarras pour montrer son corps Léger embarras pour montrer son corps Modéré embarras pour montrer son corps Sévère embarras pour montrer son corps Intolérable évite toujours de montrer son corps	0 2 6 12 20
Allergie, choc anaphylactique, flush	4	Allergie à la nourriture	Aucun Léger : moins de 2 types d'aliments retirés Modéré : 2 à 4 types d'aliments retirés Sévère : 5 à 8 types d'aliments retirés Intolérable : 9 types ou plus d'aliments retirés ou choc engendré lors de la consommation d'un type d'aliment	0 2 6 12 20
	5	Allergie aux médicaments	Aucun Léger : moins de 2 types de médicaments retirés Modéré : 2 à 4 types Sévère : 5 à 8 types Intolérable : 9 ou plus et choc anaphylactique	0 2 6 12 20

Catégorie	No.	Handicap	Description du grade	Points
	6	Intolérance olfactive (Parfum, tabac...)	Aucun	0
			Léger : problème à rester dans une pièce en présence d'une odeur intolérante	2
			Modéré : doit quitter la pièce en présence d'une odeur intolérante	6
Sévère : réaction allergique en présence d'une odeur intolérante			12	
	7	Choc anaphylactique, syncope, étourdissements	Intolérable : choc anaphylactique en présence d'une odeur intolérante	20
			Aucun	
			Léger : 1 – 2 fois par an	
Modéré : 3 – 6 fois par an				
	8	Flush (crise de rougeur et de chaleur au niveau du visage)	Sévère : 7 – 12 fois par an	
			Intolérable : 13 ou plus par an	
			Aucun	0
Léger : 1 – 2 fois par jour			2	
			Modéré : 3 – 4 fois par jour	6
			Sévère : 5 – 8 fois par jour	12
			Intolérable : 9 ou plus par jour	20
Gastro Intestinal			9	Aérophagie, eructation
	De temps en temps (rarement)	2		
	Souvent	6		
	Presque tout le temps	12		
			Permanent	20
			Aucun	0
			De temps en temps (rarement)	2
			Souvent	6
	10	Nausée, vomissement	Presque tout le temps	12
			Permanent	20
			Aucun	0
			De temps en temps (rarement)	2
			Souvent	6
			Presque tout le temps	12
			Permanent	20
			Aucun	0
	11	Douleurs épigastriques	De temps en temps (rarement)	2
			Souvent	6
			Presque tout le temps	12
			Permanent	20
	12	Diarrhée	Aucun	0
			Léger : 1 – 2 fois par jour	2
			Modéré : 3 – 4 fois par jour	6
			Sévère : 5 – 8 fois par jour	12
			Intolérable : 9 ou plus par jour	20

Catégorie	No.	Handicap	Description du grade	Points
	13	Syndrome pseudo-occlusif ou symptômes gastro-intestinal	Aucun De temps en temps (rarement) Souvent Presque tout le temps Permanent	0 2 6 12 20
Rhuma Tologie	14	Douleurs osseuses	Aucun Douleur légère : de temps en temps (rarement) Douleur modérée : souvent Douleur sévère : presque tout le temps Douleur intolérable : tout le temps	0 2 6 12 20
	15	Douleurs articulaires et musculaire, crampes musculaires	Aucun Légère Modérée Sévère Intolérable	0 2 6 12 20
	16	Mobilité	Non affecté Difficultés à courir A arrêté de courir mais marche normalement A arrêté de courir et difficultés à marcher A arrêté de courir et de marcher	0 2 6 12 20
Asthénie	17	Asthénie (fatigue)	Non affecté Légère Modérée Sévère Intolérable	0 2 6 12 20
Neurologie / psychiatrie	18	Statut de performance	Non affecté Travaille mais il/elle est obligé de se reposer pendant la journée Ne travaille plus et il/elle est obligé de se reposer au moins moitié de la journée Ne travaille plus et il/elle est obligé de se reposer plus de moitié de la journée Reste au lit quasi toute la journée	0 2 6 12 20

Catégorie	No.	Handicap	Description du grade	Points
	19	Interaction sociale (irritabilité, résistance au stress)	Aucun	0
			Légères difficultés à interagir avec les autres	2
			Difficultés modérées à interagir avec les autres	6
			Difficultés sévères à interagir avec les autres	12
			Ne peut pas interagir avec les autres	20
	20	Dépression	Aucune	0
			Légère dépression	2
			Modérée dépression	6
			Sévère dépression	12
			Sévère dépression avec envie de suicide	20
	21	Perte de mémoire (difficulté à se souvenir d'un nom ou d'un mot)	Non affecté	0
			Légère	2
			Modérée	6
			Sévère	12
			Intolérable	20
	22	Migraine	Non affecté	0
			Légère	2
			Modérée	6
			Sévère	12
			Intolérable	20
Respiratoire	23	Toux	Aucun	0
			Léger : intermittent	2
			Modéré : fréquent	6
			Sévère : permanent mais pas pendant le sommeil	12
			Intolérable : permanent même pendant le sommeil	20
	24	Dyspnée, asthme, sifflement (difficulté à respirer, essoufflement)	Aucun	0
			Légère : asthme intermittent	2
			Modérée : asthme fréquent	6
			Sévère : dyspnée d'exercice	12
			Intolérable : dyspnée permanente	20
Urologie	25	Polliakiurie	Moins de 5 mictions par jour	0
			5 – 6 mictions par jour	2
			7 – 8 mictions par jour	6
			9 – 10 mictions par jour	12
			Plus de 10 mictions par jour	20

