

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Mastocytoses avancées chez l'adulte**

Argumentaire

Centres de référence des mastocytoses (CEREMAST)

Date 09/02/2025

Cet argumentaire a été coordonné par le centre de référence des mastocytoses
Necker-APHP-Paris.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS mastocytoses avancées chez l'adulte.
Le PNDS est
téléchargeable sur la page du centre de référence CEREMAST :
<https://maladiesrares-necker.aphp.fr/ceremast/> et sur le site internet de la filière
MADIR : <https://www.federfrance.org/madira/>

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	5
Argumentaire	7
Stratégie de recherche bibliographique	7
1.1 Thème et objectifs du PNDS	7
1.2 Stratégie de recherche	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélections des articles	19
Annexe 2. Liste des participants	21
Annexe 3. Références bibliographiques	23

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
OMS	Organisation mondiale de la santé
ICC	International consensus classification
CEREMAST	Centre de référence des mastocytoses
MARIH	Filière maladies rares en immunohématologie
CRMR	Centre de référence des maladies rares
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
MC	Mastocytose cutanée
TMEP	Telangiectasia macularis eruptiva perstans
UP	Urticaire pigmentaire
MS	Mastocytose systémique
MSI	Mastocytose systémique indolente
BMM	Mastocytose systémique indolente sans lésions cutanées
MS-Av	Mastocytose systémique avancée
LM	Leucémie à mastocytes
MSA	Mastocytose systémique agressive
MS-AHM	Mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne
MC_QoL	Mastocytosis Quality of Life Questionnaire
ASSOMAST	Association de patients avec mastocytose ou syndrome d'activation mastocytaire
QdV	Qualité de Vie
REMA	Red Española de Red Española de Mastocitosis (centre de référence espagnole des mastocytoses)
NICAS	NIH Idiopathic Clonal Anaphylaxis Score
Ac	Anticorps
CNR	Centre national de référence
TAP	Thoraco-abdomino-pelvien
IRM	Imagerie par résonance magnétique
2-CdA	Cladribine
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
HαT	Hyper alpha tryptasémie héréditaire
SAMA	Syndrome d'activation mastocytaire

Préambule

Le PNDS sur les Mastocytoses avancées chez l'adulte a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour élaborer ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique ». Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

L'élaboration du PNDS s'est faite sous la responsabilité d'un coordonnateur, membre du centre de référence de l'hôpital Necker, AP-HP, Paris. Celui-ci a désigné un groupe de rédacteurs et a constitué un groupe de travail multidisciplinaire indépendant. Ce groupe était composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public représentatif de l'ensemble du territoire national.

Ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est un référentiel de prise en charge des patients qui présentent une mastocytose avancée chez l'adulte déjà diagnostiquée ou dont le diagnostic est suspecté. Tous les centres de compétence et de référence du CEREMAST (voir maillage national sur le site MaRIH www.marih.fr) regroupant différentes spécialités médicales (dermatologie, allergologie, rhumatologie, hématologie, médecine interne, biologie médicale) ont participé à la réalisation du PNDS (voir annexe 2).

Les centres de référence et de compétence ont été accrédités en 2006 par le ministère français de la santé et renouvelés en 2011, 2016 et 2023 dans le cadre des plans « maladies rares ».

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique récente, les rédacteurs ont élaboré des propositions de prise en charge qu'ils ont soumises au groupe d'experts multidisciplinaire. Celui-ci a discuté et amendé les propositions par échanges de mails et lors de visio-conférences.

A l'issue de ces réunions, le PNDS a été soumis à l'ensemble du groupe de relecture, puis finalisé par le groupe de rédaction d'experts réuni en comité restreint par visioconférence. Le document finalisé, après prise en compte des retours de relecture, a ensuite été transmis à la HAS.

Une nouvelle actualisation du PNDS suivant la méthodologie de l'HAS est d'ores et déjà prévue pour l'année 2029.

Argumentaire

1 Titre 1 Stratégie de recherche bibliographique

1.1 Thème et objectifs du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que le parcours de soins des patients adultes atteints de mastocytose avancée.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

1. Quelle est l'épidémiologie des différents types de mastocytoses avancées ?
2. Quelles sont les données actuelles connues sur leur physiopathologie ?
3. Comment établir le diagnostic positif de mastocytose avancée ?
4. Quel est le pronostic des différents sous-types de mastocytose avancée ?
5. Quelle est sa prise en charge multidimensionnelle (traitements symptomatiques et traitement étiologique incluant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) ?
6. Quelles sont les modalités de suivi ?

1.2 Stratégie de recherche

La mastocytose dite avancée a fait l'objet de nombreuses recommandations internationales : l'argumentaire du PNDS repose sur celle de 2021 à 2023 pour les patients adultes :

1. Virchows Arch. 2023 Jan;482(1):99-112. doi: 10.1007/s00428-022-03423-3. Epub 2022 Oct 10. The international consensus classification of mastocytosis and related entities
Roos J Leguit 1, Sa A Wang 2, Tracy I George 3, Alexandar Tzankov 4, Attilio Orazi 5
Affiliations expand. PMID: 36214901 DOI: 10.1007/s00428-022-03423-3
2. Hemasphere. 2021 Oct 13;5(11):e646. doi: 10.1097/HS9.0000000000000646. eCollection 2021 Nov. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. PMID: 34901755 PMCID: PMC8659997 DOI: 10.1097/HS9.0000000000000646

3. Leukemia. 2024 Apr;38(4):699-711. doi: 10.1038/s41375-024-02182-1. Epub 2024 Mar 12. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for advanced systemic mastocytosis: Best practice recommendations on behalf of the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee Donal P McLornan 1, Tomasz Czerw 2, Gandhi Damaj 3, Mark Ethell 4, Carmelo Gurnari 5 6, Juan Carlos Hernández-Boluda 7, Nicola Polverelli 8, Juliana Schwaab 9, Katja Sockel 10, Greco Raffaella 11, Francesco Onida 12, Isabel Sánchez-Ortega 13, Giorgia Battipaglia 14, Chiara Elena 15, Jason Gotlib 16, Andreas Reiter 9, Julien Rossignol 17, Celalettin Ustun 18, Peter Valent 19 20 21, Ibrahim Yakoub-Agha 22, Deepti H Radia 23 Affiliations expand PMID: 38472477 DOI: 10.1038/s41375-024-02182-1

4. Proposed European Competence Network on Mastocytosis-American Initiative in Mast Cell Diseases (ECNM-AIM) Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis. Gotlib J, Schwaab J, Shomali W, George TI, Radia DH, Castells M, Carter MC, Hartmann K, Álvarez-Twose I, Brockow K, Bonadonna P, Hermine O, Nidoszytko M, Hoermann G, Sperr WR, Elberink HO, Siebenhaar F, Butterfield JH, Ustun C, Zanotti R, Triggiani M, Schwartz LB, Lyons JJ, Orfao A, Sotlar K, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD, Akin C, Lübke J, Valent P, Reiter A. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Aug;10(8):2025-2038.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.034. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35724948 Review.

5. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Aug;10(8):1953-1963. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.001. Epub 2022 Mar 11. Standards of Genetic Testing in the Diagnosis and Prognostication of Systemic Mastocytosis in 2022: Recommendations of the EU-US Cooperative Group Gregor Hoermann 1, Karl Sotlar 2, Mohamad Jawhar 3, Thomas Kristensen 4, Guillaume Bachelot 5, Boguslaw Nidoszytko 6, Melody C Carter 7, Hans-Peter Horny 8, Patrizia Bonadonna 9, Wolfgang R Sperr 10, Karin Hartmann 11, Knut Brockow 12, Jonathan J Lyons 13, Hanneke C Kluin-Nelemans 14, Olivier Hermine 15, Cem Akin 16, Sigurd Broesby-Olsen 17, Massimo Triggiani 18, Joseph H Butterfield 19, Juliana Schwaab 3, Andreas Reiter 3, Jason Gotlib 20, Dean D Metcalfe 7, Tracy I George 21, Alberto Orfao 22, Peter Valent 10, Michel Arock 23 Affiliations expand PMID: 35283331 DOI: 10.1016/j.jaip.2022.03.001

Ces articles ont été complétés par une recherche personnelle bibliographique sur Pubmed, sur la période de 2010 à 2024, par chaque expert du groupe rédactionnel suivant chaque

question et thématique spécifique (épidémiologie, physiopathologie, diagnostic positif, diagnostics différentiels, prise en charge et modalité de suivi. La recherche bibliographique a ainsi été réalisée par un groupe d'experts (biologistes, cliniciens) pour chaque partie thématique du PNDS.

Les mots-clefs étaient : « mastocytosis », associé à leur thématique « guidelines », « pathophysiology », « prognosis », « treatment », ... Un certain nombre d'articles pouvaient se recouper inévitablement et répondre à plusieurs thématiques (« guidelines » and « treatment » par exemple).

La mise à jour de la littérature a ainsi été effectuée sur la base de données Pubmed (revues de la littérature, cas cliniques et essais cliniques, recommandations de bonnes pratiques). Les recommandations de bonnes pratiques et les consensus nationaux publiées par les experts français depuis la création du centre de référence des maladies rares (CRMAR) CEREMAST, ont été sélectionnés et intégrés dans la bibliographie du PNDS. L'argumentaire et la rédaction du PNDS prend ainsi en compte le contexte français avec ses spécificités et repose également sur ses recommandations et consensus d'experts.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Peter Valent 2021, Hemasphere . ;5(11):e646. doi: 10.1097/HS9.0000000000000646. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal International	Recommandations internationales pour le diagnostic et la classification des patients atteints de mastocytose systémique	Revue de la littérature / groupe d'experts rédactionnel	Oui Consensus international	Non	Recommandations pour le diagnostic des patients atteints de MS	Résultats et avis d'experts cités dans le document

Roos J Leguit 2023 Virchows Arch;482(1):99- 112. doi: 10.1007/s00428 -022-03423-3. The international consensus classification of mastocytosis and related entities International	Recommanda tions internationale s pour le diagnostic et la classification des patients atteints de mastocytose systémique	Revue de la littérature / groupe d'experts rédactionnel	Oui Consensus international	Non	Recommandation pour le diagnostic des patients atteints de MS	Résultats et avis d'experts cités dans le document
--	--	--	--	------------	--	---

Donal P McLornan 2024 Leukemia;38(4) :699-711. doi: 10.1038/s4137 5-024-02182-1. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for advanced systemic mastocytosis: Best practice recommendatio ns on behalf of the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee International	Recommanda tions internationale s pour la prise en charge des patients atteints de mastocytose systémique avancée	Revue de la littérature / groupe d'experts rédactionnel	Oui Consensus international	Non	Recommandations internationales pour la prise en charge des patients atteints de mastocytose systémique avancée	Résultats et avis d'experts cités dans le document
---	--	---	---------------------------------------	-----	--	--

Gregor Hoermann 2022. J Allergy Clin Immunol Pract.;10(8):1953-1963. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.001. Standards of Genetic Testing in the Diagnosis and Prognostication of Systemic Mastocytosis in 2022: Recommendations of the EU-US Cooperative Group International	Recommandations internationales pour le diagnostic des patients atteints de mastocytose systémique	Revue de la littérature / groupe d'experts rédactionnel	Oui Consensus international	Non	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats et avis d'experts cités dans le document
Gotlib J. 2022. J Allergy Clin Immunol Pract.;10(8):2025-2038.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.034. Proposed European Competence Network on Mastocytosis-American Initiative in Mast Cell Diseases (ECNM-AIM) Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis. International	Recommandations internationales pour la définition de la réponse thérapeutique chez les patients atteints de mastocytose systémique avancée	Revue de la littérature / groupe d'experts rédactionnel	Oui Consensus international	Non	Recommandations internationales pour la définition de la réponse thérapeutique chez les patients atteints de MS-Av	Résultats et avis d'experts cités dans le document

