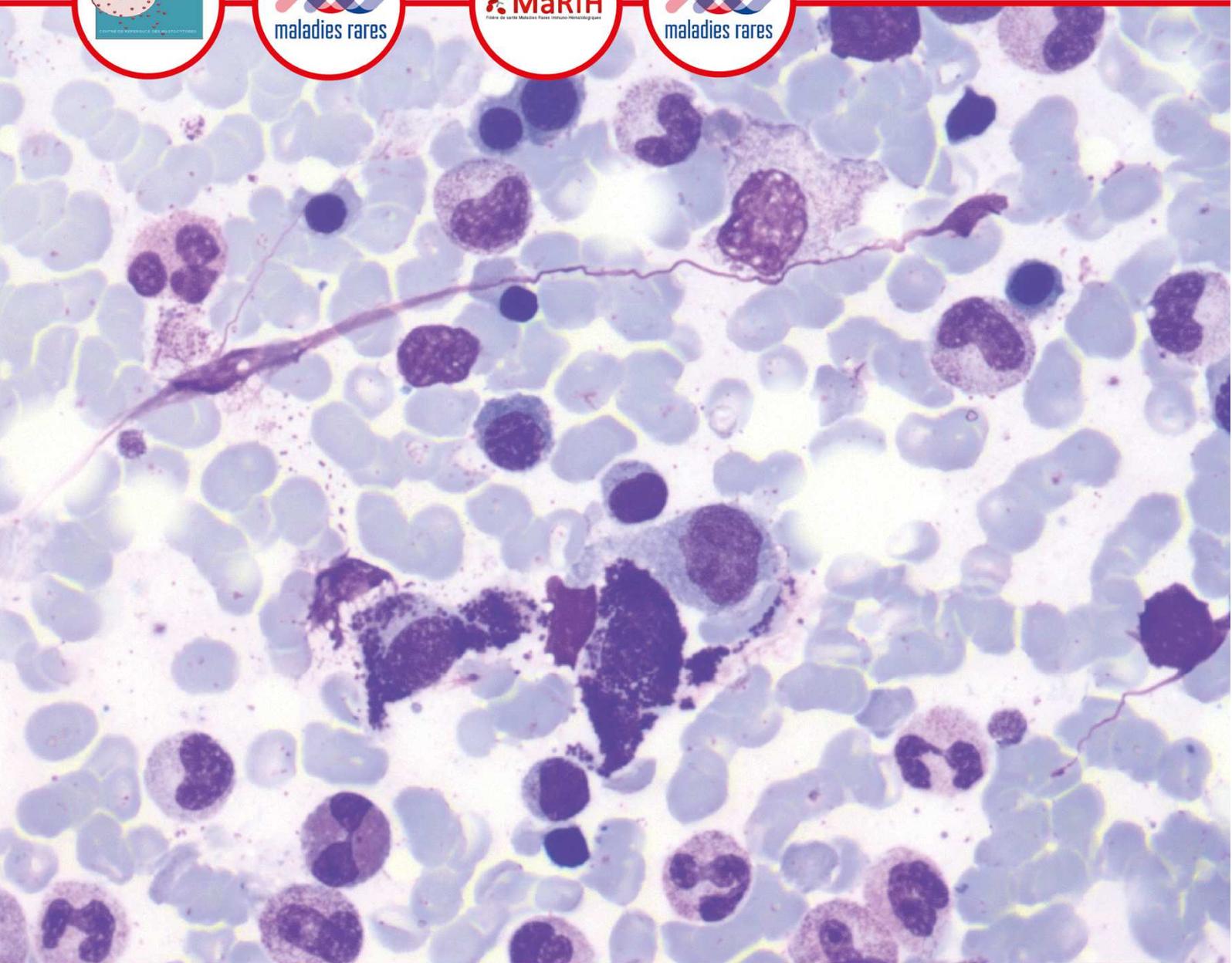


# MASTOCYTOSES NON-AVANCÉES CHEZ L'ADULTE

**PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS  
SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT**

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 du médecin traitant.....	3
1. Les mastocytoses : données générales.....	3
2. Prise en charge de la mastocytose.....	5
2.1 Précautions générales.....	5
2.2 Traitements symptomatiques.....	6
3. Informations utiles.....	6
3.1 Coordonnées des centres de référence et compétence des mastocytoses.....	7
3.2 Coordonnées des associations de patients.....	10

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, ...). Ce sont des maladies rares, initialement intégrées parmi les syndromes myéloprolifératifs. Plus récemment les mastocytoses ont été individualisées de ces derniers. 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. Les mastocytoses concernent l'enfant et l'adulte, chez qui les évolutions respectives sont 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.