Catégorie	No.	Handicap	Description du grade	Points
	26	Douleurs	Non affecté Légère Modérée Sévère Intolérable	0 2 6 12 20
	27	Dysurie (difficulté de miction)	Non affecté Légère : plusieurs secondes avant d'uriner Modérée : plusieurs minutes avant d'uriner Sévère : de temps en temps n'arrive pas à uriner Intolérable : ne peut uriner sans l'aide d'une sonde	0 2 6 12 20
Infection	28	Folliculites	Non affecté Légère : contrôler par l'utilisation d'un antiseptique local Modérée : contrôler par antibiotiques locaux Sévère : contrôler par antibiotiques oraux Intolérable : résistant aux antibiotiques oraux	0 2 6 12 20
	29	Inflammation de l'oreille, nez/gorge	Non affectée Légère Modérée Sévère Intolérable	0 2 6 12 20
	30	Acouphènes, bourdonnements des oreilles	Jamais Entraîner par un facteur déclencheur Intermittent (moins d'une semaine) Plus d'une fois par jour Y compris, la nuit pendant le sommeil	0 2 6 12 20
	31	Gêne oculaire (yeux secs, rouges...)	Non affectée Légère : exceptionnellement avec facteur déclencheur Modérée : souvent avec facteur déclencheur Sévère : souvent sans facteur déclencheur Intolérable : résistant au traitement	0 2 6 12 20

Catégorie	No.	Handicap	Description du grade	Points
	32	Stomatite (inflammation ou hémorragie des gencives, perte de dents)	Non affectée Légère : exceptionnellement avec facteur déclencheur Modérée : souvent avec facteur déclencheur Sévère : souvent sans facteur déclencheur Intolérable: résistant au traitement	0 2 6 12 20
	33	Verrues résistantes, herpes	Non affecté Légère Modérée Sévère Intolérable	0 2 6 12 20
	34	Infections (bronchite, rhinite, conjonctivite)	Non affecté : moins de 2 fois par an 1 – 2 fois par an 3 – 4 fois par an 5 – 6 fois par an ≥ 7 fois par an	0 2 6 12 20
Hémorroïdes	35	Hémorroïdes	Non affecté Léger Modéré Sévère Intolérable	0 2 6 12 20
Libido	36	Relations sexuelles (fréquence des rapports)	Non affecté ou non applicable Légère : baisse de 25% par rapport à la normale Modérée : baisse de 50% par rapport à la normale Sévère : baisse de 75% par rapport à la normale Il/elle n'a plus de relations sexuelles	0 2 6 12 20
	37	Problèmes à avoir des rapports (érections, rapports vaginaux douloureux)	Non affecté ou non applicable Léger Modéré Sévère Impossible	0 2 6 12 20
Sudation	38	Sudation	Non affectée Légère, contrôlé par cosmétiques Modérée, contrôlé par cosmétiques Sévère, non contrôlé par cosmétiques Intolérable pour l'entourage	0 2 6 12 20

Le score à partir duquel il y a un retentissement modéré à sévère sur la qualité de vie, lié aux symptômes dus à la mastocytose n'est pas connu.

7.5. ISM-SAF (indolent systemic mastocytosis symptoms assessment form) (43)

Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) <i>Formulaire d'évaluation des symptômes de la Mastocytose Systémique Indolente</i> Les questions suivantes concernent votre mastocytose systémique. Veuillez choisir une seule réponse qui décrit le mieux vos symptômes au cours des dernières 24 heures. Veuillez répondre à toutes les questions et n'en sauter aucune. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse à aucune des questions.											
1. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires douleurs osseuses ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pas de douleurs osseuses									Pires de douleurs osseuses imaginables	
2. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires douleurs abdominales ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pas de Douleurs abdominales									Pires de douleurs abdominales imaginables	
3. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires nausées ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pas de nausées									Pires nausées imaginables	
4. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité des taches sur votre peau ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pas de taches									Pires taches imaginables	
5. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires démangeaisons ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pas de démangeaisons									Pires démangeaisons imaginables	

6. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires flushs ?	<table border="0"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Pas de flush</td> <td colspan="2">Pires flushs imaginables</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	Pas de flush									Pires flushs imaginables											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Pas de flush									Pires flushs imaginables																									
7. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires fatigues ?	<table border="0"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Pas de fatigues</td> <td colspan="2">Pires fatigues imaginables</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	Pas de fatigues									Pires fatigues imaginables											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Pas de fatigues									Pires fatigues imaginables																									
8. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires vertiges ?	<table border="0"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Pas de vertiges</td> <td colspan="2">Pires vertiges imaginables</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	Pas de vertiges									Pires vertiges imaginables											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Pas de vertiges									Pires vertiges imaginables																									
9. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires confusions mentales ?	<table border="0"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Pas de confusions mentales</td> <td colspan="2">Pires confusions mentales imaginables</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	Pas de confusions mentales									Pires confusions mentales imaginables											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Pas de confusions mentales									Pires confusions mentales imaginables																									
10. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires maux de tête ?	<table border="0"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Pas de maux de tête</td> <td colspan="2">Pires maux de tête imaginables</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	Pas de maux de tête									Pires maux de tête imaginables											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Pas de maux de tête									Pires maux de tête imaginables																									
11. Au cours des dernières 24 heures, combien de fois avez-vous eu la diarrhée ?	<p style="text-align: center;">_____</p> <p style="text-align: center;">(Le patient doit noter son chiffre)</p>																																	
	<p style="text-align: center;"><i>(Si le patient selecte « 0 » pour Q11, svp considérer le questionnaire finit</i></p>																																	
12. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la gravité de vos pires diarrhées	<table border="0"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Pas de diarrhées</td> <td colspan="2">Pires diarrhées imaginables</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	Pas de diarrhées									Pires diarrhées imaginables											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Pas de diarrhées									Pires diarrhées imaginables																									

diarrhées ?	
-------------	--

Un score ≥ 28 représente un retentissement modéré à sévère lié aux symptômes dus à la mastocytose