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Pardanani A. 2024. Br J Haematol.; 204(2):402-414. doi: 10.1111/bjh.19245. Advanced systemic mastocytosis-Revised classification, new drugs and how we treat. USA	Recommandations américaines pour le diagnostic, la classification et la prise en charge des patients atteints de mastocytose avancée	Oui Pubmed	Consensus américain	Patients atteints de mastocytose avancée	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Veitch S. 2023. Diagnostics (Basel).;14(1):80. doi: 10.3390/diagnostics14010080. Recent Advances in the Therapeutic Management of Advanced Systemic Mastocytosis. UK	Recommandations américaines pour le diagnostic, la classification et la prise en charge des patients atteints de mastocytose avancée	Oui Pubmed	Consensus britannique	Patients atteints de mastocytose avancée	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Pardanani A. 2023. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol.;98(7):1097-1116. doi: 10.1002/ajh.26962. USA	Recommandations américaines pour le diagnostic, la classification et la prise en charge des patients atteints de mastocytose avancée	Oui Pubmed	Consensus américain	Patients atteints de mastocytose systémique	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Gotlib J. 2022. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.(1):34-46. doi: 10.1182/hematology.2022000368 Available and emerging therapies for bona fide advanced systemic mastocytosis and primary	Revue et formation par équipe américaine pour le diagnostic, la classification et la prise en charge des patients	Oui Pubmed	Consensus américain	Patients atteints de mastocytose avancée	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations

eosinophilic neoplasms. USA	atteints de mastocytose avancée					
Sotlar K. 2022. Standards of Pathology in the Diagnosis of Systemic Mastocytosis: Recommendations of the EU-US Cooperative Group. J Allergy Clin Immunol Pract.;10(8):1986-1998.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.036 International	Recommandations internationales pour le diagnostic et la classification des patients atteints de mastocytose avancée	Oui Pubmed	Consensus international	Patients atteints de mastocytose systémique	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Rossignol J. 2019. Recent advances in the understanding and therapeutic management of mastocytosis. F1000Res.;8:F1000 Faculty Rev-1961. doi: 10.12688/f1000research.19463.1 France	Recommandations françaises pour le diagnostic, la classification et la prise en charge des patients atteints de mastocytose systémique	Oui Pubmed	Consensus français	Patients atteints de mastocytose systémique	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations

Dewachter P. 2009. Mastocytosis and anaesthesia. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. ;28(1):61-73. doi: 10.1016/j.annfar.2008.09.022. France	Recommandations françaises pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints de mastocytose	Oui Pubmed	Consensus français	Patients atteints de mastocytose et nécessitant une anesthésie générale	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Femke Astra Bocca-Tjeertes I. 2020. Medical algorithm: Peri-operative management of mastocytosis patients. Allergy. ;76(10):3233-3235. doi: 10.1111/all.14891. Epub 2021 May 20. International	Recommandations internationales pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints de mastocytose	Oui Pubmed	Consensus international	Patients atteints de mastocytose et nécessitant une anesthésie générale	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations

Valent P. 2014 Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. Ann Oncol. 2014 ; 25 : 1691–1700. International	Recommanda tions internationale s pour le diagnostic et la classification de la leucémie à mastocytes.	Oui Pubmed	Consensus international	Patients atteints de leucémie à mastocytes	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
---	---	---------------	----------------------------	---	--	---

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Cohen S, et al. 2014 Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. Br J Haematol. 2014 ; 166 : 521-8. Danemark	Taux d'incidence de la mastocytose dans la population danoise	Etude rétrospective	Population atteinte de mastocytose 548 adultes	Epidémiologie	Prévalence de 9,59 pour 100 000	Le sous-type de mastocytose le plus courant était la MS indolente (y compris l'urticaire pigmentaire) (n = 450 ; 82 %), suivie de la MS de sous-type inconnu (n = 61 ; 11 %), la MS associée à une maladie hématologique clonale non mastocytaire (n = 24 ; 4 %), la MS agressive (n = 8 ; 2 %) et leucémie à mastocytes (n = 5 ; 1 %).
Robey et al. 2020 Hereditary Alpha-Tryptasemia : UK Prevalence and Variability in Disease Expression. JACI: In Practice; 8 :3549-3556 Angleterre	Prévalence de l'Alpha-tryptasémie héréditaire	Etude de cohorte	Population adulte avec certains symptômes justifiant l'analyse génétique du gène alpha tryptase	Epidémiologie	La fréquence de l'Alpha-tryptasémie héréditaire dans la population anglaise	5% de la population anglaise est porteuse d'une duplication ou amplification de l'allèle alpha du gène TPSAB1
Polivka et al. 2024 Pathophysiologic implications of elevated prevalence of hereditary alpha-tryptasemia in all mastocytosis subtypes; 153(1):349-353.e4. France	Prévalence de l'alpha-tryptasémie héréditaire dans la population française et patients avec mastocytose	Etude de cohorte	Etude de cohorte 583 patients avec diagnostic de mastocytose	Epidémiologie	La fréquence de l'Alpha-tryptasémie héréditaire dans la population française et dans la mastocytose	La prévalence de HαT dans la mastocytose était de 12,6 %, significativement plus élevée que dans la population générale (5,7 %, P = .002) et plus faible que dans le MMAS (33,3 %, P = .02).

DeAngelo et al. 2021 Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis : the phase 1 EXPLORER trial. Nat Med ;27(12):2183-2191. International	Phase I avapritinib pour mastocytose avancée	Phase I	N=69 patients	Avapritinib	Tolérance, efficacité	Les événements indésirables les plus fréquents observés étaient l'œdème péri-orbitaire (69 %), l'anémie (55 %), la diarrhée (45 %), la thrombocytopénie (44 %) et les nausées (44 %). Des hémorragies intracrâniennes sont survenues chez 13 % des patients, mais seulement chez 1 % des patients sans thrombocytopénie sévère (plaquettes < 50 × 10 ⁹ /L). Chez 53 patients évaluable pour la réponse, le taux de réponse global était de 75 %.
--	---	---------	---------------	-------------	-----------------------	---

Gotlib et al. 2021 Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis : interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. Nat Med;27(12):2192-2199.	Phase II avapritinib pour mastocytose avancée	Phase II	N=62	Avapritinib	Efficacité, réponse thérapeutique	Taux de réponse globale de 75 % chez 32 patients évaluable, dont 19 % avec une rémission complète avec récupération hématologique totale ou partielle. Les événements indésirables de grade ≥3 les plus fréquents étaient la neutropénie (24 %), la thrombocytopénie (16 %) et l'anémie (16 %).
--	--	----------	------	-------------	-----------------------------------	---

Gotlib et al. 2016 Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med ;374(26):2530-41.	Phase II midostaurine dans la mastocytose avancée	Phase II	N=89	Midostaurine	Efficacité, réponse thérapeutique	Le taux de réponse global était de 60 % ; 45 % des patients ont eu une réponse majeure. La survie globale médiane était de 28,7 mois, et la survie sans progression médiane était de 14,1 mois. Les événements indésirables les plus fréquents étaient les nausées, vomissements et diarrhées de faible intensité.
Chandesris et al. 2016 Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med ;374:2605-2606	Accès compassionnel midostaurine dans la mastocytose avancée	Accès compassionnel. Comparaison à cohorte historique.	N=28	Midostaurine	Efficacité, réponse thérapeutique	Le taux de réponse global dans le groupe midostaurine était de 71 %. Le taux de survie globale était de 42,7 % dans le groupe midostaurine et de 14,9 % dans le groupe de contrôle. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les nausées et les vomissements, survenant chez 89 % des patients et entraînant l'arrêt du traitement chez 18 % d'entre eux, malgré l'utilisation d'antiémétiques.