Chez l'adulte, la maladie est le plus souvent systémique, bien que des formes cutanées pures puissent être observées. 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), 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. Elle se définit chez un patient ayant eu un bilan complet de MS, par l'absence de tous les critères diagnostiques réunis 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
- (3) Patients avec signes spécifiques liés à l'accumulation des mastocytes pathologiques dans au moins un organe : signes cutanés, hépatosplénomégalie/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 avec un signe de Darier positif correspondant à un tableau d'urticaire dite pigmentaire;
- 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);
- Lésions cutanées érythémato-violacées plus ou moins diffuses avec la présence du signe de Darier ;
- Présence de symptômes d'activation mastocytaire intéressant au moins deux organes (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,;
- 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)

## **1. 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 dans la version longue du PNDS.

### **2.1. 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 après 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.

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.

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.

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/](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](https://www.orphanet/data/patho/Emg/Int/fr/Mastocytoses_FR_fr_EMG_ORPHA98292.pdf)).

## 2.2. 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.

Les anti-histaminiques anti-H1 (pas d'AMM) de 2<sup>ème</sup> génération (*levocétirizine*,

*desloratadine...*) parfois associés aux anti-H2 (pas d'AMM) selon disponibilité (*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<sup>ème</sup> 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 (*montélukast*) (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.

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.

### **3 Coordonnées des centres de référence et compétence des mastocytoses**

#### **3.1 Réseau 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](mailto: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, hématologue (mail : [julien.rossignol@aphp.fr](mailto:julien.rossignol@aphp.fr))

Dr. Laurent Frenzel, hématologue (mail : [laurent.frenzel@aphp.fr](mailto: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

(mail : [stephane.barete@aphp.fr](mailto:stephane.barete@aphp.fr))

Dr Naëda Haddad, Assistante spécialiste

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

Attaché de recherche clinique coordinateur : Mme Tinhinane SID

Secrétariat CRMR: 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](mailto:livideanu.c@chu-toulouse.fr))

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

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

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

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

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

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

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

Secrétariat : 05 67 77 81 35

Ce centre collabore avec les centres de compétence du Sud de la France : CHU de Marseille, CHU de Nîmes, 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](mailto:gourguechon.clement@chu-amiens.fr))

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

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

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

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

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

3.7.) CHU de Lille, Service de Médecine interne, Pr David Launay ([David.Launay@chru-Lille.fr](mailto:David.Launay@chru-Lille.fr))

3.8.) CHU de Limoges, Service d'Hématologie, Dr Marie-Pierre Gourin ([Marie-Pierre.Gourin@chu-limoges.fr](mailto:Marie-Pierre.Gourin@chu-limoges.fr))

3.9.) CHU de Lyon, Service de Médecine Interne, Dr Stéphane Durupt ([stephane.durupt@chu-lyon.fr](mailto:stephane.durupt@chu-lyon.fr))

3.10.) CHU Timone, Marseille, Service de Dermatologie, Pr Caroline Gaudy-Marqueste ([Caroline.Gaudy@ap-hm.fr](mailto:Caroline.Gaudy@ap-hm.fr)) et Service de Médecine Interne, Pr Jean-Marc Durand ([Jean-Marc.Durand@ap-hm.fr](mailto:Jean-Marc.Durand@ap-hm.fr))

3.11.) CHU de Nantes, Service de Médecine Interne, Pr Mohamed Hamidou ([mohamed.hamidou@chu-nantes.fr](mailto:mohamed.hamidou@chu-nantes.fr)) et Dr Antoine Neel ([antoine.neel@chu-nantes.fr](mailto:antoine.neel@chu-nantes.fr))

3.12.) CHU de Nîmes, Service de Médecine Interne, Pr Denis Vincent ([denis.Vincent@chu-nimes.fr](mailto:denis.Vincent@chu-nimes.fr))

3.13.) CHU de Poitiers, Service de Dermatologie, Dr Ewa Wierzbicka-Hainaut, ([ewa.hainaut@chu-poitiers.fr](mailto:ewa.hainaut@chu-poitiers.fr))

3.14.) CHU de Rennes, Service de Médecine Interne, Dr Edwige Le Mouel ([Edwige.Le.Mouel@chu-rennes.fr](mailto: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](mailto:quentin.cabrera@chu-reunion.fr))

3.16.) CHU de Strasbourg, Service de Rhumatologie, Dr Rose-Marie Javier ([rose-marie.javier@chru-strasbourg.fr](mailto:rose-marie.javier@chru-strasbourg.fr))

3.17.) CHU de Tours, UT Immunologie & Allergologie, Dr Cyrille Hoarau ([hoarau\\_c@med.univ-tours.fr](mailto:hoarau_c@med.univ-tours.fr))

## 3.2 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](mailto: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](mailto:Assomast.fr@gmail.com)

[Assomast.fr@gmail.com](mailto:Assomast.fr@gmail.com)

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)