Annexe 8 : Indice de Karnofsky (44)

Le patient peut mener une activité normale sans prise en charge particulière	100%	Etat général normal, le patient ne présente aucun symptôme ou signe de la maladie
	90%	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, mais présente des symptômes ou signes mineurs de la maladie
	80%	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne mais avec des efforts, il présente des signes ou symptômes de la maladie
Le patient n'est pas capable de travailler mais le séjour au domicile et les soins personnels restent possibles, une assistance variable est nécessaire	70%	Le patient peut s'occuper de lui-même mais il n'est pas capable de mener une activité normale ou de travailler
	60%	Le patient nécessite une aide occasionnelle mais peut assurer la plupart de ses soins personnels
	50%	Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
	40%	Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers
Le patient n'est pas capable de s'occuper de lui-même, soins institutionnels souhaitables	30%	Le patient est sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, il n'y a pas de risque imminent de décès
	20%	Le patient, très handicapé, nécessite une hospitalisation et un traitement de soutien actif
Etat terminal	10%	Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement
	0%	Le patient est décédé

Annexe 9 : Echelle d'Hamilton pour évaluer la dépression (95)

Pour chacun des 21 items choisir la définition qui vous caractérise le mieux en cochant la case correspondant au "grade".

ITEMS	SYMPTÔMES	Grade
1. Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)	Absent	0
	Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet	1
	Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément	2
	Le sujet communique ces états affectifs non verbalement, par ex par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.	3
	Le sujet ne communique PRATIQUÉMENT que ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales	4
2. Sentiment de culpabilité	Absent	0
	S'adresser des reproches à soi-même, avoir l'impression de causer un préjudice à des gens	1
	Idees de culpabilité ou humiliation sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables	2
	La maladie actuelle est une punition, idées dérangeantes de culpabilité	3
	Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent étou à des hallucinations visuelles menaçantes	4
3. Suicide	Absent	0
	A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue	1
	Souhaite être mort ou équivalent: toute pensée de mort possible dirigée contre soi-même	2
	Idees ou geste de suicide	3
	Tentatives de suicide (coter pour toute tentative sérieuse)	4
4. Insomnie du début de la nuit	Pas de difficulté à s'endormir	0
	Difficultés éventuelles à s'endormir (par ex. mettre plus d'une demi-heure)	1
	Avoir chaque soir des difficultés à s'endormir	2
5. Insomnie du milieu de la nuit	Pas de difficulté	0
	Etre agité et troublé pendant la nuit	1
	Se réveiller pendant la nuit (sauf si c'est pour uriner)	2
6. Insomnie du matin	Pas de difficulté	0
	Se réveiller de très bonne heure le matin, mais se rendormir	1
	Incapable de se rendormir	2
7. Travail et activités	Absent	0
	Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente	1
	Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, apathie, indécision et hésitations (avoir l'impression de se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque)	2
	Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.	3
	A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.	4
8. Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)	Langage et pensée normale	0
	Léger ralentissement à l'entretien	1
	Ralentissement manifeste à l'entretien	2
	Entretien difficile	3
	Stupeur	4
9. Agitation	Aucune	0
	Crispation, secousses musculaires	1
	Jouer avec ses mains, ses cheveux, etc...	2
	Bouger, ne peut rester assis tranquille	3
	Se tortiller les mains, se ronger les ongles, s'arracher ses cheveux, se mordre les lèvres.	4
10. Anxiété psychique	Aucun trouble	0
	Tension subjective et irritabilité	1
	Se faire du souci à propos de problèmes mineurs	2
	Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage	3
	Peurs exprimées sans qu'on pose de question	4
11. Anxiété somatique: Concomitants physiques de l'anxiété tels que: gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations), cardiovasculaires (palpitations, céphalées), respiratoires (hyperventilation, soupirs), pollakiurie, transpiration.	Absente	0
	Discrète	1
	Moyenne	2
	Grave	3
	Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle	4
12. Symptômes somatiques gastro-intestinaux	Aucun	0
	Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale	1
	A des difficultés à manger en l'absence d'incitations u personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux	2
13. Symptômes somatiques généraux	Aucun	0
	Lourdeur dans les membres, dans le dos et la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.	1
	Coter cet item au cas où n'importe quel symptôme est not.	2
14. Symptômes génitaux: symptômes tels que: perte de libido, troubles menstruels	Absents	0
	Légers	1
	Graves	2
15. Hypochondrie	Absente	0
	Attention concentrée sur son propre corps	1
	Préoccupations sur sa santé	2
	Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc...	3
	Idees délirantes hypochondriaques	4
16A. Perte de poids d'après les dires du malade (ne pas cocher cet item si vous cochez le suivant)	Pas de perte de poids	0
	perle de poids probable liée à la maladie actuelle	1
	Perte de poids certaine, selon ce que dit le sujet	2

16B. Perte de poids objective, appréciée par des pesées hebdomadaires (ne pas cocher cet item si vous cochez le précédent)	Moins de 500 g de perte de poids par semaine	0
	Plus de 500 g de perte de poids par semaine	1
	Plus de 1000 g de perte de poids par semaine	2
17. Prise de conscience	Reconnait qu'il est déprimé et malade	0
	Reconnait qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.	1
	Nie qu'il est malade	2
18. Variations dans la journée. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. Quand il y a variation diurne, indiquer la sévérité de la VARIATION. Indiquer "aucune" s'il n'y a pas de variation	Aucune	0
	Légère	1
	importante	2
19. Dépersonnalisation et déréalisation (par ex. sentiment que le monde n'est pas réel, idées de négation)	Aucune	0
	Légère	1
	Moyenne	2
	Grave	3
	Entrainant une incapacité fonctionnelle	4
20. Symptômes délirants (persécutifs)	Aucun	0
	Soupçonneux	1
	Idées de référence	2
	Idées délirantes de référence et de persécution	3
	Absents	0
21. Symptômes obsessionnels et compulsifs	Légers	1
	Graves	2