Ustun et al. 2014. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. J Clin Oncol.; 10;32(29):3264-74. Internationale	Caractéristiques et évolution des patients avec mastocytose avancée traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Etude de cohorte	57 patients	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Survie globale, mortalité liée à la transplantation	La survie globale à 3 ans était de 57 % pour tous les patients, de 74 % pour les patients atteints de MS-AHM, de 43 % pour ceux atteints de MSA et de 17 % pour ceux atteints de LM. La mortalité
---	---	------------------	-------------	---	---	---

						liée au traitement à 1 an était de 20%.
Lubke et al. 2024. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis: A retrospective analysis of the DRST and GREM registries. Leukemia; 38(4):810-821. Allemagne	Caractéristiques et évolution des patients avec mastocytose avancée traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Etude de cohorte	71 patients	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Survie globale, mortalité liée à la transplantation	La survie globale médiane de la MSA/MS-AHM (n = 30, 45 %), MS associé à LAM (n = 28, 39 %) et LM (n = 13, 19 %) était de 9,0, 3,3 et 0,9 ans (P = 0,007). Une amélioration de la survie globale médiane était associée à la réponse de la MS (17/41, 41 % ; HR 0,4 [0,2-0,9], P = 0,035) et/ou de l'AHM (26/43, 60 %, HR 0,3 [0,1-0,7], P = 0,004) avant l'allogreffe. Les taux de mortalité liés à la rechute et de mortalité sans rechute à 1, 3 et 5 ans étaient de 15 %/23 %, 20 %/30 % et 23 %/35 %.
Barete et al. 2015 Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. Blood; 126(8):1009-16;	Caractéristiques et évolution des patients avec mastocytose traités par cladribine.	Etude rétrospective	32 patients avec mastocytose avancée	Traitement par cladribine	Réponse thérapeutique, survie sans rechute	Le taux de réponse globale était de 50%. La durée de réponse médiane était de 2.5 ans. La médiane de survie sans rechute était de 2,5 pour la MSA et 4,8 ans pour la MS-AHM
Moraly, Rossignol et al. 2024 Efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors in systemic mastocytosis : A nationwide	Caractéristiques et évolution des patients avec mastocytose traités par inhibiteurs de mTOR.	Etude rétrospective	11 patients avec mastocytose avancée	Traitement par inhibiteurs de mTOR en combinaison	Réponse thérapeutique, survie globale	Le taux de réponse globale était de 20%. La durée médiane de survie globale des patients atteints de mastocytose avancée était de 40,1 mois.

French pilot study Am J Hematol.;99(6):1095-1102						
--	--	--	--	--	--	--

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : CEREMAST Sites internet : PubMed, biblioinserm
Période de recherche	2023 –2024
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	● Mastocytosis, advanced systemic mastocytosis, aggressive systemic mastocytosis, mast cell leukemia, systemic mastocytosis associated with hematological neoplasm, mast cell sarcoma ET ● Guidelines ● Recommendations ● Epidemiology ● Diagnosis ● Prognosis ● Treatment ● Quality of life, patient-reported outcomes
Nombre d'études recensées Entre 2010 et 2024 (par mots clés)	Guidelines, recommendations 14 Epidemiology 5 Diagnosis 61 Prognosis 7 Treatment 36 Quality of life, patient-reported outcomes 2
Nombre d'études retenues	125

La majorité des études ont été trouvées et analysées dans les différents consensus internationaux et nationaux depuis 2010 par les experts suivant les systèmes de gradation en niveaux de preuve. Les études recensées par mots clés entre 2010 et 2024 comportent des doublons inévitables, ce qui ne pose aucun problème particulier dans le cadre de notre travail, car elles ont été analysées indépendamment suivant la même méthodologie par chacun des experts.

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Recommandations internationales : articles de consensus

- Recommandations de bonnes pratiques
- Articles en anglais ou en français
- Nous avons utilisé le système de gradation en niveaux de preuve adopté par l'HAS
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

Les mastocytoses dites avancées ont fait l'objet de nombreuses recommandations internationales depuis 2001 pour le diagnostic et la prise en charge, réactualisées depuis en 2008, 2017 et 2022. Dans ce contexte nous avons souhaité sélectionner les articles qui nous semblaient les plus exhaustifs ou les plus pertinents publiés entre 2010 et 2024, en lien avec les thématiques spécifiques de ce PNDS, notamment la prise en charge des différentes populations et leurs spécificités). En matière de recommandations nous avons sélectionné les classifications internationales (WHO et ICC) ainsi que les recommandations internationales (ECNM).

Pour les études cliniques, 5 études prospectives de phase I ou II sont rapportées, dont 4 avec des inhibiteurs de tyrosine kinase ayant permis l'obtention de 2 AMM (midostaurine et avapritinib) et une étude prospective de phase II concernant une biothérapie (brentuximab) avec des résultats négatifs. Les autres études rapportées dans ce PNDS sont soit rétrospectives soit des comparaisons indirectes avec un bras contrôle historique.