Annexe 10 : Autres diagnostics différentiels devant des symptômes de type activation mastocytaire**Pathologies mastocytaires avancées**

Mastocytose systémique agressive

Leucémie à mastocytes

Mastocytose systémique associée à une hémopathie non mastocytaire

Pathologies endocriniennes

Tumeurs surrenaliennes

Vipome

Gastrinome

Syndrome carcinoïde

Diabète

Carcinome médullaire de la thyroïde

Déficits en œstrogène ou en testostérone

Pathologies gastro-intestinales

Ulcère peptique

Infection à *Helicobacter pylori*

Colite ulcéreuse

Lithiases vésiculaires

Parasitoses digestives

Maladie cœliaque

Allergie

Anaphylaxie idiopathique

Pathologies cardiovasculaires

Cardiopathie, sténose aortique

Hypertension artérielle

Vascularites

Pathologies tumorales

Lymphome non hodgkinien

Myélome multiple

Histiocytose

Tumeurs osseuses/métastases

Syndrome hyperéosinophilique

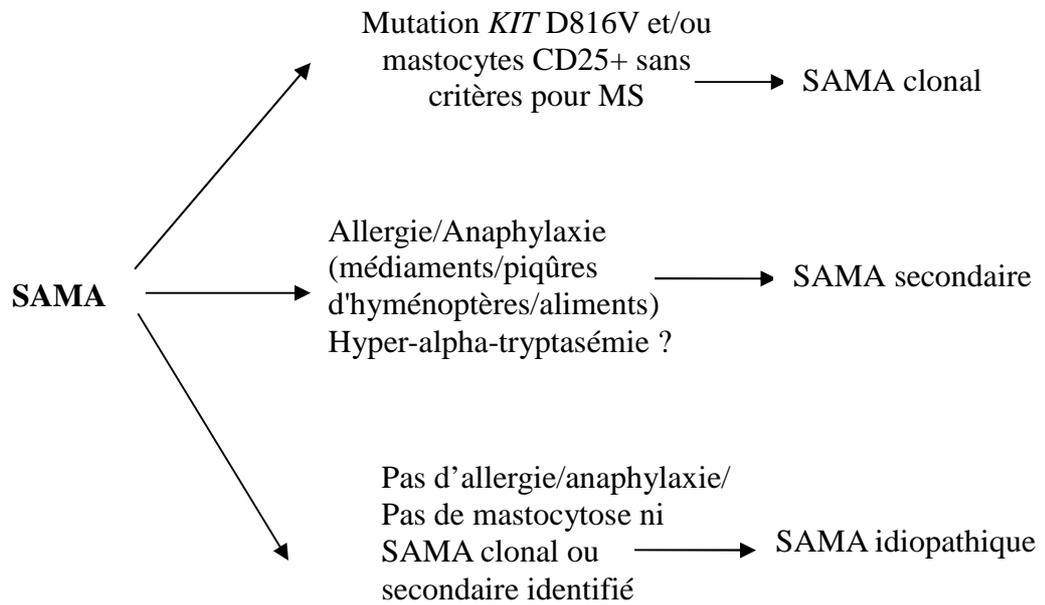
Annexe 11 : Critères diagnostiques et classification du syndrome d'activation mastocytaire

Il y a 4 organes définis comme possiblement atteints par des symptômes d'activation mastocytaire (peau, système digestif, respiratoire, cardiovasculaire) afin de s'interroger s'il y a ou non une pathologie mastocytaire (17). Les critères thérapeutiques et biologiques définissaient par Valent *et al*, sont les critères les plus utilisés dans la littérature spécialisée (96).

Organe atteint	Symtômes/Manifestation
Peau	Prurit
	Flush
	Urticaire/ angioœdème
Tube digestif	Douleurs abdominales
	Diarhées
Appareil respiratoire et muqueuses	Congestion nasale/Rhinorée
	Eternuement
	Oedème laryngé
	Sifflement respiratoire
Cardiovasculaire	Bronchoconstriction
	Malaise
	Pré-syncope,colapsus
	Hypotension, tachicardie

Comme on peut le remarquer, le syndrome d'activation mastocytaire idiopathique est à la frontière avec l'hyper alpha-tryptasémie et le syndrome d'activation mastocytaire monoclonal est à la frontière avec l'accumulation mastocytaire médullaire de signification clinique avec symptômes d'activation mastocytaire.

Classification du syndrome d'activation mastocytaire (17)



Annexe 12 : Critères diagnostiques de l'hyper alpha-tryptasémie héréditaire

Une duplication ou amplification constitutionnelle du gène codant pour l'alpha-tryptase, *TPSAB1*, aboutissant à des copies supplémentaires ont récemment été identifiées dans la population générale. Chez les patients avec mastocytose, la prévalence de cette anomalie génétique est de 17% et associée à une plus grande prévalence de l'anaphylaxie (97). Cette analyse moléculaire se met en place au CEREMAST en France.

Annexe 13 : Score REMA évaluant le risque de pathologie mastocytaire monoclonale chez un patient avec une anaphylaxie sans allèrge identifié (45)

Item		Score
Sexe	Masculin	+1
	Féminin	-1
Taux de tryptase	<15	-1
	15-25	0
	> 25	+2
Symptômes cutanés	Présents	-2
	Absents	+1
Présyncope/Syncope	Présent	+3
	Absents	0

Si score ≥ 2 : risque important d'avoir une pathologie mastocytaire monoclonale

Annexe 14 : Le score Karolinska ou REMA modifié évaluant le risque de pathologie mastocytaire monoclonale chez un patient avec une anaphylaxie sans allergène identifié (46)

Item		Score
Sexe	Masculin	+1
	Féminin	-1
Taux de tryptase sérique	< 11,4 ng/mL	-1
	11,4 ng/mL-20 ng/mL	0
	>20 ng/mL	+2
Symptômes cutanés	Présents	-2
	Absents	+1
Présyncope/syncope	Présent	+3
	Absent	0

Si score ≥ 2 : risque important d'avoir une pathologie mastocytaire monoclonale

Annexe 15 : Le score NICAS évaluant le risque de pathologie mastocytaire monoclonale chez un patient avec une anaphylaxie sans allergène identifié (47)

Item		Score
Sexe	Masculin	+1
	Féminin	-1
Tryptase sérique	< 11,4ng/mL	-1
	> 11,4ng/mL	+1
Symptômes	Urticaire	+1
	Flush	-1
	Absence d'angioœdème	+1
	Syncope	+3
Allèle <i>KIT</i> D816V	Positive	+3
	Négative	-1

Si score ≥ 2 : Risque important d'avoir une pathologie mastocytaire monoclonale

Annexe 16 : Diagnostic différentiel des mastocytoses cutanées

Type de mastocytose cutanée	Divers diagnostics différentiels (liste non-exhaustive)
Mastocytose maculo-papuleuse pigmentaire (Urticaire pigmentaire)	<p>Lésions possiblement associées à un dermographisme +/- prurit associé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Folliculites du tronc ou des cuisses avec des lésions pigmentaires résiduelles post-inflammatoires - Lichen plan pigmentogène - Amylose - Syringomes - Lentigos actiniques - Plasmocytome cutané <p>Toute lésion pigmentée associée à une atteinte épidermique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kératoses séborrhéiques - Porokératoses
Mastocytose maculo-papuleuse érythémateuse	<p>Lésions possiblement associées à un dermographisme +/- un prurit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lichen plan - Syringomes
Mastocytome (exceptionnel chez l'adulte)	Xanthogranulome juvénile/ histiocytose cutanée
Mastocytose cutanée diffuse (exceptionnel chez l'adulte)	Toute cause d'érythrodermie, parfois sclérodermiforme sans signes d'atteinte épidermique

Annexe 17 : Critères B (Bordeline Benign) du diagnostic de la MS smoldering (10)

B-findings	Manifestation Clinique
1. Masse mastocytaire importante	A la BOM > 30% des cellules sont des mastocytes groupés ou non en agrégats et le taux de tryptase sérique est > 200 µg/L
2. Dysplasie médullaire	Signes de dysplasie des autres lignées hématopoïétiques mais sans arguments diagnostiques pour une autre hémopathie maligne (NFS normale)
3. Organomégalie	Hépatosplénomégalie sans anomalie d'organe et/ou adénopathies

Deux critères B sont nécessaires pour porter le diagnostic de mastocytose bordeline (smoldering)

Annexe 18 : Critères C (Consider Cytoreduction) du diagnostic de la MS agressive (51)

C-findings	Manifestation Clinique
1. Anomalie de la moëlle due à l'infiltrat mastocytaire	≥ 1 cytopénie(s) définie(s) par PNN <1.0 × 10 ⁹ /L, Hémoglobine <10 g/dL et/ou plaquettes <100 × 10 ⁹ /L
2. Hépatomégalie avec altération de la fonction d'organe	Ascite et/ou HTP
3. Atteinte osseuse	Lésion ostéolytique avec ou sans fracture pathologique
4. Splénomégalie	Hypersplénisme, cytopénies
5. Malabsorption avec perte de poids	Infiltrat mastocytaire gastro-intestinal

HTP = hypertension portale

Un seul critère C est nécessaire pour porter le diagnostic de MS agressive, donc une forme de mastocytose avancée

Annexe 19 : Critères diagnostiques de la leucémie à mastocytes (52)

Les mastocytes atypiques représentent au moins 20% de toutes les cellules nucléées **sur les frottis de moelle osseuse (myélogramme)**

Selon la présence de mastocytes circulants > 10% ou non on parle de la leucémie à mastocyte leucémique ou aleucémique

Annexe 20 : Examens nécessaires à la mise en place des traitements de fond de la mastocytose systémique indolente avec handicap et au suivi des traitements

Traitements	Omalizumab	Interféron-alpha	Cladribine (2-CdA)	Inhibiteurs de tyrosine kinase	Biphosphonate ou autre traitement à visée osseuse
Bilan pré-thérapeutique	- NFS, plaquettes - Tryptase sérique - IgE totales - Calcémie - DMO	- NFS, plaquettes - Tryptase sérique - Bilan hépatique complet * - bilan lipidique complet - TSH - βHCG - calcémie, - Echographie cardiaque initiale et puis tous les 6 mois - DMO - Prévenir un syndrome dépressif et évaluation psychiatrique si besoin	- NFS, plaquettes -tryptase sérique - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - βHCG - ALAT, ASAT - calcémie - Eliminer cancer sous-jacent (selon contexte : PSA, mammographie, frottis cervico-vaginaux, radiographie de thorax, etc.) - DMO - Vérifications vaccinales	- NFS, plaquettes - Tryptase sérique - Bilan hépatique complet - βHCG - calcémie - ECG - DMO	- NFS - calcémie - TSH - PAL osseuses - DMO - Panoramique dentaire -consultation stomatologie/odontologie pour traitement locaux des foyers infectieux

DMO : ostéodensitométrie ; NFS : hémogramme ; TA : tension artérielle ; * Bilan hépatique complet = ASAT, ALAT, γ GT, Phosphatases alcalines, bilirubine

Annexe 21 : Précautions lors de la mise en route des traitements de fond pour la mastocytose

Interféron

Chez les patients traités par *interféron-alpha* il faut faire attention au risque accru de dépression.