Annexe 2. Liste des participants

Ce PNDS a été coordonné par le Pr. Olivier Hermine, Centre de référence des mastocytoses, CHU de Necker AP-HP, Paris, sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Les participants à sa réalisation sont les suivants :

Groupe multidisciplinaire rédactionnel :

Groupe chargé du diagnostic coordonné par le Pr Michel Arock :

- Pr Michel Arock, Biologiste Médical, CRMR Pitié-Salpêtrière Paris
- Dr Ludovic Lhermitte, Biologiste médical, CRMR Necker, Paris
- Dr Julie Bruneau, Anatomopathologiste, CRMR Necker, Paris
- Dr Yannick Chantran, Biologiste Médical, CRMR Pitié-Salpêtrière Paris
- Pr Thierry Molina, Anatomopathologiste, CRMR Necker, Paris
- Pr Olivier Tournilhac, Hématologue, CCMR Clermont Ferrand
- Dr Cristina Livideanu, Dermatologue, CRMR Toulouse
- Dr Stéphane Barete, Dermatologue, CRMR Pitié-Salpêtrière Paris

Groupe chargé de la prise en charge coordonné par le Dr Julien Rossignol :

- Dr Julien Rossignol, Hématologue, CRMR Necker, Paris
- Pr Ghandi Damaj, Hématologue, CCMR Caen
- Dr Clément Gourguechon, Interniste, CCMR Amiens
- Dr Jose Miguel Torregrosa-Diaz, Hématologue, CCMR Poitiers
- Dr Sophie Dimicoli-Salazar, Hématologue, CHU Bordeaux
- Dr Maël Heiblig, Hématologue, CCMR Lyon

Groupe de relecture multidisciplinaire

- Dr Quentin Cabrera, Hématologue, CHU La Réunion
- Pr Caroline Gaudy, Dermatologue CHU Marseille
- Dr Cyrille Hoarau, Allergologue, CHU Tours
- Dr Rose-Marie Javier, Rhumatologue, CHU Strasbourg
- Pr Carle Paul, Dermatologue, CHU Toulouse
- Pr Angèle Soria, Dermato-allergologue, hôpital Tenon, AP-HP. Sorbonne Université, Paris
- Pr Christine Bodemer-Skandalis, Dermatologue, CHU Necker, Paris
- Pr Thomas Cluzeau, Hématologue, CHU Nice
- Dr Etienne Paubelle, Hématologue, CHU Amiens
- Dr Fabienne Brenet, Chercheuse, CRCM, Marseille
- Dr Catharina Chatain, Allergologue, CHU Grenoble
- Pr Nihal Martis, Interniste, CHU Nice
- Pr Laurence Bouillet, Interniste, CHU Grenoble
- Pr Patricia Zunic, Hématologue, CHU La Réunion
- Dr Stéphanie Mallet, Dermatologue, CCMR Marseille
- Dr Laura Polivka, Dermatologue, CHU Necker, Paris
- Dr Cécile Meni, Dermatologue, CHU Necker, Paris
- Pr Céline Greco, Algologue, CHU Necker, Paris
- Dr Leïla Maouche-Chrétien, chercheuse, CRMR Necker, Paris
- Dr Philippe Drabent, Anatomopathologiste, CHU Necker, Paris
- Dr Sylvie Fraitag, Anatomopathologiste, CHU Necker, Paris
- Dr Frédérique Retornaz, Interniste, Hôpital Européen, Marseille
- Dr Laurent Frenzel, Hématologue, CRMR Necker, Paris
- Dr Christian Lavigne, Interniste, CHU Angers

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS : « Mastocytoses avancées chez l'adulte » ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière www.marih.fr

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

De multiples échanges de mails et de conversations téléphoniques ont eu lieu entre janvier 2023 et juin 2024 entre divers membres du groupe rédactionnel ; par la suite des échanges de mails et des échanges téléphoniques avec le comité de relecture ont été réalisés entre juin 2024 et septembre 2024. Une visioconférence a été organisée en octobre 2024 avec la finalisation du document.

Annexe 3. Références bibliographiques

1. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2023 Jan 24;18(1):361–86.
2. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2023 Jul 1;98(7):1097–116.
3. Rossignol J, Polivka L, Maouche-Chrétien L, Frenzel L, Dubreuil P, Hermine O. Recent advances in the understanding and therapeutic management of mastocytosis. *F1000Res* [Internet]. 2019;8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31824655>
4. Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Sperr WR, George T, et al. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica* [Internet]. 2016;101(10):1133–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27694501>
5. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 2018;180(1):11–23.
6. Jørgensen MP, Øvlisen AK, Jensen JF, El-Galaly TC, Dalager MG, Vestergaard H, et al. Prevalence and incidence of mastocytosis in adults: a Danish nationwide register study. *Eur J Epidemiol*. 2025 Jan 3;
7. Van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, Van Der Wal VB, Sietsma J, Van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2013;131(5):1429-1431.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.015>
8. Bergström A, Hägglund H, Berglund A, Nilsson G, Lambe M. Epidemiology of mastocytosis: a population-based study (Sweden). *Acta Oncol (Madr)*. 2024 Feb 21;63:44–50.
9. Vestergaard H, Broesby-Olsen S, Skovbo S, Fryzek JP, Møller M, Kristensen T, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521–8.
10. Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H, Hermann AP, Møller MB, Mortz CG, 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(11):1069–75.
11. Siebenhaar F, Von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-

QoL. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;71(6):869–77.

12. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* [Internet]. 2008 May 28;3(5):e2266. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509466>
13. Aux D, Atteints P, Et DEM, Familles AUX. Livret « 100 questions – 100 réponses » sur la mastocytose.
14. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(1):35–45.
15. Riffel P, Jawhar M, Gawlik K, Schwaab J, Michaely HJ, Metzgeroth G, et al. Magnetic resonance imaging reveals distinct bone marrow patterns in indolent and advanced systemic mastocytosis. *Ann Hematol*. 2019 Dec;98(12):2693–701.
16. Burgard C, Rosar F, Khreish F, Ezziddin S. Systemic Mastocytosis Treatment with Midostaurin: [18F]FDG PET/CT as a Potential Monitoring Tool for Therapy Outcome. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 10;12(3).
17. Djelbani-Ahmed S, Chandesris MO, Mekinian A, Canioni D, Brouzes C, Hanssens K, et al. FDG-PET/CT findings in systemic mastocytosis: a French multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Dec;42(13):2013–20.
18. Vallière R, Bulai Livideanu C, Villeneuve T, Prévot G, Reber LL, Guilleminault L. Clinical and biological characteristics associated with bronchial or pulmonary abnormalities on chest CT imaging in patients with systemic mastocytosis. *Clin Transl Allergy*. 2024 Aug;14(8):e12387.
19. Scolapio JS, Wolfe J, Malavet P, Woodward TA. Endoscopic findings in systemic mastocytosis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1996 Nov;44(5):608–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934172>
20. Johansson C, Roupe G, Lindstedt G, Mellström D. Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. *Age Ageing* [Internet]. 1996 Jan;25(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8670521>
21. Boddaert N, Salvador A, Chandesris MO, Lemaître H, Grévent D, Gauthier C, et al. Neuroimaging evidence of brain abnormalities in mastocytosis. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2017;7(8):e1197. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786975>
22. Avila NA, Ling A, Worobec AS, Mican JM, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis: CT and US

features of abdominal manifestations. *Radiology* [Internet]. 1997 Feb;202(2):367–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9015059>