Cladribine

Chez les patients traités par cladribine il y a une contre-indication formelle des vaccins vivants (BCG, polio buccal, rougeole, rubéole, oreillons, fièvre jaune, encéphalite japonaise) et ceci pendant au moins 18 mois après l'arrêt du traitement.

L'introduction de *cotrimoxazole* et *valacyclovir* est systématique recommandée dès l'introduction de la cladribine

Attention aux lymphopénies et neutropénies qui augment le risque d'infections parfois opportunistes sous *cladribine*.

Il ne faut pas dépasser les 6 cycles du traitement ; en cas de besoin validation en RCP national.

Inhibiteurs de tyrosine kinase

Prenant en compte le risque de réactions avec l'exposition extempestive au soleil de plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (98, 99, 100), il semble prudent de recommander la protection solaire externe à tout patient sous ce type de traitement.

Concernant la *midostaurine* une attention particulière doit être portée sur le risque hépatopatie et ouvrir les capsules 1 heure avant afin de diminuer les risques des effets indésirables digestifs.

Concernant l'*avapritinib* une attention particulière doit être portée chez les patients avec le taux des plaquettes bas en raison du passage de la barrière hémato-encéphalique et donc un risque d'hémorragie cérébrale. Cependant cela n'est pas un risque pour les patients atteints de formes de mastocytoses traitées dans ce PNDS (mastocytoses dites non-avancées).

Pour le *masitinib* et le Blu-263 nous n'avons pas assez des informations et de recul pour identifier de point d'attention particulier.

Annexe 22 : Examens nécessaires au suivi des traitements de fond de la mastocytose systémique avec handicap

	Omalizumab	Interféron-alpha	Cladribine	Inhibiteurs de tyrosine kynase	Biphosphonates
Suivi du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - NFS, plaquettes - IgE totales - tryptase sérique tous les 6 mois - calcium sérique tous les 6 mois - DMO tous les 24 à 36 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS, plaquettes 1 fois par mois puis tous les 3 mois pendant 3 mois et puis tous les 3 mois pendant la période du traitement - bilan hépatique et bilan lipidique tous les mois pdt 4 mois et puis tous les 3 mois pdt toute la période du traitement - TSH tous les 3 mois pdt 6 mois et puis tous les 6 mois pdt la période du traitement - Tryptase sérique tous les 6 mois - Echo-graphie cardiaque tous 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS, plaquettes 1 fois/semaine au premier cycle puis selon tolérance hématologique 3 fois par cycle (J10, J30 et J45) pendant 4 cycles (6 semaines entre chaque cycle) - bilan hépatique et rénal tous les 6 mois pdt 6 mois et puis espacer - tryptase sérique tous les 6 mois - calcium sérique tous les 6 mois - DMO tous les 24 à 36 mois Photoprotection externe 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS, plaquettes, bilan hépatique, 1 fois par semaine le premier mois puis 1 fois par mois pdt 3 mois et puis tous les 3 mois pdt la période du traitement - tryptase sérique tous les 3 mois - calcium sérique tous les 6 mois - DMO tous les 12 à 24 mois - Photoprotection externe 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS, plaquettes - calcium sérique - DMO tous les 24 à 36 mois

		les 12 mois - DMO tous les 24 à 36 mois			
--	--	---	--	--	--

NFS : hémogramme ; TA : tension artérielle ; * Bilan hépatique complet
= ASAT, ALAT, γ GT, Phosphatases alcalines, bilirubine

Annexe 23 : Questionnaire d'évaluation de l'apport alimentaire du calcium journalier

COMMENT REMPLIR LE QUESTIONNAIRE ?

Seuls les aliments riches en calcium les plus couramment consommés figurent dans ce questionnaire.

Ce sont le lait, les fromages, les yaourts et les plats ou desserts à base de fromage ou de lait.

- 1 Essayez de faire une réponse « en général », en vous basant sur votre alimentation moyenne.
- 2 Pour chaque aliment proposé, 5 réponses sont possibles, mais une seule doit être entourée :

Pour ceux
que vous mangez
au moins une fois
par jour,
entourez les cases
gris-bleu

Pour ceux que vous
mangez moins souvent,
mais au moins une fois
par semaine,
entourez les cases
rouges

- 3 N'entourez rien pour les aliments que vous mangez peu souvent, c'est-à-dire moins d'une fois par semaine.
- 4 Pour connaître votre score, faites le total des points obtenus par colonne puis le total des colonnes.

Âge : Sexe : masculin féminin

	Vous en mangez tous les jours		Vous en mangez de temps en temps		
	2 à 3 fois par jour	1 fois par jour	5 à 6 fois par semaine	3 à 4 fois par semaine	1 à 2 fois par semaine
Lait (200ml) : un bol ou un grand verre	8	4	3	2	1
Sandwich au fromage ou quiche ou croque-monsieur ou soufflé au fromage ou plat au gratin	9	4	3	2	1
Fromage (1 part)	8	4	3	2	1
1 Yaourt	6	3	2	1	0
Fromage blanc (1 part)	4	2	1	0	0
Fan ou riz au lait ou gâteau de semoule ou glace ou crème dessert	7	3	2	1	0
TOTAL de POINTS par COLONNE	+	+	+	+	
	TOTAL des COLONNES =				<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>

POUR COUVRIR VOS BESOINS EN CALCIUM IL VOUS FAUT AU MOINS :

VOUS ÊTES :	POINTS
Un(e) adolescent(e) (10 à 18 ans) :	15 points
Une femme enceinte :	12 points
Un(e) adulte :	10 points
Une femme ménopausée :	15 points
Un homme de plus de 65 ans :	15 points

Attention,

si vous êtes dans les groupes à risque : essentiellement adolescentes et femmes ménopausées, vous pouvez manquer sérieusement de calcium si votre score est inférieur à 10 points.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien : ils vous aideront à y remédier.



Référence :
Estimation des apports calciques. Validation d'un questionnaire.
Revue du praticien Médecine générale 2005; 19: 972-75

MFR - documenta Bon CERIN Siren 381 207 018 05114 020642

Annexe 24 : Modalités pratiques de substitution en cas d'insuffisance, de déficit ou de carence en vitamine D (73)

Chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose

Dans l'attente de la possibilité d'administration journalière, on continue une administration espacée en privilégiant les doses les moins fortes et un espacement plus court (l'avantage est probablement une meilleure observance/adhérence par rapport à une administration journalière)

- Dans un 1^{er} temps, prescrire une **dose de « recharge »** :

50 000 UI de vitamine **D3** par **semaine** pendant **8 semaines** chez les patient(e)s qui ont une **25OHD < 20 ng/mL**

50 000 UI de vitamine **D3** par **semaine** pendant **4 semaines** chez les patient(e)s qui ont une **25OHD** entre **20 et 30 ng/mL**

- Après cette phase de **recharge**, prescrire un « **traitement d'entretien** » :

50 000 UI par **mois** de vitamine **D3**

- Après **3 à 6 mois** sous ce « **traitement d'entretien** », redoser la **25OHD** :

Si la **25OHD** est toujours **< 30 ng/mL**, on peut :

- ou réduire l'intervalle entre les prises (par ex : **50 000 UI** toutes les **2 semaines**)
- ou augmenter la posologie (par ex : **80 000** ou **100 000 UI** par **mois**)

Si la **25OHD** est **> 60 ng/mL** (situation exceptionnelle) :

- la seule solution est contradictoire avec les recommandations précédentes
- Il faut espacer davantage les prises (par ex : **50 000 UI** tous les **2 mois**) en attendant une éventuelle disponibilité de formes moins dosées.

Annexe 25 : Classification internationale de l'anaphylaxie (84)

Les réactions sur 1 ou 2 organes sont considérés comme réaction locale et donc pas d'anaphylaxie

Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptômes dus à l'altération des voies respiratoires basses	Symptômes dus à l'altération des voies respiratoires basses	Symptômes dus à l'altération des voies respiratoires hautes ou basses
Bronchospasme léger : toux, wheezing, respiration courte qui répond au traitement symptomatique et/ou	Bronchospasme sévère : toux, wheezing, respiration courte qui ne répond pas au traitement symptomatique	Insuffisance respiratoire
Symptômes Gastro-intestinaux	Symptômes dues à altération des voies respiratoires hautes	Symptômes cardio-vasculaires
Crampes abdominales +/- diarrhées, vomissements	Œdème laryngé avec stridor	Hypotension/collapsus
	+/- Crampes utérines	+ Perte de connaissance (pas de malaise vagale)

Annexe 26 : Coordonnées des centres de référence et compétence des mastocytoses

Reseau national des mastocytoses

Ce réseau est constitué d'un centre coordinateur, de 2 centres constitutifs et de 17 centres de compétence :

1) Centre coordinateur : AP-HP, Hôpital Necker, Paris

Adresse 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Pr. Olivier Hermine - Chef de Service Hématologie adultes (mail : olivier.hermine@aphp.fr)

Secrétariat : Tel 01 44 49 53 32, Fax 01 44 49 53 40

Assistante de coordination/Gestionnaire CEREMAST: Mme Anne-Florence Collange : Tel 01 42 75 43 50 (25700)

Dr. Julien Rossignol, hématologiste (mail : julien.rossignol@aphp.fr)

Dr. Laurent Frenzel, hématologiste (mail : laurent.frenzel@aphp.fr)

Ce centre collabore avec tous les centres du réseau. Il collabore aussi avec le réseau européen des mastocytoses ECNM.

2) Deux centres constitutifs : Paris, Pitié-Salpêtrière et Toulouse

2.1.) Unité fonctionnelle de dermatologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

DMU3ID, 47-83 bd de l'Hôpital 75013, Paris

Dr Stéphane Barete, médecin coordinateur du centre de référence

(stephane.barete@aphp.fr)

Dr Naëda Haddad, Assistante spécialiste

Référent biologique : Pr. Michel Arock, Biologiste médical du centre de référence et membre constitutif du réseau européen des mastocytoses ECNM (michel.arock@aphp.fr)

Attaché de recherche clinique coordinateur : Mme Tinhinane SID

Secrétariat CMRM: Mme Ducelier Michèle au 0142161051

Ce centre collabore avec les centres CRMR de Necker, CRMR Toulouse et centres de compétences tels les CHU de Marseille, CHU de Nîmes, CHU de Montpellier, CHU de Lille, CHU de Caen. Il collabore aussi avec le réseau européen des mastocytoses ECNM.

2.2.) Service de Dermatologie, CHU de Toulouse 24 Chemin de Pourville, 31059 Toulouse

Dr C Livideanu, médecin coordinateur du centre de référence (livideanu.c@chu-toulouse.fr)

Dr M Severino-Freire, médecin du centre de référence (severino-freiere.m@chu-toulouse.fr)

Dr I Dreyfus, pharmacienne clinicienne du centre de référence (dreyfus.i@chu-toulouse.fr)

Psychologue : S Cauet (cauet.s@chu-toulouse.fr)

Diététicienne : C Abeilhe (abeilhe.c@chu-toulouse.fr)

Infirmière spécialisée en hypnose : AM Tranier (tranier.am@chu-toulouse.fr)

Attaché de recherche clinique coordinateur : M Negretto (negretto.m@chu-toulouse.fr)

Attaché de recherche clinique : H Yachia Cherif (yachia-cherif.h@chu-toulouse.fr)

Sécrétariat : 05 67 77 81 35

Ce centre collabore avec les centres de compétence du Sud de la France : CHU de Marseille, CHU de Nimes, CHU de Montpellier, CHU de Limoges, les centres CRMR de Necker et CRMR de Pitié-Salpêtrière mais également avec des autres centres de compétences. Il collabore aussi avec le réseau européen des mastocytoses ECNM.