23. Kirsten N, Tournier E, Lepage B, Lamant L, Hermine O, Paul C, et al. Immunohistochemical staining for diagnosis of cutaneous mastocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;31(3):e160–2.
24. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res*. 2001 Jul;25(7):543–51.
25. Rossignol J, Canioni D, Aouba A, Bulai-Livideanu C, Barete S, Lancesseur C, et al. Histological characterization of liver involvement in systemic mastocytosis. *Liver Int*. 2024 Jul;44(7):1680–8.
26. Horny HP, Kaiserling E, Campbell M, Parwaresch MR, Lennert K. Liver findings in generalized mastocytosis. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1989 Feb 1;63(3):532–8.
27. Mican JM, Di Bisceglie AM, Fong TL, Travis WD, Kleiner DE, Baker B, et al. Hepatic involvement in mastocytosis: clinicopathologic correlations in 41 cases. *Hepatology*. 1995 Oct;22(4 Pt 1):1163–70.
28. Yam LT, Chan CH, Li CY. Hepatic involvement in systemic mast cell disease. *Am J Med*. 1986 May;80(5):819–26.
29. Doyle LA, Sepehr GJ, Hamilton MJ, Akin C, Castells MC, Hornick JL. A clinicopathologic study of 24 cases of systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract and assessment of mucosal mast cell density in irritable bowel syndrome and asymptomatic patients. *Am J Surg Pathol*. 2014 Jun;38(6):832–43.
30. Drabent P, Mitri R, Le Naour G, Hermine O, Rossignol J, Molina TJ, et al. A New Digital Method for Counting Mast Cells in Cutaneous Specific Lesions of Mastocytosis: A Series of Adult Cases of Mastocytosis With Clinical-Pathological Correlations. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2020 Jun 17; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32568831>
31. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* [Internet]. 2001 Jul;25(7):519–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377676>
32. Morgado JMT, Sánchez-Muñoz L, Teodósio CG, Jara-Acevedo M, Álvarez-Twose I, Matito A, et al. Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis: ‘CD25 positive’ alone is more informative than the ‘CD25 and/or CD2’ WHO criterion.’’ *Modern Pathology*. 2012 Apr;25(4):516–21.
33. Escribano L, Díaz-Agustín B, Bellas C, Navalón R, Nuñez R, Sperr WR, et al. Utility of flow cytometric analysis of mast cells in the diagnosis and classification of adult mastocytosis. *Leuk*

Res. 2001 Jul;25(7):563–70.

34. Wang SA, Orazi A, Gotlib J, Reiter A, Tzankov A, Hasserjian RP, et al. The international consensus classification of eosinophilic disorders and systemic mastocytosis. *Am J Hematol*. 2023 Aug 7;98(8):1286–306.
35. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere*. 2021 Nov;5(11):e646.
36. Akin C, Metcalfe DD. Surrogate markers of disease in mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2002 Feb;127(2):133–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919423>
37. Payne V, Kam PCA. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* [Internet]. 2004 Jul;59(7):695–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15200544>
38. Schwartz LB, Irani AM. Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2000 Jun;14(3):641–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10909044>
39. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2002 Jun;128(2):136–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065914>
40. Sperr WR, Jordan JH, Baghestanian M, Kiener HP, Samorapoompichit P, Semper H, et al. Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2001 Oct 1;98(7):2200–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11568008>
41. Akin C, Schwartz LB, Kitoh T, Obayashi H, Worobec AS, Scott LM, et al. Soluble stem cell factor receptor (CD117) and IL-2 receptor alpha chain (CD25) levels in the plasma of patients with mastocytosis: relationships to disease severity and bone marrow pathology. *Blood* [Internet]. 2000 Aug 15;96(4):1267–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942367>
42. Le QT, Lyons JJ, Naranjo AN, Olivera A, Lazarus RA, Metcalfe DD, et al. Impact of naturally forming human α/β -tryptase heterotetramers in the pathogenesis of hereditary α -tryptasemia. *J Exp Med*. 2019 Oct 7;216(10):2348–61.
43. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet*.

2016 Dec;48(12):1564–9.

44. Polivka L, Madrange M, Bulai-Livideanu C, Barete S, Ballul T, Neuraz A, et al. Pathophysiologic implications of elevated prevalence of hereditary alpha-tryptasemia in all mastocytosis subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Jan;153(1):349-353.e4.
45. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood*. 2002 Mar 1;99(5):1741–4.
46. Yang Y, Létard S, Borge L, Chaix A, Hanssens K, Lopez S, et al. Pediatric mastocytosis–associated KIT extracellular domain mutations exhibit different functional and signaling properties compared with KIT-phosphotransferase domain mutations. *Blood*. 2010 Aug 19;116(7):1114–23.
47. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* [Internet]. 2006 Oct 1;108(7):2366–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741248>
48. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1995 Nov 7;92(23):10560–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7479840>
49. Kitayama H, Tsujimura T, Matsumura I, Oritani K, Ikeda H, Ishikawa J, et al. Neoplastic transformation of normal hematopoietic cells by constitutively activating mutations of c-kit receptor tyrosine kinase. *Blood* [Internet]. 1996 Aug 1;88(3):995–1004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8704259>
50. Féger F, Ribadeau Dumas A, Leriche L, Valent P, Arock M. Kit and c-kit mutations in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2002 Feb;127(2):110–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919418>
51. Akin C, Metcalfe DD. The biology of Kit in disease and the application of pharmacogenetics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2004 Jul;114(1):13–9; quiz 20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241338>
52. Zappulla JP, Dubreuil P, Desbois S, Létard S, Hamouda N Ben, Daëron M, et al. Mastocytosis

in mice expressing human Kit receptor with the activating Asp816Val mutation. *J Exp Med* [Internet]. 2005 Dec 19;202(12):1635–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352739>

53. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest* [Internet]. 1993 Oct;92(4):1736–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7691885>
54. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015 Jun;29(6):1223–32.
55. Arock M, Hoermann G, Sotlar K, Hermine O, Sperr WR, Hartmann K, et al. Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: Status 2022. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Jun;149(6):1855–65.
56. Hoermann G, Sotlar K, Jawhar M, Kristensen T, Bachelot G, Nedoszytko B, et al. Standards of Genetic Testing in the Diagnosis and Prognostication of Systemic Mastocytosis in 2022: Recommendations of the EU-US Cooperative Group. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Aug;10(8):1953–63.
57. Naumann N, Lübke J, Shomali W, Reiter L, Horny H, Jawhar M, et al. Clinical and histopathological features of myeloid neoplasms with concurrent Janus kinase 2 (*JAK2*) V617F and KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (*KIT*) D816V mutations. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(2):344–54.
58. Wang SA, Hutchinson L, Tang G, Chen SS, Miron PM, Huh YO, et al. Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease: Clinical significance and comparison of chromosomal abnormalities in SM and AHNMD components. *Am J Hematol*. 2013 Mar;88(3):219–24.
59. Damaj G, Joris M, Chandesris O, Hanssens K, Soucie E, Canioni D, et al. ASXL1 but Not TET2 Mutations Adversely Impact Overall Survival of Patients Suffering Systemic Mastocytosis with Associated Clonal Hematologic Non-Mast-Cell Diseases. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9(1):e85362.
60. Polivka L, Parietti V, Bruneau J, Soucie E, Madrange M, Bayard E, et al. The association of Greig syndrome and mastocytosis reveals the involvement of hedgehog pathway in advanced mastocytosis. *Blood* [Internet]. 2021 Aug 23; Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.2020010207/476649/The->

association-of-Greig-syndrome-and-mastocytosis

61. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, Horny HP, Metzgeroth G, et al. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia* [Internet]. 2015 May;29(5):1115–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25567135>
62. Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, Walz C, Fabarius A, Pffirmann M, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood* [Internet]. 2013 Oct 3;122(14):2460–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958953>
63. Patnaik MM, Rangit Vallapureddy, Lasho TL, Hoversten KP, Finke CM, Ketterling RP, et al. A comparison of clinical and molecular characteristics of patients with systemic mastocytosis with chronic myelomonocytic leukemia to CMML alone. *Leukemia* [Internet]. 2018;32(8):1850–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0121-1>
64. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, Meggendorfer M, Pffirmann M, Sotlar K, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V+advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016;30(1):136–43.
65. Yavuz a. S, Lipsky PE, Yavuz S, Metcalfe DD, Akin C. Evidence for the involvement of a hematopoietic progenitor cell in systemic mastocytosis from single-cell analysis of mutations in the c-kit gene. *Blood* [Internet]. 2002;100(2):661–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091362> <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/100/2/661.short>
66. Lim K hong, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults : survival studies and prognostic factors Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults : survival studies and prognostic factors. 2009;113(23):5727–36.
67. Pardanani A, Lim K hong, Lasho TL, Finke C, McClure RF, Pardanani A, et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies Brief report Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. 2009;114(18):3769–72.
68. Kluin-Nelemans HC, Jawhar M, Reiter A, van Anrooij B, Gotlib J, Hartmann K, et al. Cytogenetic and molecular aberrations and worse outcome for male patients in systemic mastocytosis. *Theranostics*. 2020;11(1):292–303.
69. Valent P, Hartmann K, Hoermann G, Reiter A, Alvarez-Twose I, Brockow K, et al. Harmonization of Diagnostic Criteria in Mastocytosis for Use in Clinical Practice: WHO vs ICC vs AIM/ECNM. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Dec;12(12):3250-3260.e5.

70. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, Yavuz S, Reiter A, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): A consensus proposal. *Annals of Oncology*. 2014;25(9):1691–700.
71. Carter MC, Metcalfe DD, Matito A, Escribano L, Butterfield JH, Schwartz LB, 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 Mar;143(3):880–93.
72. Dewachter P. Perioperative Management of Patients with Mastocytosis. *Anesthesiology*. 2014;120(3):753–9.
73. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Cazalaà JB, Carli P, Lortholary O, Hermine O. Mastocytoses et anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28(1):61–73.
74. Siebenhaar APHF, Kristensen MBMTK. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis : Efficacy and safety observations. 2018;(June 2017):230–8.
75. Lemal R, Fouquet G, Terriou L, Vaes M, Livideanu CB, Frenzel L, et al. Omalizumab therapy for mast cell-mediator symptoms in patients with ISM, CM, MMAS and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;
76. Rossignol J, Hatton S, Ridley A, Hermine O, Greco C. The Effectiveness and Safety of Pharmaceutical-Grade Cannabidiol in the Treatment of Mastocytosis-Associated Pain: A Pilot Study. *Biomedicines*. 2023 Feb 10;11(2).
77. Rossignol J, Schinkel-Le Nagard N, Frenzel L, Hermine O, Greco C. Substitution of opioids by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for treating pain in mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2021 Mar;126(3):293–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33259920>
78. Khanna R, Khanna R, Denny G, Kwatra SG. Cannabinoids for the treatment of chronic refractory pruritus. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019;2017(April).
79. Onnes MC, van Doormaal JJ, van der Veer E, Versluijs JB, Arends S, Oude Elberink HNG. Fracture Risk Reduction by Bisphosphonates in Mastocytosis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Nov;8(10):3557–64.
80. van der Veer E, Arends S, van der Hoek S, Versluijs JB, de Monchy JGR, Oude Elberink JNG, et al. Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Dec;134(6):1413–21.
81. Degboé Y, Eischen M, Nigon D, Apoil PA, Mailhol C, Tournier E, et al. Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. *Bone*. 2017 Dec;105:219–25.

82. Kim DK, Bandara G, Cho YE, Komarow HD, Donahue DR, Karim B, et al. Mastocytosis-derived extracellular vesicles deliver miR-23a and miR-30a into pre-osteoblasts and prevent osteoblastogenesis and bone formation. *Nat Commun*. 2021 May 5;12(1):2527.
83. Arock M, Wedeh G, Hoermann G, Bibi S, Akin C, Peter B, et al. Preclinical human models and emerging therapeutics for advanced systemic mastocytosis. *Haematologica* [Internet]. 2018;haematol.2018.195867. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.195867>
84. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol*. 2002 Dec;119(4):1090–7.
85. Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, Raphaël M, Martin A, Brière J, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathologie Biologie*. 2004;52(5):294–9.
86. Lim KH, Pardananani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009;84(12):790–4.
87. Al. VR et. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res*. 2009;45–8.
88. Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJC, van Doormaal JJ, Oranje AP, van de Loosdrecht AA, van Daele PLA. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer* [Internet]. 2006;107(2):345–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.21996>
89. Verstovsek S, Tefferi A, Cortes J, O'Brien S, Garcia-Manero G, Pardananani A, et al. Phase II study of dasatinib in philadelphia chromosome - Negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(12):3906–15.
90. Verstovsek S, Tefferi A, Cortes J, Brien SO, Garcia-manero G, Pardananani A, et al. CancerTherapy : Clinical Phase II Study of Dasatinib in Philadelphia Chromosome ^ Negative Acute and Chronic Myeloid Diseases , Including Systemic Mastocytosis. 2008;14(12):3906–16.
91. Kluin-Nelemans H. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* [Internet]. 2003;102(13):4270–6. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/102/13/4270.short>
92. Lübke J, Naumann N, Metzgeroth G, Kreil S, Brand T, Horny HP, et al. Response and resistance to cladribine in patients with advanced systemic mastocytosis: a registry-based

analysis. *Ann Hematol*. 2023 Aug 4;102(8):2077–85.

93. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015 Aug 20;126(8):1009–16.
94. Tefferi A, Kittur J, Farrukh F, Begna KH, Patnaik MM, Al-Kali A, et al. Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol*. 2022 Feb 3;196(4):975–83.
95. Moraly J, Rossignol J, Rouzaud C, Gabas T, Bouktit H, Lhermitte L, et al. Efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors in systemic mastocytosis: A nationwide French pilot study. *Am J Hematol*. 2024 Jun;99(6):1095–102.
96. Gabillot-Carre M. Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. *Blood* [Internet]. 2006 Aug 1;108(3):1065–72. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2005-06-2433>
97. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jun 30;374(26):2530–41.
98. Lübke J, Schwaab J, Naumann N, Horny HP, Weiß C, Metzgeroth G, et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Jun 1;40(16):1783–94.
99. Rossignol J, Nizard S, Blanc A, Filipovics A, Lortet-Tieulent J, Bouktit H, et al. Therapeutic management and outcome of patients with advanced systemic mastocytosis treated with midostaurin: A comprehensive real-life study in the French national healthcare database. *Hematol Oncol*. 2022 Dec 29;40(5):1030–40.
100. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun 30;374(26):2605–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355555>
101. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018;32(2):470–8.
102. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med*. 2021 Dec 6;27(12):2183–91.
103. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Deininger MW, Pettit KM, et al. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*

Adv. 2022 Nov 8;6(21):5750–62.

104. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*. 2021 Dec 6;27(12):2192–9.
105. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2022 Aug 5;36(8):2108–20.
106. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2023 May 11;388(19):1739–54.
107. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 13;383(7):617–29.
108. Canioni D, Moraly J, Lhermitte L, Polivka L, Féroul M, Rossignol J, et al. BCL-2 Is Expressed in Advanced Mastocytosis and Midaustorin Induces Venetoclax Sensitivity of Mast Leukemia Cell Lines. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):1683–1683.
109. Lübke J, Christen D, Schwaab J, Kaiser A, Naumann N, Shoumariyeh K, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis: A retrospective analysis of the DRST and GREM registries. *Leukemia*. 2024 Apr;38(4):810–21.
110. McLornan DP, Czerw T, Damaj G, Ethell M, Gurnari C, Hernández-Boluda JC, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for advanced systemic mastocytosis: Best practice recommendations on behalf of the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. *Leukemia*. 2024 Apr;38(4):699–711.
111. Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Advanced Systemic Mastocytosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Oct 10;32(29):3264–74.
112. Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2016;22(8):1348–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.018>
113. Muñoz-González JI, Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Zanotti R, Perkins C, Jawhar M, et al. Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: a retrospective prognostic modelling study. *Lancet Haematol*. 2021 Mar;8(3):e194–204.
114. Heiblig M, Gourguechon C, Guilpain P, Bulai-Livideanu C, Barete S, Chantran Y, et al.

Comparison of prognostic scores according to WHO classification in 170 patients with advanced mastocytosis and C-finding treated with midostaurin. *Am J Hematol*. 2024 Nov;99(11):2127–39.

115. Rossignol J, Georgin-Lavialle S, Canioni D, Beganovic O, Brouzes C, Fain O, et al. Characteristics and outcomes associated with CD2 and CD25 expression on bone marrow mast cells in patients with systemic mastocytosis. *Haematologica*. 2024 Aug 29;
116. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019 Dec;6(12):e638–49.
117. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, Clemens J, Clemens N, Henzler T, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016;30(12):2342–50.
118. Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Illerhaus A, van Anrooij B, Hartmann K, Span LFR, et al. Prognostic impact of eosinophils in mastocytosis: analysis of 2350 patients collected in the ECNM Registry. *Leukemia* [Internet]. 2020 Apr;34(4):1090–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31740811>
119. Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, Shoumariyeh K, Naumann N, Lübke J, et al. Mars: Mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(31):2846–56.
120. Jawhar M, Döhner K, Kreil S, Schwaab J, Shoumariyeh K, Meggendorfer M, et al. KIT D816 mutated/CBF-negative acute myeloid leukemia: a poor-risk subtype associated with systemic mastocytosis. *Leukemia* [Internet]. 2019;1124–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0346-z>
121. Kim Y, Weiss LM, Chen YY, Pullarkat V. Distinct clonal origins of systemic mastocytosis and associated B-cell lymphoma. *Leuk Res*. 2007 Dec;31(12):1749–54.
122. Boilève A, Contejean A, Barreau S, Sourdeau É, Friedrich C, Kosmider O, et al. Mastocytosis onset in a patient with treated hairy cell leukemia: Just a coincidence? *Blood Cells Mol Dis*. 2020 Mar;81:102392.
123. Gasljevic G, Grcar-Kuzmanov B, Grosel A, Sever M, Gazic B, Kloboves-Prevodnik V. Hodgkin's lymphoma is a rare form of clonal haematological non-mast cell disease in systemic mastocytosis. *Diagn Pathol*. 2015;10(1):1–5.
124. Gotlib J, Schwaab J, Shomali W, George TI, Radia DH, Castells M, et al. Proposed European Competence Network on Mastocytosis—American Initiative in Mast Cell Diseases (ECNM-

AIM) Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Aug;10(8):2025-2038.e1.

125. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. Blood. 2013;121(13):2393–401.