3) Centres de compétence

3.1.) **CHU d'Amiens**, Service d'Hématologie, Dr Clément Gourguechon (gourguechon.clement@chu-amiens.fr)

3.2.) **CHU d'Angers**, Service de Médecine interne, Dr Christian Lavigne (ChLavigne@chu-angers.fr)

3.3.) **CHU de Besançon**, Service de Dermatologie, Dr Fabien Pelletier (fabien.pelletier@univ-fcomte.fr)

3.4.) **CHU de Caen**, Service d'hématologie, Pr Ghandi Damaj (damaj-gl@chu-caen.fr) et Service de Médecine Interne, Dr Yann Olivier (ollivier-y@chu-caen.fr)

3.5.) **CHU de Clermont Ferrand**, Service d'Hématologie, Pr Olivier Tournilhac (otournilhac@chu-clermontferrand.fr)

3.6.) **CHU de Grenoble**, Service de Médecine interne, Pr Laurence Bouillet (LBouillet@chu-grenoble.fr)

-
- 3.7.) **CHU de Lille**, Service de Médecine interne, Pr David Launay (David.Launay@chru-Lille.fr)
- 3.8.) **CHU de Limoges**, Service d'Hématologie, Dr Marie-Pierre Gourin (Marie-Pierre.Gourin@chu-limoges.fr)
- 3.9.) **CHU de Lyon**, Service de Médecine Interne, Dr Stéphane Durupt (stephane.durupt@chu-lyon.fr)
- 3.10.) **CHU Timone, Marseille**, Service de Dermatologie, Pr Caroline Gaudy-Marqueste (Caroline.Gaudy@ap-hm.fr) et Service de Médecine Interne, Pr Jean-Marc Durand (Jean-Marc.Durand@ap-hm.fr)
- 3.11.) **CHU de Nantes**, Service de Médecine Interne, Pr Mohamed Hamidou (mohamed.hamidou@chu-nantes.fr) et Dr Antoine Neel (antoine.neel@chu-nantes.fr)
- 3.12.) **CHU de Nîmes**, Service de Médecine Interne, Pr Denis Vincent (denis.Vincent@chu-nimes.fr)
- 3.13.) **CHU de Poitiers**, Service de Dermatologie, Dr Ewa Wierzbicka-Hainaut, (ewa.hainaut@chu-poitiers.fr)
- 3.14.) **CHU de Rennes**, Service de Médecine Interne, Dr Edwige Le Mouel (Edwige.Le.Mouel@chu-rennes.fr)
- 3.15.) **CHU de Réunion Sud - Saint Pierre**, Service d'Hématologie, Dr Quentin Cabrera (quentin.cabrera@chu-reunion.fr)
- 3.16.) **CHU de Strasbourg**, Service de Rhumatologie, Dr Rose-Marie Javier (rose-marie.javier@chru-strasbourg.fr)
- 3.17.) **CHU de Tours**, UT Immunologie & Allergologie, Dr Cyrille Hoarau (hoarau_c@med.univ-tours.fr)

Annexe 27 : Coordonnées des associations de patients

AFIRMM : Association Française pour les Initiatives de Recherche
sur le Mastocyte et les Mastocytoses

3 Avenue George V – 75008 PARIS – 01 47 20 00 14

Mme Julie AGOPIAN mail : julie.agopian@afirmm.com

ASSOMAST : Association Française des patients atteints de
mastocytoses et du syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)

53 avenue des Ternes – 75017 PARIS

Assomast.fr@gmail.com

Participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Cristina Livideanu, Centre de référence constitutif des mastocytoses Toulouse (Service de Dermatologie, CHU de Toulouse)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de pilotage ; Groupe rédactionnel

Pr Michel Arock, Biologiste Médical, CRMR Pitié-Salpêtrière Paris ;
Dr Stéphane Barette, dermatologue, CRMR Pitié-Salpêtrière Paris ; Pr
Ghandi Damaj, hématologue CCMR Caen ; Pr Olivier Hermine,
hématologue, CRMR Necker Paris ; Dr Cristina Livideanu,
dermatologue, CRMR Toulouse ; Dr Julien Rossignol, CRMR Necker
hématologue, Paris.

Groupe de cotation ; Groupe de lecture

Pr Karine Briot, rhumatologue Cochin, Paris ; Dr Quentin Cabrera,
hématologue, Réunion ; Dr Yannick Degboé, rhumatologue,
Toulouse ; Dr Laurent Frenzel, hématologue Necker, Paris ; Pr
Caroline Gaudy, dermatologue Marseille ; Dr Clément Gourguechon,
hématologue, Amiens ; Pr Laurent Guilleminault, allergologue,
Toulouse ; Pr Mohamed Hamidou, interniste, Nantes ; Dr Cyrille
Hoarau, allergologue, Tours ; Dr Rose-Marie Javier, rhumatologue,
Strasbourg, Pr David Launay, interniste, Lille ; Dr Edwige Le Moel,
interniste, Rennes, Dr Claire Mailhol, allergologue, Toulouse ; Pr
Carle Paul, dermatologue, Toulouse ; Pr Angèle Soria, dermato-
allergologue, Hôpital Tenon, Paris ; Dr Ewa Wierzbicka Hainaut,
dermatologue, Poitiers.

Figure 1 : Mastocytose cutanée de type urticaire pigmentaire



Figure 2 : Signe de Darier positif chez un patient atteint de mastocytose cutanée



Figure 3 : Mastocytose cutanée de type télangiectasique



Figure 4 : Mastocytose cutanée érythémato-violacée



Figure 5 : Derpographe cutané



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr