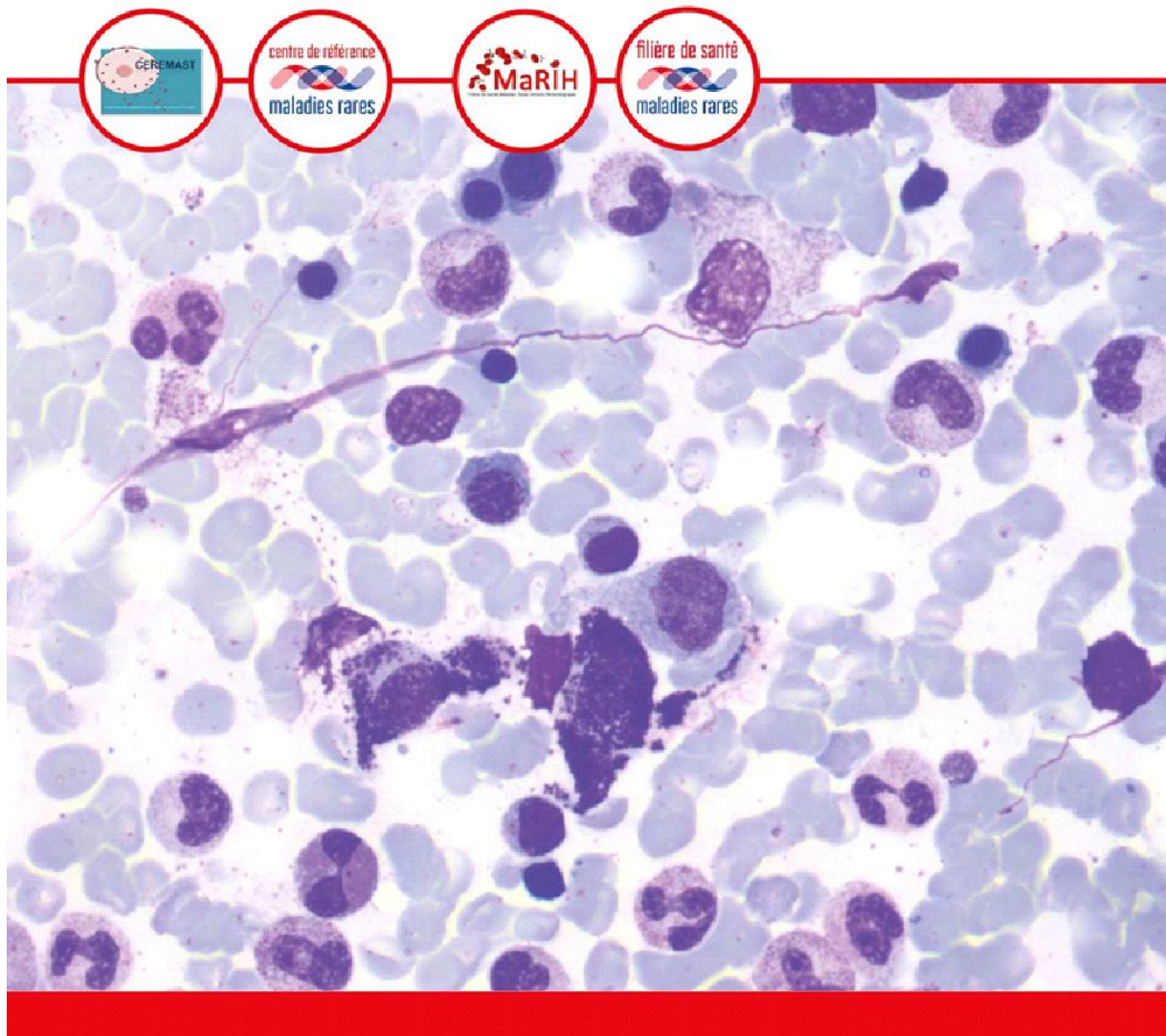


MASTOCYTOSES AVANCEES DE L'ADULTE

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS – 2025



Ce protocole national de diagnostic et de soins a été coordonné par le Pr Olivier Hermine et Julien Rossignol sous l'égide du Centre de Référence des Mastocytoses (CEREMAST) et de la filière de santé Maladies Rares immuno-hématologiques (MaRIH).

Table des matières

Guide dédié aux médecins traitants	4
<i>Les mastocytoses systémiques avancées</i>	4
<i>Présentations cliniques</i>	4
<i>Signes cliniques communs avec les MS non avancées</i>	5
<i>Signes cliniques et biologiques en faveur des MS-Avancées</i>	6
<i>Diagnostic positif de mastocytose systémique avancée</i>	6
<i>Prise en charge de la mastocytose</i>	8
 Guide dédié aux médecins spécialistes	 13
<i>Introduction</i>	13
Objectifs principaux	14
Professionnels impliqués	14
Interrogatoire des patients	15
Symptômes cliniques	15
Examen clinique	16
<i>Signes cliniques communs avec les MS non avancées</i>	16
<i>Signes cliniques et biologiques en faveur des MS-Avancées</i>	17
Examens d'imagerie et endoscopique	18
Anatomo-cyto-pathologie	18
Immunophénotypage	20
Tryptase	20
Biologie moléculaire	21
Mutations du gène <i>KIT</i>	21
<i>Diagnostic positif de mastocytose systémique avancée</i>	23
<i>Classification OMS et ICC 2022 de la mastocytose</i>	25
<i>Prise en charge thérapeutique</i>	29
Objectifs	29
Proposition de prise en charge thérapeutique	29
Proposition de prise en charge thérapeutique selon les différentes formes de MS-Avancées	41
<i>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</i>	52
<i>Evaluation de la réponse thérapeutique dans la MS-Avancée</i>	54
<i>Suivi des patients</i>	58
<i>Information des patients</i>	61
<i>Annexes</i>	62
<i>Références</i>	78

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
CRM	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 Mastocytosis (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
H α T	Hyper alpha tryptasémie héréditaire
SAMA	Syndrome d'activation mastocytaire

Guide dédié aux médecins traitants

Les mastocytoses systémiques avancées

Les mastocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies hématologiques caractérisées par la prolifération et à l'accumulation de mastocytes pathologiques dans un ou plusieurs organes, ainsi que par leur activation (dégranulation) non contrôlée responsable d'une libération anarchique de médiateurs mastocytaires dans le sang. Ce sont des maladies auparavant considérées comme très rares, mais dont la prévalence actuelle est estimée à 1/3500 personnes. Initialement intégrées parmi les syndromes myéloprolifératifs, les mastocytoses sont à présent individualisées de ces derniers dans les classifications internationales.

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. Cette mutation est présente chez plus de 90% des patients et est de type D816V dans la majorité des cas.

Chez l'enfant, la mastocytose est le plus souvent cutanée et très rarement systémique. Elle peut débuter très tôt dans la vie (parfois dès la naissance) et régresse dans au moins 60% des cas à l'adolescence. Chez l'adulte, les formes systémiques sont de loin les plus fréquentes, caractérisées par l'accumulation de mastocytes pathologiques dans un ou plusieurs tissus ou organes extra-cutanés, le plus souvent la moelle osseuse, mais parfois aussi d'autres organes comme le tube digestif, la rate, le foie et/ou les ganglions. Les mastocytoses systémiques (MS) se présentent parfois sans atteinte cutanée, même si celle-ci est le plus souvent présente. Parmi les mastocytoses systémiques, environ 90% des cas sont de type non avancé (c'est-à-dire avec une évolution en général indolente) mais peuvent être à l'origine de symptômes chroniques et handicapants. Dans environ 10% des cas, les mastocytoses systémiques sont dites de type avancé (MS-Avancées) et sont associées à un plus mauvais pronostic. Parmi celles-ci on distingue la MS agressive (MSA), la leucémie à mastocytes (LM) et la MS associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), telle par exemple qu'une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), un syndrome myélodysplasique (SMD), un syndrome myéloprolifératif (SMP) ou une leucémie aiguë myéloïde (LAM). Leur diagnostic repose sur une approche multidisciplinaire combinant la clinique, l'histopathologie, les examens biologiques et la génétique moléculaire.

Présentations cliniques

Les manifestations cliniques des MS-avancées englobent à la fois des signes communs avec les MS-non avancées (voir PNDS mastocytoses non avancées : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/pnds_mastocytoses_non_avancees.pdf) et des signes spécifiques aux formes avancées.

Signes cliniques communs avec les MS non avancée

Atteinte cutanée de la MS

- Les MS-Avancées peuvent se manifester par la présence de 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 souvent présent et 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). Le phénotype clinique de ces lésions consiste en des maculo-papules soit de couleur homogène, chamois, chair, marron foncée et/ou rouge-violacée de taille variable (monomorphes ou polymorphes (taille et aspect variable)), soit érythémateuses et parsemées de télangiectasies. Les lésions peuvent être localisées (par exemple dans les plis) ou étendues sur l'ensemble du tégument. Le visage, les zones palmo-plantaires, génitales ou le cuir chevelu sont rarement atteints. Elles peuvent être prurigineuses.

Signes d'activation mastocytaire

Même si ces symptômes sont moins fréquents dans les MS-Avancées comparativement aux MS-non avancées, des signes d'activation mastocytaire peuvent être observés, incluant l'anaphylaxie sévère. Les patients peuvent présenter :

- Des manifestations cutanées préférentiellement : prurit, éruption érythémateuse, bouffées vaso-motrices, flush...
- Des signes digestifs : douleurs abdominales, reflux, diarrhées...
- Des signes ORL: rhinite chronique, encombrement nasal...
- Des signes respiratoires : bronchospasme, toux chronique...
- Des signes urinaires : pollakiurie, cystalgies...
- Des anaphylaxies idiopathiques plus ou moins sévères pour lesquelles aucun allergène n'est retrouvé.

- Des anaphylaxies liées aux venins d'hyménoptères.
- Une ostéoporose précoce et/ou des fractures vertébrales à basse énergie (faible traumatisme) sans facteurs de risque classiques d'ostéoporose.

Signes cliniques et biologiques en faveur d'une MS-Avancée

- Une altération de l'état général avec perte de poids >10% sur les 6 derniers mois.
- Des diarrhées chroniques sévères avec un syndrome de malabsorption digestive et hypo-albuminémie.
- Des organomégalies : hépatomégalie avec perturbation du bilan hépatique et/ou ascite, hypertension portale, splénomégalie avec hypersplénisme (à l'origine de cytopénies)...
- Des cytopénies: anémie, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose fébrile....
- Des signes en faveur d'une hémopathie associée: hyperleucocytose, blastes circulants, myélémie, une monocytose chronique inexpliquée....

Diagnostic positif de mastocytose systémique avancée

Le diagnostic de MS-Avancée repose sur les critères de l'OMS et de l'ICC publiés en 2022. Il doit tout d'abord reposer sur la présence des critères de MS, soit :

1. Une biopsie ostéomédullaire mettant en évidence le critère diagnostique majeur à savoir la présence d'un infiltrat dense multifocal de mastocytes de ≥ 15 mastocytes agrégés, et du critère mineur cytologique (25% des mastocytes fusiformes, dégranulés). *Nota bene : l'infiltrat peut aussi être identifié dans des biopsies de tissus extra-cutanés.*
2. Un myélogramme (aspiration de la moelle osseuse) montrant :
 - a. A l'examen cytologique, au moins 25% des mastocytes de cytologie anormale - fusiformes, dégranulés - parmi l'ensemble des mastocytes identifiables.
 - b. A l'examen immuno-phénotypique (en cytométrie de flux) ou immuno-histochimique, des mastocytes exprimant le CD2 et/ou le CD25 et/ou le CD30.
 - c. La présence d'une mutation activatrice du gène *KIT*. La mutation *KIT* D816V est la plus fréquente et est retrouvée dans plus de 90% des cas de MS. Cette recherche doit se faire par ASO-qPCR ou par droplet digital PCR (ddPCR) à partir d'ADN extrait de la moelle osseuse (technique consensuelle en Europe, quantitative avec un seuil de

détection de 0,01%). 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. La recherche de la mutation *KIT* par technique Next Generation Sequencing (NGS) n'est pas recommandée en pratique en raison de sa faible sensibilité, sauf en cas de négativité de la recherche de la mutation *KIT* D816V par les techniques les plus sensibles. En effet, quelques patients atteints de MS avancée peuvent présenter une mutation de *KIT* dans une autre position que la position 816, qui pourra être identifiée par NGS si la charge allélique de cette mutation est suffisante (> 2%).

3. Un dosage de la tryptase sérique basale en dehors d'une réaction anaphylactique supérieur à > 20 µg/L. Il s'agit d'un critère diagnostique mineur de mastocytose systémique. Le taux est à mettre en perspective en fonction de la présence d'une duplication ou amplification de l'allèle alpha du gène *TPSAB1* responsable du phénotype d'HαT à rechercher si l'on souhaite ajuster le taux de tryptase (présente chez 5-7% de la population générale). Ce critère n'est pas applicable s'il existe une hémopathie myéloïde associée.

Après avoir confirmé le diagnostic de MS, le diagnostic de MS avancée est retenu si au moins une des conditions suivantes est retrouvée :

- (i) des critères de gravités (C-Findings ou critères C)
- (ii) et/ou le critère de la leucémie à mastocyte (infiltration par >20% de l'ensemble des cellules médullaires par des mastocytes anormaux au myélogramme) et/ou (iii) le diagnostic d'une hémopathie maligne associée.

Les C-findings sont les suivants :

- a. Une ou plusieurs cytopénie(s) : PNN <1 G/L, taux d'hémoglobine <10 g/dL, et/ou plaquettes <100 G/L.
- b. Hépatopathie : ascite et enzymes hépatiques élevées ± hépatomégalie ou cirrhose ± hypertension portale.
- c. Splénomégalie palpable avec hypersplénisme ± perte de poids ± hypoalbuminémie
- d. Manifestations gastro-intestinales : malabsorption digestive avec hypoalbuminémie et perte de poids >10 kg.
- e. Manifestations osseuses: ostéolyse de grande taille (≥ 2 cm) avec fracture pathologique non liée à de l'ostéoporose ± douleurs osseuses.

Prise en charge de la mastocytose

La prise en charge des mastocytoses avancées dépend du sous-type de la maladie ainsi que des facteurs pronostiques de la mastocytose et de l'éventuelle hémopathie maligne associée.

Cette prise en charge comprend :

- Des mesures de précaution générales liées à la mastocytose.
- Un traitement symptomatique des éventuels signes d'activation mastocytaire
- Un traitement étiologique de la mastocytose. Il aura pour objectif d'augmenter l'espérance de vie, voire de guérir le patient en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH). Les seuls traitements étiologiques ayant une autorisation de mise sur le marché dans les MS-Avancées sont la midostaurine et l'avapritinib, des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), actifs sur le mutant *KIT* D816V.

Précautions générales

Les patients doivent être informés de certaines attitudes, 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 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.

Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont plus fréquentes chez le patient avec mastocytose avancée, et 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.

Certains médicaments doivent faire l'objet d'une attention plus particulière, sans être nécessairement contre-indiqués : AINS et morphiniques notamment. Les interventions chirurgicales programmées sous anesthésie générale nécessitent des précautions particulières. Elles sont actuellement codifiées : prémédication adéquate, éviction au maximum des facteurs physiques pouvant stimuler une dégranulation mastocytaire (par exemple: différence de température, friction...), choix des anesthésiques les moins histamino-libérateurs, monitoring

soigneux visant à traiter précocement toute hypotension. Des recommandations anesthésiques de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) ont été publiées par Dewachter P, et al, et par Inger Femke Astra Bocca-Tjeertes et Annick A. J. M. Van de Ven.

Il est important que les patients aient sur eux une carte spécifique mentionnant le diagnostic de mastocytose, les coordonnées du médecin référent et la prise en charge en cas d'urgence (dont la chirurgie urgente). A ce titre, une carte CEREMAST de la filière Maladies Rares en Immuno-Hématologie (MARIH) est disponible pour les patients atteints de mastocytose.

Une information du patient devra être réalisée pendant la consultation et sera 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/). Si possible, un plan d'éducation thérapeutique sera proposé au patient.

Enfin, en cas d'urgence médicale, un guide sur Orphanet est disponible pour les médecins non-spécialisés :

https://marih.fr/actualites/mise_en_ligne_fiche_orphanet_urgences_mastocytoses/

Traitement symptomatique

Les mastocytoses, qu'elles soient avancées ou non avancées, peuvent être à l'origine de symptômes chroniques et/ou ponctuels mais récidivants liés à une activation mastocytaire inadaptée. La prise en charge de ces signes potentiellement handicapants nécessite souvent un traitement symptomatique en association avec le traitement étiologique. L'ensemble de la prise en charge symptomatique est la même que décrite dans le PNDS pour les MS-non-avancées chez l'adulte.

Les antihistaminiques anti-H1 (pas d'AMM dans cette indication) de 2^{ème} génération, parfois associés aux anti-H2 (pas d'AMM dans cette indication) selon leur disponibilité, constituent la pierre angulaire des thérapeutiques de première ligne pour bloquer les récepteurs cellulaires activés par l'histamine. Les anti-H1, de préférence de 2^{ème} génération (dites non-sédatifs) sont efficaces surtout sur les flushs et le prurit.

Les anti-H2 sont quant à eux surtout efficaces sur les manifestations digestives.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (pas d'AMM dans cette indication) peuvent être proposés de manière ponctuelle, notamment lorsqu'il existe une inefficacité des anti-H2.

Les inhibiteurs des leucotriènes (montelukast) (pas d'AMM dans cette indication) peuvent agir sur le prurit, les signes ORL et respiratoires, les poussées vasomotrices mais aussi en cas de pollakiurie liée à une cystite interstitielle.

Le stabilisateur de membrane mastocytaire (cromoglycate disodique) est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale. Aux doses de 100 ou 200 mg, en 3 ou 4 prises par jour avant les repas, il peut améliorer les symptômes digestifs et les signes systémiques déclenchés par l'alimentation. Il constitue un complément utile dans la prise en charge symptomatique, en particulier chez les patients réfractaires aux traitements antihistaminiques seuls.

Tout patient avec mastocytose systémique doit avoir une trousse d'urgence contenant deux stylos d'adrénaline (épinéphrine) auto-injectables, d'administration en intra-musculaire, du fait du risque élevé d'anaphylaxie doit être prescrite au patient. Le patient doit être éduqué à son utilisation et doit l'avoir toujours à portée de main, y compris dans des environnements perçus comme même en milieu qui lui paraît médicalisés, comme chez son médecin traitant ou lors d'un examen radiologique. La prescription doit être renouvelable. Le stylo se conserve à température ambiante (<25°C). La dose est de 0,15 mg entre 8 et 25 kg, de 0,3 mg entre 25 et si le poids est < 60 kg et de ou 0,5 mg si celui-ci est > 60 kg. En cas d'état de choc, le patient et/ou son entourage doit/doivent être en mesure d'administrer une injection le plus rapidement possible, et la renouveler 10 minutes plus tard, si nécessaire.

L'omalizumab, un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre les immunoglobulines E (IgE), peut réduire le nombre de réactions anaphylactiques, idiopathiques ou inexplicables en particulier chez les patients atteints de mastocytose systémique ayant ce type de manifestations non contrôlées par les antihistaminiques, ou les stabilisateurs de mastocytes (comme le cromoglycate).

Traitement étiologique

Le traitement étiologique des MS-Avancées a pour objectif de diminuer l'infiltration mastocytaire pathologique afin d'augmenter la survie des patients, voire d'obtenir une guérison en cas d'allo-CSH. La prise en charge d'une éventuelle hémopathie maligne associée doit être prise en considération dans la décision thérapeutique. Elle nécessite une prise en charge spécifique en hématologie qui ne sera pas détaillée dans ce PNDS.

Le 1^{er} médicament ayant obtenu une AMM dans les MS-Avancées est la midostaurine. Ce médicament est un ITK qui cible le récepteur KIT et est actif sur la mutation la plus fréquemment détectée dans les MS (*KIT* D816V). Tous les sous-types de MS-Avancées peuvent répondre à ce traitement mais la MSA est la forme qui répond le mieux au long cours. Le traitement peut poser des problèmes de tolérance, particulièrement au niveau digestif, avec des nausées et vomissements fréquents. Un traitement antiémétique prophylactique est donc souvent nécessaire en association. Un 2^{ème} ITK a obtenu plus récemment une AMM ; il s'agit de l'avapritinib. Cet ITK est plus spécifique de la mutation *KIT* D816V que la midostaurine. Les études ont montré des réponses prolongées avec l'avapritinib dans les différents sous-types de MS-Avancées, bien que les patients avec MS-AHM semblent présenter un risque de rechute plus élevé que les autres. La tolérance digestive du médicament est bien meilleure. Cependant le traitement peut être à l'origine de thrombopénie et d'hémorragie. Une surveillance rigoureuse clinique et biologique (numération des plaquettes de façon régulière) est donc nécessaire, tout particulièrement lors des premiers mois de traitement.

Enfin, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste le seul traitement potentiellement curatif des MS-Avancées. La greffe doit être proposée aux patients en fonction du type de maladie, de la ligne thérapeutique, du niveau de réponse au traitement médicamenteux et du terrain, incluant l'âge et les comorbidités. Ainsi, dans la LM, l'allo-CSH doit être envisagée dès la 1^{ère} ligne thérapeutique après avoir obtenu la meilleure réponse, alors que dans les MSA, elle n'est envisagée qu'en cas de mauvaise réponse aux 2 ITK utilisés successivement. Enfin, dans les MS-AHM, elle sera recommandée en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne thérapeutique en fonction du pronostic de la mastocytose et de l'hémopathie maligne associée. Dans tous les cas, une discussion en RCP nationale mastocytose est hautement recommandée pour optimiser la prise en charge du patient.

Guide dédié aux médecins spécialistes

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 avancée : mastocytose systémique agressive, mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne et leucémie à mastocytes (1–5). Les mastocytoses regroupent un ensemble de pathologies hématologiques caractérisées par une accumulation et/ou prolifération de mastocytes atypiques dans un ou plusieurs organes. La prévalence est en augmentation avec le temps, probablement en rapport avec un meilleur diagnostic (6–10). Parmi les mastocytoses, les formes avancées représentent 5-10% des cas.

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 primaire 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 cadre des affections ALD-30 (hémopathies malignes).

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la survie globale, la survie sans progression de la maladie, et 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.marih.fr

Évaluation initiale

L'examen clinique initial doit rechercher les éléments nécessaires au diagnostic de mastocytose, aux signes de gravité ainsi que le dépistage des comorbidités.

Objectifs principaux

- Éliminer un diagnostic différentiel (Annexe 1)
- Confirmer le diagnostic de mastocytose systémique
- Confirmer le diagnostic de forme avancée de mastocytose
- Confirmer le diagnostic d'une éventuelle hémopathie maligne
- Rechercher des comorbidités éventuelles
- Évaluer le pronostic évolutif de la maladie
- Poser les indications thérapeutiques

Professionnels impliqués

Le plan de traitement du patient atteint de mastocytose avancée est sous la responsabilité de médecins spécialistes des pathologies mastocytaires (hématologues, internistes, dermatologues, rhumatologues, allergologues) : spécialistes hospitaliers 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 ;
- Le diététicien(ne) formé(e) à la pathologie ;
- Le kinésithérapeute, souvent impliqué dans la prise en charge ;

- Le psychologue ;
- L'assistante sociale.

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, hémopathies malignes), terrain atopique...
 - Familiaux de mastocytose, d'anaphylaxie.
 - Gynécologiques avec entre autres la présence d'une endométriose, le type de contraception (en particulier si un traitement tératogène est envisagé)...
 - Anaphylactiques: l'interrogatoire devra préciser tous les médicaments, aliments ou situations ayant occasionné des signes d'allergie ou d'anaphylaxie : éruption urticarienne, exanthème, angioœdème, malaise, dyspnée, bronchospasme, troubles digestifs, hypotension et choc, arrêt cardiaque. 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), il faudra prévoir une consultation avec un allergologue pour différencier une allergie vraie (menaçant le pronostic vital) d'une activation mastocytaire non-spécifique (non grave), afin de déterminer les mesures d'éviction appropriées. L'allergologue fera selon les cas des tests allergologiques: prick-tests, tests intradermiques, parfois test de réintroduction....
- Les signes généraux: asthénie; amaigrissement...
- L'impact sur la qualité de vie (Annexe 2, MC-QOL) (11)

Examen clinique des patients

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

- Poids, *performance status* selon l'OMS, température, tension artérielle, pouls
- Ascite
- Hépatomégalie, splénomégalie, adénopathie
- Syndrome hémorragique
- Foyer infectieux
- Signes de fracture/tassement vertébral
- Atteinte cutanée de la MS (2,3,5,13): Les MS-Avancées peuvent se manifester par des lésions cutanées de type maculo-papules multiples pigmentées et inflammatoires plus ou moins étendues, parfois groupées en plaques et placards (14). Le signe de Darier est souvent présent et 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. 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 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%).

Recherche de signes d'activation mastocytaire (2,3,5,13)

Le mastocyte peut être activé par des phénomènes IgE médiés (réactions allergiques spécifiques menaçant le pronostic vital) ou par des phénomènes non IgE médiés (non spécifiques).

Lorsqu'il est activé, le mastocyte libère des médiateurs chimiques contenus dans des granulations, comme l'histamine ou la tryptase. Ces épisodes sont dénommés dégranulation ou activation mastocytaire.

Même si les symptômes d'activation mastocytaire sont moins fréquents dans les MS-Avancées que dans les MS-non avancées, les signes d'activation mastocytaire sont à rechercher:

- Les signes cutanés, très fréquents : prurit, éruption érythémateuse, bouffées vasomotrices.
- Les signes digestifs : douleurs abdominales, reflux gastro-oesophagien, diarrhées, nausées, vomissements
- Les signes ORL: rhinite chronique, encombrement nasal
- Les signes respiratoires: hyperréactivité bronchique, toux chronique
- Les signes urinaires: pollakiurie, cystalgies.
- Les signes d'anaphylaxie, typiquement très sévères à prédominance cardiovasculaire, de type syncope, sans manifestation cutanée associée, et pouvant conduire à un syndrome coronarien aigu (Syndrome de Kounis) ou au décès. Il faudra plus particulièrement rechercher les réactions suite à une piqûre d'hyménoptère ou des malaises inexpliqués pouvant traduire une anaphylaxie idiopathique sans facteur déclenchant retrouvé.
- Une ostéoporose précoce et/ou des fractures vertébrales à basse énergie (faible traumatisme) sans cause classique d'ostéoporose, et des ostéocondensations qui sont décrites dans 10% des cas.

Signes cliniques et biologiques en faveur des MS-Avancées (4)

- Altération de l'état général avec perte de poids >10% sur les 6 derniers mois.
- Des diarrhées chroniques sévères avec un syndrome de malabsorption digestive et hypo-albuminémie.
- Une organomégalie : hépatomégalie et/ou splénomégalie pour les plus fréquentes.
- Une ascite et/ou des signes d'hypertension portale, souvent associés à des anomalies du bilan hépatique (cholestase anictérique).
- Des signes d'insuffisance médullaire (syndrome anémique, aplasie fébrile, signes hémorragiques) avec mise en évidence à la NFS de cytopénies (anémie, thrombopénie, leucopénie) ou des mastocytes circulants.
- Des signes en faveur d'une hémopathie associée (hyperleucocytose, présence de blastes circulants, myélémie, monocytose chronique inexpliquée).

Examens d'imagerie et endoscopique

Les examens d'imagerie réalisés dans le cadre de la prise en charge d'une mastocytose systémique avancée ont pour objectif de mettre en évidence (i) les C-findings, (ii) les complications éventuelles et (iii) les comorbidités (15–22). Certains doivent être faits de façon systématique, d'autres en fonction des signes cliniques:

- Examens systématiques:

Le scanner TAP aura pour objectif de mettre en évidence des signes d'hépatopathie, d'hypertension portale, d'organomégalie, d'adénopathie.

Le scanner osseux corps entier aura pour objectif de rechercher des lésions spécifiques de mastocytose (ostéocondensation, lésions ostéolytiques) et d'éventuelles complications.

L'ostéodensitométrie pour rechercher une ostéoporose associée, complication classique des mastocytoses en règle générale.

- Examens en fonction des signes cliniques

L'IRM du rachis peut être utile pour identifier l'infiltration mastocytaire médullaire et documenter des complications de tassement vertébraux.

La gastroscopie et la coloscopie avec des biopsies étagées devant des diarrhées chroniques avec malabsorption.

Le TEP scanner n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de la mastocytose avancée en dehors de la recherche de diagnostic différentiel. Un hypermétabolisme intense peut être retrouvé au niveau de lésions de type sarcome mastocytaire.

Anatomo-cyto-pathologie (23–31)

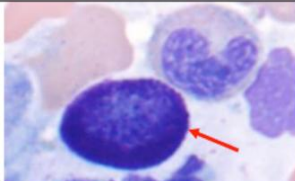
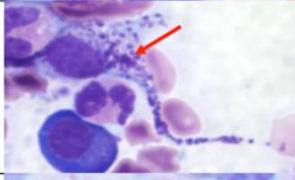
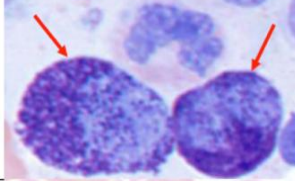
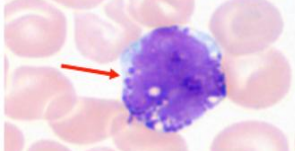
Mast cell types	Morphology		Types of disease
Normal/reactive	Round, well-granulated, with granules that fill the cytoplasm and obscure the nucleus; round to oval nucleus		Normal marrow, mast cell hyperplasia, well differentiated SM
Atypical type I (spindle shaped)	Hypogranular, enlarged, with cytoplasmic projections		Indolent SM, ASM, SM-AHN
Atypical type II (promastocyte)	Enlarged and round, hypogranular; indented bilobed nuclei		Mast cell leukemia, myelomastocytic leukemia
Metachromatic blast (immature)	Hypogranular with a few large metachromatic granules; high nuclear-to-cytoplasm ratio; smooth chromatin in nuclei		Mast cell leukemia, myelomastocytic leukemia

Figure 1 : Morphologie normale et pathologique du mastocyte. Tiré de: “General histopathological aspects Mastocytosis. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings.” (24)

Les morphologies des mastocytes physiologiques et pathologiques sont bien décrites:

- Cellule normale: ronde, avec des granulations bien visibles qui remplissent le cytoplasme et masquent un noyau rond ou ovalaire (Figure 1).
- Plus la cellule est indifférenciée, plus sa morphologie sera atypique avec une perte des granulations et des projections cytoplasmiques (spindle-shape). On verra alors:
Des mastocytes atypiques de type I, aspect typique des proliférations mastocytaires

clonales mais non présent universellement.

Des mastocytes de type II (promastocytes) sont de taille augmentée avec un noyau bilobé et indenté.

Puis dans les formes les plus indifférenciées, on observe des blastes métachromatiques avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique, quelques granulations métachromatiques et une chromatine lisse.

Il existe une certaine corrélation anatomo-cyto-clinique avec, dans les formes les moins avancées ou peu agressives, des mastocytes plutôt différenciés (type I) et dans les formes agressives, des mastocytes plutôt de type II (promastocytes), ou même avec un aspect cytologique proche des blastes métachromatiques dans le cadre des leucémies à mastocytes.

L'infiltration médullaire des mastocytes se présente également sous plusieurs formes:

- Infiltration de type 1 correspondant au critère diagnostique majeur, marquée par la présence d'agrégats granulomatoïdes de ≥ 15 mastocytes.
- Infiltration de type 2 est une infiltration diffuse de mastocytes lâches.
- Infiltration de type 3 qui représente une infiltration mixte.

La présentation histologique est variable selon les individus et selon les sous-types de mastocytoses. Ainsi, dans la mastocytose systémique indolente, les agrégats mastocytaires multifocaux ne sont retrouvés que dans 63% des cas, soulignant que le critère majeur n'est pas un critère indispensable au diagnostic. Le diagnostic repose alors uniquement sur les critères mineurs.

Immunophénotypage (32,33)

Les mastocytes anormaux peuvent exprimer les marqueurs CD2 et/ou CD25 et/ou CD30. Ces expressions constituent un critère mineur pour l'OMS 2022 et l'ICC 2022 (34,35). Le CD25 est considéré comme le marqueur le plus spécifique pour identifier les mastocytes néoplasiques, du moment où le CD2 est d'expression variable. Il a une sensibilité de 92%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 66%.

Le CD30 ne faisait pas partie des critères diagnostiques jusqu'à leur dernière révision en 2022. Des études récentes ont montré que le CD30 est exprimé chez environ 80% des patients atteints

de mastocytose systémique, tous types confondus, sans qu'aucune corrélation immuno-clinique n'ait été établie avec son expression.

Il existe enfin quelques rares cas de mastocytose avec un phénotype bien différencié (well-differentiated systemic mastocytosis WDSM) qui se distinguent par une absence d'expression aberrante du CD2 ou du CD25, une expression fréquente du CD30 et qui sont associés à des mutations de *KIT*, en dehors du codon 816, ou bien par l'absence de mutation de *KIT* (*KIT* WT) et qui présentent, a priori, une sensibilité accrue à l'Imatinib.

Tryptase

Les mastocytes physiologiques présentent *in vivo* différents niveaux d'activation et les mécanismes activateurs de la sécrétion des médiateurs mastocytaires ne sont pas encore tout à fait élucidés. Parmi les médiateurs mastocytaires, la tryptase est un des marqueurs les plus importants sur le plan diagnostique (36–41). La tryptase est sécrétée de manière continue par les mastocytes normaux et pathologiques (tryptase sérique basale) et est ainsi un reflet de la quantité de mastocytes tumoraux. Une augmentation de la tryptase après un épisode anaphylactique (tryptase per critique) permet de documenter la dégranulation mastocytaire. Un taux de tryptase sérique basale > 20 µg/l est un critère mineur de diagnostic de mastocytose selon l'OMS.

La tryptasémie basale est par ailleurs augmentée dans l'alpha-tryptasémie héréditaire (HαT : hereditary α-tryptasemia), un polymorphisme génétique autosomique dominant relativement commun (de l'ordre de 5-7% dans la population occidentale) (42,43). La HαT est significativement plus fréquente chez les patients avec des troubles mastocytaires clonaux que dans la population générale (12% à 20% en fonction des séries) (44). En cas d'HαT, il est proposé d'ajuster le taux de tryptase sérique basale de la façon suivante : diviser la tryptase basale par 1 + le nombre de copies supplémentaires du gène codant pour alpha-tryptase.

Les niveaux de tryptase basale varient considérablement selon les sous-groupes de mastocytoses systémiques. Les formes avancées de mastocytoses (MSA, MS-AHM et LM) présentent une proportion significativement plus élevée de patients avec un taux de tryptase très élevé (> 200 µg/L). En revanche, certaines études rapportent que le taux de tryptase peut être inférieur à 20 µg/L chez 30 % des patients, bien qu'il dépasse généralement le seuil diagnostique chez 96 % des patients atteints d'ASM. Les taux de tryptase peuvent enfin être augmentés dans d'autres néoplasies myéloïdes (leucémie aiguë myéloïde, leucémie myéloïde chronique et syndromes myélodysplasiques), ainsi que dans l'insuffisance rénale chronique terminale ou

encore le syndrome coronarien aigu.

Par conséquent, un taux de tryptase élevé n'est pas synonyme obligatoirement de mastocytose (ainsi qu'un taux normal de tryptase sérique basale n'élimine pas la mastocytose). Par ailleurs, le taux de tryptase ne constitue pas un critère diagnostique mineur dans les cas de MS-AHM compte tenu de son élévation dans certaines hémopathies myéloïdes.

Biologie moléculaire

Mutations du gène *KIT*

Le KIT (aussi appelé CD117) est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase de type III exprimé par les mastocytes, les progéniteurs hématopoïétiques, les cellules germinales, les mélanocytes, les cellules interstitielles de Cajal du tractus digestif. KIT est impliqué dans toutes les étapes du développement mastocytaire normal, dans l'hématopoïèse, dans la gamétogénèse, dans la mélanogénèse et dans la régulation de la motilité gastro-intestinale. L'expression de *KIT* diminue au fil de la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques en cellules matures de toutes les lignées, à l'exception des mastocytes qui gardent un haut niveau d'expression membranaire de KIT. L'interaction entre KIT et son ligand, le stem-cell factor (SCF) est impliquée dans la régulation de la prolifération, de la maturation de l'adhésion, la chimiotaxie, l'activation et la survie cellulaire.

La présence d'une mutation activatrice du codon 816 ou dans une autre région critique de *KIT* est un critère mineur dans les deux classifications OMS 2022 et ICC 2022 (45–53). Plus de 50 mutations différentes ont été décrites au cours des mastocytoses: la mutation D816V est la plus fréquente et est retrouvée dans >90% des cas de mastocytoses systémiques selon les séries, les méthodes de détection et le tissu étudié (sang, peau ou moelle osseuse), indépendamment du sous type de SM (54–56).

En routine clinique, la recherche d'une mutation de *KIT* s'effectue soit par ASO-qPCR soit par ddPCR, qui sont les techniques les plus sensibles (sensibilité pour la détection de la charge allélique de 0.01%-0.1%).

Des études de biologie moléculaire utilisant le tri cellulaire ont démontré que la présence extra-mastocytaire d'une mutation de *KIT*, correspondant à une atteinte multi-lignée hématologique, est plus fréquente dans les mastocytoses avancées (MSA et LM). Dans ces cas, le mutant de *KIT* est retrouvé dans les polynucléaires, les lymphocytes et les monocytes. Par ailleurs, il a été confirmé que l'implication multi-lignée par le *KIT* mutant est associée à un mauvais pronostic en termes de survie.

De plus, l'absence de mastocytes circulants dans la majorité des cas de mastocytoses systémiques avancées (à l'exception de la leucémie mastocytaire) indique que la détection d'une charge allélique de *KIT* (variant allele frequency, VAF) dans le sang reflète une présence extra-mastocytaire de la mutation *KIT*. Il a ainsi été montré qu'une VAF *KIT* D816V $\geq 1-2\%$ dans le sang périphérique est corrélée à une implication multi-lignée par ce mutant de *KIT*.

Mutations additionnelles et cytogénétique

Bien que *KIT* muté soit la signature moléculaire de la mastocytose systémique, et que le mutant D816V active de façon constitutive, ligand-indépendante le récepteur, des études effectuées chez des souris transgéniques pour cette mutation montrent que le récepteur muté n'est capable d'induire à lui seul qu'un phénotype mastocytaire de croissance lente, non agressive. De plus, la mutation *KIT* n'est pas indispensable à la survenue d'une mastocytose, puisqu'elle n'est pas retrouvée dans toutes les formes de mastocytose, aussi bien dans la mastocytose cutanée que dans les formes leucémiques. Ces données suggèrent que la présence d'autres événements oncogéniques additionnels pourrait expliquer l'hétérogénéité de la mastocytose systémique, et notamment l'existence de formes avancées.

Ainsi, dans les formes de mastocytoses avancées, on retrouve des mutations additionnelles chez $> 90\%$ des patients, les plus fréquentes étant *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2*, *N/KRAS* (55,57–67). Ces mutations, qui sont impliquées dans le splicing de l'ARN, la méthylation de l'ADN, les modifications de la chromatine, la régulation de la transcription ou la transduction des voies de signalisation intracellulaire, sont des mutations retrouvées dans les hémopathies myéloïdes et peuvent expliquer l'évolution des mastocytoses avancées.

La présence de ces mutations peut être associée à un mauvais pronostic, en particulier pour *ASXL1*, *SRSF2* et *RUNX1* (panel S/A/R) avec un impact significatif sur la médiane de survie. Ainsi, Jawhar et al. ont montré une médiane de survie non atteinte, de 3,9 ans et de 2,7 ans selon la présence de 0, 1 ou ≥ 2 mutations (p-value $< 0,0001$) dans le panel S/A/R chez une cohorte de 70 patients avec mastocytose systémique avancée.

Dans le cas des MS-AHM, les mutations additionnelles retrouvées peuvent également être spécifiques de l'AHM (transcrit BCR::ABL1 dans les MS-LMC ou FIP1L1-PDGFR α dans les MS-CEL, par exemple).

Enfin, des anomalies cytogénétiques sont parfois retrouvées et sont associées à un plus mauvais pronostic (68).

Diagnostic positif de mastocytose systémique avancée

Le diagnostic de MS-Avancée repose sur les critères de l'OMS ou de l'ICC publiés en 2022 (34,35). Il est confirmé tout d'abord par la présence des critères de MS après réalisation d'un bilan comprenant :

1. Une biopsie ostéomédullaire à la recherche du critère diagnostique majeur (infiltrats denses multifocaux de mastocytes de ≥ 15 mastocytes agrégés retrouvés après coloration immuno-histologique de la tryptase ou du CD117) et du critère mineur cytologique (25% des mastocytes fusiformes, dégranulés) ;
2. L'aspiration de la moelle osseuse 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 immuno-phénotypique (en cytométrie de flux) ou immuno-histochimique sur lame de biopsie à la recherche de mastocytes exprimant le CD2 et/ou le CD25 et/ou le CD30
 - c. La recherche d'une mutation activatrice du gène *KIT*. La mutation D816V est la plus fréquente et est retrouvée dans plus de 90% des cas de MS. Cette recherche doit se faire par ASO-qPCR ou par droplet (ddPCR) à partir d'ADN extrait de la moelle osseuse (technique consensuelle en Europe, quantitative avec un seuil de détection de 0,01%). 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. La recherche de mutation *KIT* par technique Next Generation Sequencing (NGS) n'est pas recommandée en pratique en raison de sa faible sensibilité ;
3. Dosage de la tryptase sérique basale en dehors d'une réaction anaphylactique. Un taux > 20 $\mu\text{g/L}$ est un critère diagnostique mineur de mastocytose systémique. Le taux est à mettre en perspective en fonction de la présence d'une duplication ou amplification de l'allèle alpha du gène *TPSAB1* responsable du phénotype d'H α T. IL faut le rechercher si on veut ajuster le taux de tryptase (présente chez 5-6% de la population générale, <https://bst-calculater.niaid.nih.gov/>). Ce critère est non valable en cas d'hétopathie maligne associée.

Le diagnostic de MS repose sur la présence du critère majeur avec au moins un critère mineur

ou bien en présence d'au moins 3 critères mineurs (à noter que le critère majeur manque dans environ 1/3 des diagnostics de MS).

Après avoir confirmé le diagnostic de MS, le diagnostic de MS avancée est retenu si au moins une des conditions suivantes est retrouvée : présence (i) des critères de gravité (C-Findings) et/ou (ii) critères de leucémie à mastocyte (infiltration par >20% de l'ensemble des cellules médullaires par des mastocytes anormaux au myélogramme) et/ou (iii) diagnostic d'une hémopathie maligne associée (69).

Les C-Findings sont les suivants :

- a. Une ou plusieurs cytopénie(s): PNN < 1 G/L, taux d'hémoglobine <10 g/dL, et/ou plaquettes PLT <100 G/L.
- b. Hépatopathie: ascite et enzymes hépatiques élevées ± hépatomégalie ou cirrhose ± hypertension portale.
- c. Splénomégalie palpable avec hypersplénisme ± perte de poids ± hypoalbuminémie.
- d. Manifestations Tractus gastro-intestinales: malabsorption digestive avec hypoalbuminémie et perte de poids >10 kg.
- e. Manifestations osseuses: ostéolyse de grande taille (≥ 2 cm) avec fracture pathologique non liée à de l'ostéoporose ± douleurs osseuses

Classification OMS et ICC 2022 de la mastocytose

Les classifications OMS et ICC sont globalement les mêmes pour les sous-types de mastocytoses, à l'exception de la mastocytose médullaire (Bone Marrow Mastocytosis), qui n'est retenue que par la classification OMS, et qui présente des caractéristiques cliniques propres puisque ces patients sont particulièrement à risque de développer de l'ostéoporose précoce et des réactions anaphylactiques graves notamment aux venins d'hyménoptère. Les mastocytoses systémiques sans atteinte cutanée, mais avec un taux de tryptase > 125 µg/L (après ajustement en cas d'HαT) et/ou avec un B-Finding (voir Annexe 3) sont toujours considérées comme des mastocytoses systémiques indolentes.

Ces classifications distinguent différents types de mastocytoses systémiques (Tableau 1 et 2) : bone marrow mastocytosis (mastocytose médullaire), indolent systemic mastocytosis (MSI, mastocytose systémique indolente), smoldering systemic mastocytosis (MSS, mastocytose systémique en évolution lente), aggressive systemic mastocytosis (MSA,

mastocytose systémique agressive), systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm (MS-AHM, mastocytose systémique avec néoplasie hématologique associée) et mast cell leukemia (LM, leucémie à mastocytes, la forme la plus agressive). Les sous-types MSA, MS-AHM et LM forment le groupe des mastocytoses dites avancées « MS-Avancées » et sont caractérisés par un pronostic péjoratif.

Tableau 1 : Critères OMS 2022 pour le diagnostic de mastocytoses non avancées (adapté de Valent et al. Hemasphere 2021)

Sous type de mastocytose non avancée

Mastocytose médullaire pure ou isolée

Aucune lésion cutanée

Aucun(s) critère(s) B

Aucun(s) critère(s) C

Tryptase sérique basale <125 µg/L

Aucun infiltrat dense de SM dans un organe extramédullaire

Aucun critère de LM

Aucun critère d'hémopathie maligne associée

MSI typique

Lésions cutanées typiques

Aucun ou un seul B finding

Aucun C finding

Aucun critère de LM

Aucun critère de MS-AHM

MSI sans lésions cutanées

Aucune lésion cutanée

Aucun ou un B finding et/ou :

Tryptase sérique basale ≥ 125 ng/mL et/ou :

Infiltrats denses de MC dans un organe extramédullaire

Aucun C finding

Aucun signe/critère de LM

Aucun signe/critère de MS-AHM

MSS (MS en évolution lente)

Deux ou trois B findings

Aucun C finding

Aucun signe/critère de LM

Aucun signe/critère de MS-AHM

MC = mastocytes ; **MSI** = mastocytose systémique indolente ; **LM** = leucémie à mastocytes ; **MS** = mastocytose systémique ; **MS-AHM** = mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne ; **MSS** = mastocytose systémique en évolution lente ; **B-findings** = voir annexe 3.

Le groupe MS-AHM est particulièrement hétérogène et il est à présent impératif de spécifier le composant mastocytaire (par ex : MS médullaire-AHM, MSI-AHM, MSS-AHM, MSA-AHM, etc.) ainsi que le composant AHM (MS-LMMC, MS-TE etc.). Les formes MSA peuvent être catégorisées en fonction de l'évolution d'une précédente MS (secondaire) ou bien *de novo* (primaire). Enfin, les LM sont catégorisées en fonction de la présence ou non de C-Findings (LM aiguë ou LM chronique, respectivement) et la présence ou non de >10% mastocytes circulants dans le sang (formes leucémiques ou aleucémiques, respectivement) (70).

Tableau 2 : Critères OMS 2022 pour le diagnostic de mastocytose avancée (adapté de Valent et al. Hemasphere 2021)

Catégorie	Sous-variante	Caractéristiques clés définissant (Critères)
MS-AHM	MS médullaire-AHM	Selon la variante de MS : Critères de l’OMS (critères consensuels) pour les variantes de MS
	MSI-AHM	
	MSS-AHM	
	MSA-AHM	
	LM-AHM	
Selon la AHM:		
	MS avec AHM myéloïde	Critères de l’OMS pour le type de AHM myéloïde
	(MS-LMMC, MS-LAM, ...)	

MS avec AHM lymphoïde		Critères de l'OMS pour le type de AHM lymphoïde
(MS-LAL, MS-MM, ...)		
MSA		Selon une néoplasie des mastocytes (MC) antérieure :
MSA primaire		Aucune MS antérieure connue
MSA secondaire		MS antérieure (MS médullaire, MSI, MSS,...)
LM		Selon une néoplasie des MC antérieure :
LM primaire		Aucune maladie des MC antérieure connue
LM secondaire		MS antérieure (MS médullaire, MSI, MSS,...)
Selon les atteintes organiques:		
LM chronique		Aucun(s) critère(s) C
LM aiguë		Un ou plusieurs C finding
Selon l'atteinte sanguine:		
LM aléucémique		MC <10 % des leucocytes sanguins
LM leucémique		MC ≥10 % des leucocytes sanguins

AHM = hématologique maligne associée; **LAL** = leucémie aiguë lymphoblastique; **LAM** = leucémie aiguë myéloïde; **MSA** = MS agressive; **LMMC** = leucémie myélomonocytaire chronique; **MSI** = mastocytose systémique indolente; **LM** = leucémie à mastocytes; **MM** = myélome multiple; **MS** = mastocytose systémique; **MSS** = mastocytose systémique à évolution lente; **OMS** = Organisation mondiale de la santé.

Prise en charge thérapeutique

Objectifs

Compte tenu du mauvais pronostic des MS-Avancées comparativement aux MS-non-avancées, l'objectif primaire de la prise en charge est d'augmenter la survie globale des patients tout en améliorant leur qualité de vie (1–3,5).

Le traitement a pour objectifs :

- L'augmentation de la survie globale et sans progression
- L'amélioration des symptômes et de la qualité de vie des patients ;
- La limitation des effets indésirables très fréquents liés à la durée prolongée de prise des traitements symptomatiques.

Proposition de prise en charge thérapeutique

Précautions générales

Certains conseils doivent être donnés aux patients afin d'éviter les poussées de dégranulation mastocytaire ou, plus grave encore, les anaphylaxies. Ces conseils ne sont ni strictes, ni exhaustifs et doivent s'adapter au cas par cas. Une attention particulière doit être portée aux facteurs déclenchants.

Ainsi, il faut éviter l'association de plusieurs facteurs pouvant favoriser la dégranulation des mastocytes comme certains 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, il faut prescrire au patient une trousse d'urgence contenant 2 stylos d'adrénaline (épinéphrine) auto-injectables, en intramusculaire. Le patient doit toujours l'avoir à portée de main (même en milieu qui lui paraît médicalisé, comme chez son médecin traitant ou lors d'un examen radiologique). Il doit être prescrit en double exemplaire et il se conserve à température ambiante. La dose sera de 0,3 mg si le poids est < 60 kg ou 0,5 mg si celui-ci est > 60 kg. L'injection peut être renouvelée après 5-10 minutes si nécessaire. Le patient et son entourage doivent être éduqués à l'auto injection.

Tous les types de médicaments peuvent être source de réaction anaphylactique, mais en dehors de certains curares utilisés en anesthésie, il n'existe aucune contre-indication de principe. En

revanche, une contre-indication stricte peut être décidée en cas de réaction allergique antérieure à un médicament, quel qu'il soit, pour un patient donné (71).

Les interventions chirurgicales programmées chez l'adulte nécessitent des précautions qui doivent être transmises aux anesthésistes. Elles sont actuellement 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. (72,73)

Il faut remettre au patient une carte spécifique mentionnant le diagnostic de mastocytose ainsi que le médecin référent, la personne de confiance, les précautions à prendre en cas de chirurgie. 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. Si possible, un plan d'éducation thérapeutique devra être proposé. Un guide numérique « 100 questions-100 réponses sur les mastocytoses » est aussi disponible sur le site MARIH (13) :

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://marih.fr/actualites/mise_en_ligne_fiche_orphanet_urgences_mastocytoses/

Prise en charge symptomatique (Annexe 4)

Comme dans la MS-non avancée, les patients atteints de MS-Avancées peuvent présenter des signes d'activation mastocytaire. Les traitements cytoréducteurs (voir ci-dessous) peuvent à la fois diminuer la quantité de mastocytaire clonaux, mais aussi les symptômes d'activation mastocytaire (2,5).

- Les antihistaminiques 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.
- Les anti-H2 sont efficaces sur les manifestations gastro-duodénales: ulcère, gastrite,

diarrhée... 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 anti- H1 et anti- H2 peuvent être associés pour potentialiser leurs effets notamment sur les flushs et les troubles digestifs.

- Les inhibiteurs des leucotriènes (montélukast) (pas d'AMM) peuvent agir sur les signes ORL, le prurit et les poussées vasomotrices mais aussi en cas de cystite interstitielle.
- Le stabilisateur de membrane mastocytaire (cromoglycate disodique) est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale. Aux doses de 100 ou 200 mg, prises 3 fois par jour, il diminue les symptômes digestifs et, parfois, le prurit et d'autres symptômes systémiques. Il faut attendre au moins 2-3 semaines pour juger de son efficacité.
- Le stylo d'adrénaline (épinéphrine) auto- injectable doit être proposée au patient ayant un antécédent de réaction anaphylactique sévère ou très sévère. Le patient et son entourage doivent être formés à l'auto-administration. Le patient doit toujours l'avoir à portée de main.
- La corticothérapie générale n'a qu'un effet suspensif avec parfois un risque de rebond à l'arrêt. De plus, elle majore le risque d'ostéoporose. 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.
- L'omalizumab, qui n'a pas l'AMM dans cette indication, a montré son efficacité dans des études rétrospectives. Il permet d'améliorer les symptômes d'activation mastocytaire des MS-non-Av. La dose et la fréquence des injections sont très variables en fonction de la tolérance et de l'efficacité: 150 mg ou 300 mg toutes les 2 à 4 semaines, (74,75). Les patients peuvent parfois présenter un effet fin de dose, ce qui peut être prévenu en augmentant la fréquence d'administration. La fréquence des injections peut être hebdomadaire si besoin. Les deux premières injections se font en général en milieu hospitalier ce qui permet d'éduquer le patient à l'auto-administration.
- Le traitement de la douleur est un des aspects les plus importants de la prise en charge compte-tenu de son impact sur la qualité de vie des patients avec mastocytose. Ces douleurs peuvent être de plusieurs types: musculosquelettiques, osseuses (liées à des lésions ostéolytiques ou à une fracture vertébrale), neuropathiques, céphalées, douleurs abdominales chroniques, cystalgies chroniques etc.... En dehors des antalgiques habituels, des molécules ont montré une certaine efficacité pour soulager les douleurs

rebelles (76–78) : traitement ciblant le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) type mémantine, méthadone ou kétamine; cannabidiol (CBD) de synthèse en préparation magistrale, préparation magistrale de crème contenant du baclofène (notamment en cas de crampes, douleurs musculaires), amitriptyline, mepyramine (notamment en cas de douleurs neuropathiques), PEA...

Prise en charge de l'ostéopénie et de l'ostéoporose (79–82)

La densitométrie osseuse est l'examen de référence pour le diagnostic. Certains patients avec mastocytose peuvent présenter des lésions ostéocondensantes qui peuvent être à l'origine d'une surestimation du T-score et donc d'une sous-estimation de l'ostéoporose.

Il faut chercher les facteurs favorisant l'ostéoporose: ménopause, ostéoporose fracturaire familiale, corticothérapie, tabagisme, alcoolisme chronique.....

En plus des mesures pharmacologiques, il faut corriger les facteurs de risque d'ostéoporose, de chutes, et favoriser l'activité physique. Ce sont des éléments indispensables de la prise en charge (questionnaire GRIO, PNDS MS-non-avancées de l'adulte).

- Substitution en calcium et vitamine D

Il est important d'évaluer les apports en calcium et vitamine D du patient. En cas de carence, une supplémentation devra être faite afin d'éviter l'aggravation de la perte osseuse et d'améliorer l'efficacité des médicaments anti-ostéoporotiques. Elle concerne tous les types de mastocytose systémique.

La consommation alimentaire de calcium doit être supérieure à 1000 mg/J. Il faut éduquer les patients à majorer leur consommation d'aliments riches en calcium, qui sont également des sources d'apports protéiques. Si l'augmentation des apports alimentaires n'est pas possible en cas d'intolérance digestive, une supplémentation calcique médicamenteuse devra être prescrite. La carence en vitamine D est définie par une concentration de 25-OH-D < ou égale à 30 µg/L ou 75 nmol/L. En cas de carence, il est recommandé de supplémenter en vitamine D (D3), par des gouttes journalières ou des ampoules ou capsules mensuelles (50 000 unités par mois) et adapter la supplémentation en fonction du taux de 25-OH-D.

- Traitement de l'ostéoporose documentée: il est recommandé de confier le patient à un rhumatologue pour traiter cette pathologie.

Deux cas de figures sont à distinguer :

(1) Les patients présentant une ostéoporose densitométrique isolée sans épisode de fracture.

L'indication de traitement sera posée selon les recommandations en vigueur grâce entre autres au calcul du score FRAX.

(2) Les patients présentant une ostéoporose avec des fractures (tassements vertébraux multiples, fracture des membres inférieurs, supérieurs etc...)

L'indication de traitement est formelle. En général, il est proposé en première intention des bisphosphonates plutôt par voie intraveineuse annuellement (acide zoledronique).

Concernant le dénosumab (pas d'AMM dans cette indication), il faut tenir compte de l'augmentation du risque de fracture vertébrale avec cascade fracturaire à l'arrêt du traitement. En effet, un phénomène de rebond associant l'augmentation des marqueurs du remodelage osseux, la diminution très rapide de la densité minérale osseuse et le risque de fractures vertébrales multiples a été décrit dans l'ostéoporose post-ménopausique traitée par dénosumab. Un phénomène identique est attendu chez les patients traités pour une ostéoporose liée à la mastocytose.

Enfin, l'ostéoporose sévère peut être une indication de traitement cytoréducteur de la mastocytose en cas d'échec ou intolérance des traitements anti ostéoporotiques.

Désensibilisation aux venins d'hyménoptères

En cas d'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères prouvée, 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.

L'ITA serait 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. Il n'y a pas d'Evidence Based Medicine pour décider si le traitement doit être fait à vie. Un article de recommandations européen de l'EAACI sur le sujet, la recommandent à vie en cas d'anaphylaxie après piqûre d'hyménoptères et de mastocytose.

L'ITA aux venins d'hyménoptères est en général bien tolérée chez les patients porteurs de mastocytose. Cependant, des cas de mauvaise tolérance avec réactions anaphylactiques peuvent être observés. L'utilisation d'omalizumab peut alors être proposée pour améliorer la tolérance.

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. Concernant le vaccin contre le virus SARS-CoV2, des recommandations internationales 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, ceci pendant au moins 12 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. Le calendrier vaccinal des patients ayant bénéficié d'une allo-CSH doit être effectué selon les recommandations spécifiques et aucune adaptation doit être effectuée en raison de l'antécédent de mastocytose.

Traitements cytoréducteurs (1,2,83)

Interféron alpha (utilisation actuellement exceptionnelle)

L'interféron alpha a été utilisé depuis les années 1990. Les quelques séries de cas publiés montrent une efficacité sur les symptômes liés à la dégranulation mastocytaire, notamment les signes cutanés, et digestifs (84–86). Sur 5 patients d'une série de la Mayo Clinic, seulement 2 ont obtenu une réponse majeure (c'est-à-dire une disparition des C-Findings). Dans une série plus conséquente de 40 patients, Lim et al. ont retrouvé un taux de réponse globale (c'est-à-dire au moins une réduction de 10-50% des symptômes) de 53% et de réponse majeure de 15%, avec un temps de réponse médian d'environ 12 mois. Le taux de réponse globale des patients avec MSI et MSA était de 60%, l'efficacité étant moindre dans le groupe des MS-AHM avec un taux de réponse globale de 45%. Ce traitement peut s'accompagner de fatigue, dépression, cytolyse et thrombocytopénie.

Imatinib (inefficace dans les mutations D816V)

L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a fait preuve d'une efficacité majeure lors du traitement des tumeurs stromales gastrointestinales et de la leucémie myéloïde

chronique. Dans le cadre des mastocytoses, la mutation de *KIT* porte presque toujours sur le site catalytique de KIT lui-même, ce qui les rend naturellement résistantes à l'imatinib ; c'est notamment le cas de la mutation D816V, la plus fréquente (87,88). En revanche, les mutations du domaine juxtamembranaire, telles que Val560Gly, Phe522Cys et Asp509Tyr, ou bien les formes WT sont sensibles à l'imatinib (AMM européenne et américaine dans les formes avancées sans mutation D816V). Enfin, l'imatinib est efficace dans les mastocytoses avec hyperéosinophilie associées à une mutation du gène de fusion *FIP1L1-PDGFRΑ*. D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans la leucémie myéloïde chronique, comme le nilotinib ou le dasatinib, n'ont pas donné de bons résultats (89,90).

Cladribine (2CdA): option thérapeutique chez les patients avec MS-Avancée réfractaire ou intolérante aux ITK (86,91–94)

La cladribine est un analogue nucléosidique utilisé notamment dans le traitement des leucémies à tricholeucocytes et qui a l'intérêt d'être actif sur des cellules qui ne sont pas en cycle. Aucune étude prospective n'a été menée sur la cladribine pour la prise en charge de la mastocytose. Cependant, plusieurs études rétrospectives ont été publiées, parmi lesquelles, la plus importante a été rapportée par le CEREMAST. Cette étude portait sur un large effectif (n=68, incluant 47% de MS-Avancées) avec un suivi prolongé (médiane > 10 ans). La posologie était de 0,14 mg/kg par jour par voie sous-cutanée pendant cinq jours et les cycles étaient répétés toutes les quatre à 12 semaines (nombre de cycles médian : 3,7 [1–9]). La toxicité était importante, avec 47 % de neutropénie de grade 3/4 et 22 % d'infections. Les toxicités sévères étaient observées plus fréquemment dans la MS-Avancée. L'efficacité était variable en fonction du type de MS, avec un taux de réponse globale de 72 % (92 % dans les formes indolentes et 50 % dans les formes avancées). Les réponses portaient aussi bien sur les signes d'activation mastocytaire (10/11 signes étudiés ont été améliorés) que sur les signes d'infiltration mastocytaire (urticaire pigmentaire, C-Findings).

Rapamycine

La rapamycine est un immunosuppresseur notamment utilisé dans la prévention du rejet de greffe d'organe. Des données précliniques *in vitro* ont démontré une activité cytotoxique de ce médicament spécifiquement dans des lignées de mastocytes humains avec mutation *KIT* D816V (95,96). L'expérience du CEREMAST dans l'utilisation de la rapamycine au cours de la mastocytose systémique indolente (N = 12) ou avancée (N = 12) fait état d'un taux de réponse globale de 70 % dans les formes indolentes, avec une efficacité aussi bien sur les signes

d'activation mastocytaire que sur l'infiltration mastocytaire cutanée (urticaire pigmentaire). Par ailleurs, la rapamycine associée à la cytarabine a induit des réponses chez certains patients atteints de MSA réfractaire à la cladribine et aux inhibiteurs de tyrosine kinase, permettant d'obtenir une rémission au long cours après transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Midostaurine: inhibiteur multi-kinase

La midostaurine est un inhibiteur multi-kinase (c'est-à-dire non spécifique d'un récepteur à activité tyrosine kinase) ayant montré *in vitro* une activité contre la protéine KIT avec mutation D816V (97–101). Gotlib et al. ont rapporté une étude internationale de phase II incluant 116 patients atteints de mastocytose avancée traités avec la midostaurine. Le taux de réponse globale était de 60% avec 45% des patients présentant une réponse majeure: 75% des patients avec MSA ont été répondeurs, 58% des patients avec MS-AHM et 50% des patients avec LM. La médiane de survie pour MSA, MS-AHM et LM a été respectivement: non atteinte, 20,7 mois et 9,4 mois. Les effets indésirables de grade 3/4 ont été des nausées, vomissements et diarrhées présents chez plus de 50% des patients, responsables d'arrêts de traitement. Les neutropénies, anémies, thrombopénies de grade 3/4 ont été notées chez 24%, 41% et 29% respectivement, plus fréquentes chez les patients présentant au diagnostic ces cytopénies.

Avapritinib: inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de KIT

L'avapritinib est le premier inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de KIT avec une activité *in vitro* démontrée 10 fois plus importante que la midostaurine sur les mutations de l'exon 17 de *KIT*. Deux essais de phase I (EXPLORER) et de phase II (PATHFINDER) ont été réalisés pour évaluer les profils de toxicité et d'efficacité de l'avapritinib dans les MS-Avancées (102–105).

Dans l'essai de phase I EXPLORER, 69 patients ont été traités. Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'œdème péri-orbital (69%), l'anémie (55%), la diarrhée (45%) et la thrombopénie (44%). Un signal d'alerte sur les saignements intracrâniens qui concernent 13% (n=9) des patients traités a été identifié, conduisant à contre-indiquer ce traitement chez les malades avec < 50 G/L de plaquettes ; 5 de ces patients étaient asymptomatiques et la découverte a été faite au décours d'une imagerie systématique protocolaire. Les taux de réponse ont été évalués selon les critères iMWG-MRT-ECNM, plus stricts que les critères de Valent modifiés utilisés pour l'essai de Gotlib et al. de la midostaurine. Les taux de réponse globale et complète étaient de 75% et 36% respectivement. Dans une analyse post-hoc, un score de MARS

intermédiaire ou haut risque ($\text{MARS} \geq 2$) a été significativement associé à une survie globale et à une survie sans progression moins bonnes. La survie sans progression à 12 et 24 mois parmi les patients avec une réponse évaluable ($n=53$) a été de 84% et 63% respectivement. Les taux de réponse à 24 mois ont été encore une fois au désavantage du sous-groupe MS-AHM (67%) contre 100% (MSA) et 92% (LM).

L'essai de phase II PATHFINDER a inclus 62 patients (9 MSA, 43 MS-AHM et 10 LM), dont 32 ont fait partie de la population d'intérêt pour évaluer l'efficacité. Le taux de réponse globale a été de 75% avec 6 patients qui ont atteint une réponse complète hématologique. Les réponses ont été présentes dans tous les sous-groupes de MS indépendamment des traitements précédemment reçus et la présence de mutations S/A/R n'a pas été associée à un taux de réponse moindre (71% vs 80%). Le délai médian d'obtention d'une réponse a été de 2 mois et l'intensité de la réponse s'est accentuée au fil du suivi. La réduction de la masse tumorale $\geq 50\%$ du taux de mastocytes médullaires a été atteint chez 88% des patients. 43% des patients ont atteint un taux de tryptase basale normal ($< 20 \mu\text{g/L}$). Les résultats ont été particulièrement intéressants en ce qui concerne la réponse extra-mastocytaire chez les patients MS-AHM. En effet, la masse tumorale du composant AHM a pu être évaluée en mesurant la charge allélique sanguine de *KIT* (étant donnée l'absence de mastocytes circulants), le nombre d'éosinophiles et de monocytes (20 patients étaient des MS-LMMC). Il a été observé une diminution ($\geq 50\%$) de la charge allélique sanguine de *KIT* chez 60% des patients. Enfin, chez les patients avec hyperéosinophilie ou monocytose secondaire à une LMMC, une diminution de 50% ou plus de leur taux d'éosinophiles ou de monocytes était retrouvée chez 80% des patients.

Venetoclax: inhibiteur de BCL2 (en association avec la midostaurine).

Le venetoclax est un inhibiteur de BCL2 disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans plusieurs hémopathies, incluant la leucémie lymphoïde chronique et la leucémie aiguë myéloïde (106,107). Des travaux *in vitro*, présentés lors du congrès de l'American Society of Hematology, ont montré que les formes avancées de mastocytoses sont associées à une forte expression de BCL2 par les mastocytes tumoraux (108). Par ailleurs, l'utilisation de la midostaurine induit une augmentation de l'expression de BCL2. Ces résultats suggèrent l'intérêt d'une association du venetoclax avec la midostaurine. Plusieurs patients atteints de mastocytose avancée réfractaire ont ainsi été traités par cette combinaison (données non publiées), montrant des signes de réponse tant sur les manifestations cliniques (C-findings) que sur les marqueurs biologiques (cytopénies, taux de tryptase). Ce médicament est donc utilisé hors AMM en association avec la midostaurine chez les patients réfractaires aux

inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), ou bien en première ligne dans le cadre d'une leucémie aiguë à mastocytes pour obtenir une réponse thérapeutique rapide.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique (allo-CSH) est le seul traitement potentiellement curatif de la mastocytose systémique et reste une option thérapeutique majeure (109–112). Initialement, elle a été proposée à des patients ayant une autre hémopathie maligne associée à la mastocytose (MS-AHM). Chez les patients atteints de MS-Avancées, cette procédure doit être discutée au cas par cas, notamment dans les MS-AHM. Dans ces cas, soit l'hémopathie maligne associée à la mastocytose est une indication à l'allo-CSH soit c'est la MS-avancée si elle a un pronostic péjoratif. Le recours à l'allo-CSH est limité en raison de sa toxicité et de l'âge des patients atteints de formes avancées.

La plus grande série de patients allogreffés pour une mastocytose systémique avancée comporte 57 patients. Près des deux tiers d'entre eux ont reçu un conditionnement myéloablatif et la mortalité non liée à la maladie a été de 20 % à un an. Le taux de réponse a été très élevé, avec 70 % de réponse globale et 28 % de réponse complète (aussi bien la mastocytose que l'éventuelle hémopathie associée). Le taux de survie globale à trois ans a été de 57 %.

Une étude allemande plus récente a rapporté une série de 71 patients MS-avancée ayant reçu une allo-CSH entre 1999 et 2021. La mortalité à 1 an liée à la rechute a été de 15% et de 23% pour la mortalité non liée à la rechute. Les sous types de MS-Avancées avec le plus mauvais pronostic ont été la MS-LAM et la LM (3.3 et 0.9 ans respectivement). Plusieurs facteurs pronostiques ont été mis en évidence, incluant un caryotype médullaire complexe, l'absence de mutation *KIT* D816V et surtout la réponse pré-allo-CSH (Hazard ratio (HR) de 0.4 pour le composant MS, $p=0.035$ et $HR=0.3$ pour le composant AHM, $p=0.004$).

L'European Society for Blood and Marrow Transplantation a publié récemment des recommandations sur les algorithmes thérapeutiques de la mastocytose avancée. Ces algorithmes précisent la place de l'allo-CSH dans chaque sous type de MS-Avancées.

Pronostic des mastocytoses avancées

Plusieurs facteurs pronostiques cliniques et biologiques ont été mis en évidence dans la mastocytose systémique de manière générale (tels que la splénomégalie, le taux d'éosinophiles, de phosphatases alcalines et l'absence d'expression du CD2 sur les mastocytes).

Dans le cadre des mastocytoses avancées, 3 scores pronostiques ont été validés (113–119):

- Le score MARS pour Mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis: il inclut des variables démographiques (âge), biologiques (cytopénies) ainsi que moléculaires (présence et nombre de mutations des gènes *SRSF2*, *ASXL1* et *RUNX1*).
- Le score IPSM pour International Prognostic Scoring System for mastocytosis: il inclut des variables démographiques (âge), clinique (atteinte cutanée de la mastocytose), biologiques (notamment l'hémogramme, le taux de tryptase basale). Ce score a l'avantage de ne pas nécessiter de séquençage NGS qui n'est pas toujours disponible dans cette indication.
- Le score GPS pour Global prognostic score.

Ces scores sont présentés dans le tableau 3, avec les variables utilisées et les groupes pronostiques en fonction de ces variables. Deux scores ont été évalués spécifiquement chez les patients traités par midostaurine (MARS et IPSM).

Ces scores pronostiques ont été évalués dans une cohorte française de 170 patients avec MS-Avancées et C-Findings, traités par midostaurine. Le score pronostique le plus efficace pour prédire la survie globale a été le score MARS. La cohorte française a pu évaluer l'impact pronostique en fonction du sous-type de MS-Avancée. Ainsi, 5 groupes pronostiques ont été identifiés avec des médianes de survie globale significativement différentes :

- 9 mois pour la LM
- 24 mois pour la MS-AHM de risque MARS intermédiaire ou élevé
- 33 mois pour la MSA de risque MARS intermédiaire ou haut
- 58 mois pour les MS-AHM de faible risque MARS et
- Médiane de survie non atteinte pour la MSA de faible risque MARS.

Ces 5 groupes permettent d'établir des stratégies thérapeutiques optimisées (choix du traitement, fréquence de l'évaluation thérapeutique et durée de chaque ligne thérapeutique).

Tableau 3 : Scores pronostics dans la MS-Avancée. MARS: Mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. IPSM: International prognostic scoring system for mastocytosis. GPS: Global prognostic score. S/A/R: *SRSF2/ASXL1/RUNX1*. PAL: Phosphatases alcalines. AdvSM: Mastocytose systémique avancée.

Paramètre	IPSM	MARS	GPS
Age > 60 ans	1 point	1 point	
Hémoglobine	<11.0 g/L (1 point)	<10.0 g/L (1 point)	<11.0 g/L (1 point)
Plaquettes	<100 × 10 ⁹ /L (1 point)	<100 × 10 ⁹ /L (1 point)	
Leucocytes	>16 × 10 ⁹ /L (1 point)		
Tryptase	≥125 µg/L (1 point)		
Atteinte cutanée	Oui (-1 point)		
PAL > Normale			1.5 points
<i>SRSF2/ASXL1/RUNX1</i> (<i>SAR</i>)		1 mutation (1 point)	
		≥2 mutations (2 points)	
<i>Mutation S/A/R ou NRAS</i>			
<i>Mutation S/A/R ou DNMT3A</i>			1 point
MS-Avancées vs non avancée			
Groupes pronostique	AdvSM-1 -1 à 0 point	Risque faible 0 point	Risque faible 0 point
	AdvSM-2. 1 point	Risque intermédiaire 2 points	Risque intermédiaire 1-1.5 points
	AdvSM-3. 2-3 points	Risque élevé 3-5 points	Risque élevé ≥2 points
	AdvSM-4. ≥ 4 points		

Proposition de prise en charge thérapeutique selon les différentes formes de MS-Avancées traitées dans ce PNDS

Prise en charge symptomatique:

- Prévention du risque d'anaphylaxie:
 - En cas d'anesthésie générale (recommandations de la SFAR) (71–73) ;
 - Désensibilisation à vie en cas d'anaphylaxie aux piqûres d'hyménoptères.
- Contrôle des facteurs favorisant la dégranulation mastocytaire (alimentaires, médicamenteux, environnementaux si possible) sans éviction systématique.
- Traitement symptomatique de la dégranulation mastocytaire (Annexe 4) par les antihistaminiques (anti-H1, anti-H2), le cromoglycate (stabilisateur des membranes mastocytaires) et/ou un anti-leucotriène (*montelukast*).
- Prise en charge du risque ostéoporotique: Discuter d'une supplémentation par calcium et/ou vitamine D3 si carences et/ou apports insuffisants.

En cas de fractures ostéoporotiques, proposer un traitement par bisphosphonates plutôt par voie intraveineuse de fréquence annuelle (acide zoledronique).

En l'absence de fracture, évaluer l'indication thérapeutique grâce au score FRAX.

En cas de prescription du *dénosumab*, il faut anticiper l'effet rebond en cas d'arrêt du traitement.

- Traitement de la douleur si besoin. En cas d'échec/intolérance aux morphiniques, discuter avec un médecin algologue d'un traitement ciblant le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), d'un traitement par cannabidiol thérapeutique en préparation magistrale et/ou par une préparation magistrale de crème contenant du baclofène (notamment en cas de crampes, douleurs musculaires) ou d'amitriptyline (notamment cas de douleurs neuropathiques) (76,77).

Principes généraux de la prise en charge de la MS-avancée.

Avant l'avènement des inhibiteurs de KIT (midostaurine et avapritinib), le traitement des MS-Avancées se limitait principalement à l'imatinib (dans les rares cas de SM négative pour *KIT* D816V), à l'interféron-alfa, au 2CdA et à la polychimiothérapie.

Deux autorisations de mise sur le marché (AMM) existent dans la MS-Avancée et concernent: la midostaurine (indépendamment de la ligne thérapeutique) et l'avapritinib (après un premier traitement systémique).

Compte tenu de la rareté des MS-Avancées, aucune étude prospective comparative n'a pu être effectuée. Deux études rétrospectives de comparaison indirecte ont pu cependant mettre en évidence :

- La supériorité de la midostaurine comparativement au 2CdA
- La supériorité de l'avapritinib comparativement à la midostaurine et au 2CdA.

Cependant, ces études rétrospectives présentent des biais importants notamment liés à la période de traitement, à la comparaison de patients inclus dans des essais thérapeutiques et à la sélection des patients avec plaquettes > 50 G/L pour l'avapritinib.

Cependant, l'ensemble des données de la littérature et notre expérience sont en faveur d'une plus grande efficacité des ITK ciblant *KIT* D816V comparativement au 2CdA.

Le traitement cytoréducteur dans la MS-avancée est classiquement adapté en fonction :

- du sous type de MS-avancée
- de la présence ou non de C-Findings
- du risque vital à court terme
- de la présence d'une thrombopénie < 50G/L

Prise en charge de la MSA (Figure 2)

La MSA est le 2ème sous type le plus fréquent de MS-Avancée après la MS-AHM et est caractérisée par la présence d'un ou plusieurs C-Finding(s).

1^{ère} ligne thérapeutique

Le traitement de 1^{ère} ligne est **la midostaurine: 100 mg x 2 par jour.**

Compte tenu de la prévalence des nausées et vomissements (plus de 70% des patients), une prévention systématique doit être effectuée incluant :

- la prescription d'un traitement anti-nauséeux (métoclopramide, sétrons)
- la prise du traitement pendant les repas
- la possibilité de fractionner le traitement sur la journée ou de prendre le midi et le soir
- le fait de sortir les gélules 30 minutes de leur emballage avant l'absorption et de les laisser en air ambiant

Lors de l'initiation de la midostaurine, un traitement de dexaméthasone sur 4 jours (type myélome, dosage entre 20 et 40 mg) peut être envisagé à visée de « debulking », c'est-à-dire de diminution de la masse tumorale, pour améliorer l'état général, réduire les cytopénies etc...

La survie globale et le délai jusqu'à l'échec du traitement sont dépendants du score MARS dans la MSA. Les patients avec MSA et score MARS intermédiaire ou haut (int/haut) risque (≥ 2) répondent moins bien à la midostaurine que les patients MSA à risque faible.

- Pour les patients avec MSA avec risque int/haut : une évaluation précoce devra être effectuée (à 3 mois voire moins en cas de risque vital) pour considérer un changement de ligne thérapeutique (avapritinib) en l'absence de réponse complète.
- Pour les patients avec MSA et risque faible, l'évaluation peut être effectuée de manière semestrielle. Un changement de ligne thérapeutique plus précoce sera envisagé en fonction du risque vital, de la tolérance et en cas de progression.

2^{ème} ligne thérapeutique

Le traitement de 2^{ème} ligne est **l'avapritinib à la dose de 200 mg par jour**.

Le dosage devra être adapté au taux de plaquettes sanguines. Chez les patients avec un taux de plaquettes entre 50 et 100 G/L, il faut baisser la dose à 100 mg par jour.

- Pour les patients avec MSA avec risque int/haut : une évaluation semestrielle devra être effectuée. En l'absence de réponse complète, un traitement de 3^{ème} ligne thérapeutique devra être considéré pour obtenir la meilleure réponse avant allo-CSH.

- Pour les patients avec MSA et risque faible, une évaluation semestrielle devra être effectuée. En l'absence de réponse partielle, un traitement de 3^{ème} ligne thérapeutique devra être considéré.

3^{ème} ligne thérapeutique

Le traitement de 3^{ème} ligne thérapeutique a pour objectif d'obtenir la meilleure réponse thérapeutique avant allo-CSH.

Plusieurs options sont disponibles : inclusion dans un essai thérapeutique, combinaison avec le venetoclax (400 mg par jour en continu), 2CdA ou aracytine associé à un inhibiteur de mTOR. Après obtention de la meilleure réponse, l'allo-CSH devra être effectuée.

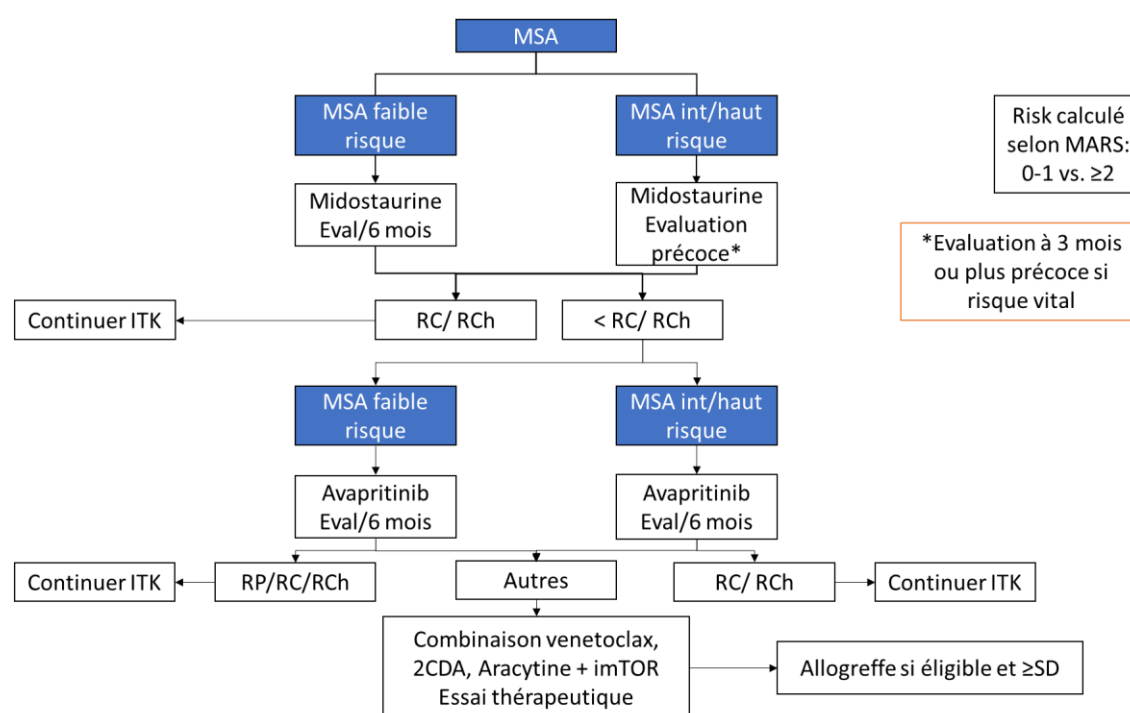


Figure 2 : Algorithme thérapeutique dans la MSA. ITK : inhibiteur de tyrosine kinase. RC : réponse complète (h : sans récupération hématologique). RP : réponse partielle. SD : maladie stable. Int/haut : risque intermédiaire ou haut selon MARS. imTOR : inhibiteur de mTOR (sirolimus, temsirolimus). 2CDA, Aracytine, imTOR et venetoclax sont prescrits hors AMM.

Prise en charge de la LM (Figure 3)

La leucémie à mastocytes est l'entité la plus rare des formes avancées de mastocytose. La LM est subdivisée en plusieurs groupes en fonction :

- de la présence de mastocytes circulants (forme leucémique ou aleucémique)
- du caractère secondaire ou primitif de la leucémie (progression ou non d'une MS préexistante)
- du caractère chronique ou aigu de la LM (en fonction de la présence de C-Findings)

Seule cette dernière caractérisation a un impact thérapeutique. En effet, les patients porteurs d'une LM sans C-Findings (leucémie chronique) ont un pronostic nettement meilleur que les patients avec C findings (leucémie aiguë). La prise en charge de la LM chronique est similaire à la prise en charge de la MSA de faible risque (figure 2).

Le pronostic des LM aiguës est particulièrement sombre. Le score MARS ne s'applique pas dans cette entité. L'objectif du traitement sera de permettre au patient de bénéficier d'une allo-CSH (si éligible).

1^{ère} ligne thérapeutique

Le traitement par midostaurine seule est associé à une survie globale très faible (moins de 1 an). Aussi, la midostaurine n'est pas utilisée seule.

- LM aiguë et plaquettes < 50 G/L : Midostaurine (100mg x 2/j) et venetoclax (prescription hors AMM; 400mg/j; en débutant à 100 mg/j et en augmentant par palier de 100 mg tous les 4 jours; posologie à adapter en cas de traitement concomitant par un azolé). Un traitement par dexaméthasone pendant 4 jours (20 à 40 mg par jour) sera ajouté. A ce jour, il n'existe pas de données publiées sur l'efficacité et la tolérance de cette combinaison.
- LM aiguë et plaquettes > 50 G/L : Avapritinib 200 mg/j et traitement par dexaméthasone pendant 4 jours (20 à 40 mg par jour).

L'évaluation doit être effectuée de manière mensuelle pour changer rapidement le traitement.

- En cas d'obtention d'une réponse complète ou de réponse complète avec récupération

hématologique incomplète: indication d'allo-CSH si le patient est éligible.

- En l'absence de RC/RCh, changer pour un traitement de 2^{ème} ligne.

2^{ème} ligne thérapeutique

Le traitement de 2^{ème} ligne thérapeutique dépend du traitement utilisé en 1^{ère} ligne .

- En cas d'utilisation de la combinaison midostaurine + venetoclax, changement pour l'avapritinib à la dose de 200 mg/j dès obtention d'un taux de plaquettes > 50 G/L.
- En cas de traitement par avapritinib en 1^{ère} ligne : association avec venetoclax

Chez les patients non répondeurs à la 2^{ème} ligne, il faut alors proposer la 2CdA, ou l'aracytine avec inhibiteur de mTOR ou inclusion dans un essai thérapeutique.

Chez les patients "répondeurs" à la 2^e ligne (maladie stable ou améliorée): il faut proposer l'allo-CSH si le patient est éligible.

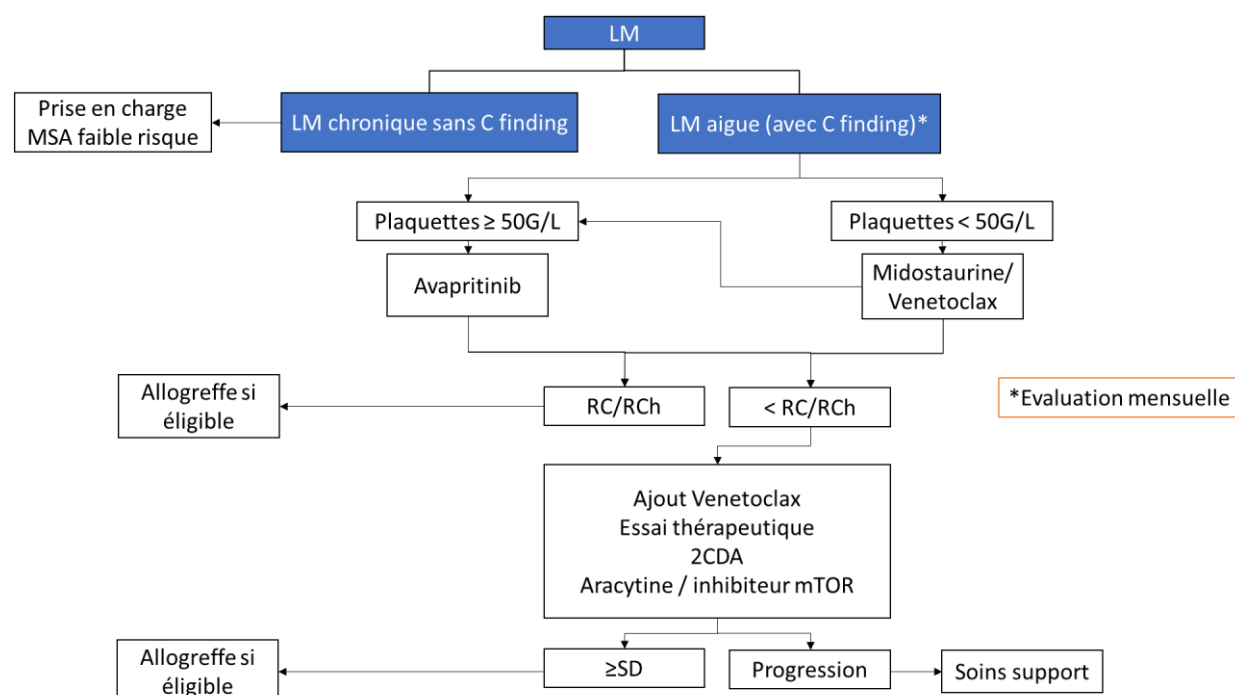


Figure 3 : Algorithme thérapeutique dans la LM. RC : réponse complète (h : sans récupération hématologique). RP : réponse partielle. SD : maladie stable. 2CDA, Aracytine, imTOR et venetoclax sont prescrits hors AMM.

Prise en charge de la MS-AHM (Figure 4)

La MS-AHM regroupe un ensemble hétérogène d'hémopathies associant:

- Une mastocytose avec différents niveaux d'agressivité (indolent, smoldering, agressif ou leucémique)
- Une AHM qui doit être précisée aussi bien sur le plan diagnostique (l'leucémie aigüe myéloïde, leucémie myélo-monocytaire chronique, etc.) que sur le plan pronostique (score en fonction de l'hémopathie associée selon recommandations).
- Les MS-AHM comprennent par définition les MS-AHM de type lymphoïde (de localisation médullaire selon la classification OMS 2022). Cependant pour un composant MS de bas risque, la coexistence d'une hémopathie lymphoïde qui peut elle aussi être indolente n'est de facto ni une situation pronostique défavorable, ni une indication thérapeutique.

Nous ne détaillerons pas l'ensemble des thérapeutiques pour les composants AHM, mais seulement celles pouvant être associées avec le traitement du composant mastocytaire.

Caractérisation du risque des composants AHM et MS

Dans un premier temps, il est nécessaire de déterminer le niveau de risque associé aux composants mastocytaires et AHM. En fonction de cela, le traitement du composant AHM ou du composant MS, voire des 2 en même temps sera effectué.

- Le composant MS doit être classifié en bas risque ou haut risque. Le composant MS bas risque inclut les diagnostics de MSI, MSM ou MSS et un risque faible selon MARS. Les MS sont classifiées en haut risque si au moins un des critères suivants est présent : risque MARS intermédiaire/haut ou MSA ou LM. Le traitement à visée cytoréducteur doit être entrepris en cas de composant MS de haut risque.
- Dans le cadre du composant AHM : le traitement sera guidé selon les recommandations en vigueur.
 - **Dans le cadre des LAM :** le traitement est impératif et adapté en fonction de l'âge et des comorbidités du patient. Même s'il n'existe pas de données publiées, l'association entre le traitement de la LAM et la midostaurine en continu doit être discuté compte tenu du mauvais pronostic des LAM associée aux mastocytoses et/ou à la mutation KIT D816V (120).

- **Dans le cadre des hémopathies myéloïdes en dehors de la LAM :** il est nécessaire de déterminer le risque associé à l'hémopathie et l'existence d'une indication thérapeutique. Ainsi, on peut distinguer les AHM de haut risque (LMMC en fonction du score CPSS, SMD en fonction des scores IPSS, myélofibrose en fonction du score DIPSS par exemple) des AHM de bas risque (SMD de faible risque, SMP type thrombocythémie essentielle et polyglobulie de Vaquez en phase chronique par exemple).
- **Dans le cadre des hémopathies lymphoïdes,** il est nécessaire de distinguer les hémopathies lymphoïdes indolentes sans indication de traitement (leucémie lymphoïde chronique, lymphome de la zone marginale, myélome multiple indolent , etc) des hémopathies lymphoïdes avec critères de traitement comme le lymphome de Hodgkin, le myélome multiple symptomatique, etc . Il n'a pas été démontré à ce jour que le traitement du composant mastocytaire pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge d'une hémopathie lymphoïde (121–123).

Prise en charge en fonction des risques respectifs des composants AHM et MS :

4 cadres thérapeutiques sont ainsi distingués :

- En cas de composants **MS et AHM de faible risque** : faire un traitement symptomatique selon les recommandations en vigueur (ex : EPO, luspatercept, hydroxycarbamide, aspirine etc.).
- En cas de composant **MS de haut risque et composant AHM de faible risque** : prise en charge selon les recommandations des ASM risque int/haut ou des LM.
- En cas de composant **MS de faible risque et composant AHM de haut risque** : prise en charge selon les recommandations pour l'AHM
- En cas de composant **MS de type MSA ou LM et composant AHM de haut risque** : prise en charge des deux composants MS et AHM de manière concomitante si possible. Dans le cadre des LMMC ou des SMD de haut risque, un traitement par azacytidine associé à la midostaurine pourra être initié en 1ère intention. A noter qu'il n'existe pas à ce jour de données sur l'efficacité et la tolérance des combinaisons azacytidine + ITK dans la MS-avancée. En cas de réponse insuffisante et de plaquettes > 50 G/L, un changement de ligne thérapeutique par azacytidine et avapritinib pourra être envisagé.

Les traitements de rechutes selon les recommandations pour la MSA et la LM pourront être envisagés en cas de patient réfractaire. En cas de réponse, les patients éligibles doivent recevoir une allo-CSH.

Recommandations pour la gestion du risque hémorragique de l'avapritinib:

Pour diminuer le risque hémorragique, nous recommandons :

- Plaquettes entre 50-100 G/L: surveillance hebdomadaire de la NFS. Le traitement pourra être initié à la dose de 100 mg/ j puis augmenté secondairement à 200 mg/j en fonction de la réponse et de la tolérance. Une éducation thérapeutique sera effectuée avec suspension de l'avapritinib en cas de saignement inhabituel.
- Plaquettes < 50 G/L: Diminution de la dose 50 mg/j. Si insuffisant, un support transfusionnel plaquettaire systématique sera effectué et un traitement par agoniste de la thrombopoïétine devra être discuté. Suspension de toute anticoagulation et/ou d'anti agrégation plaquettaire.

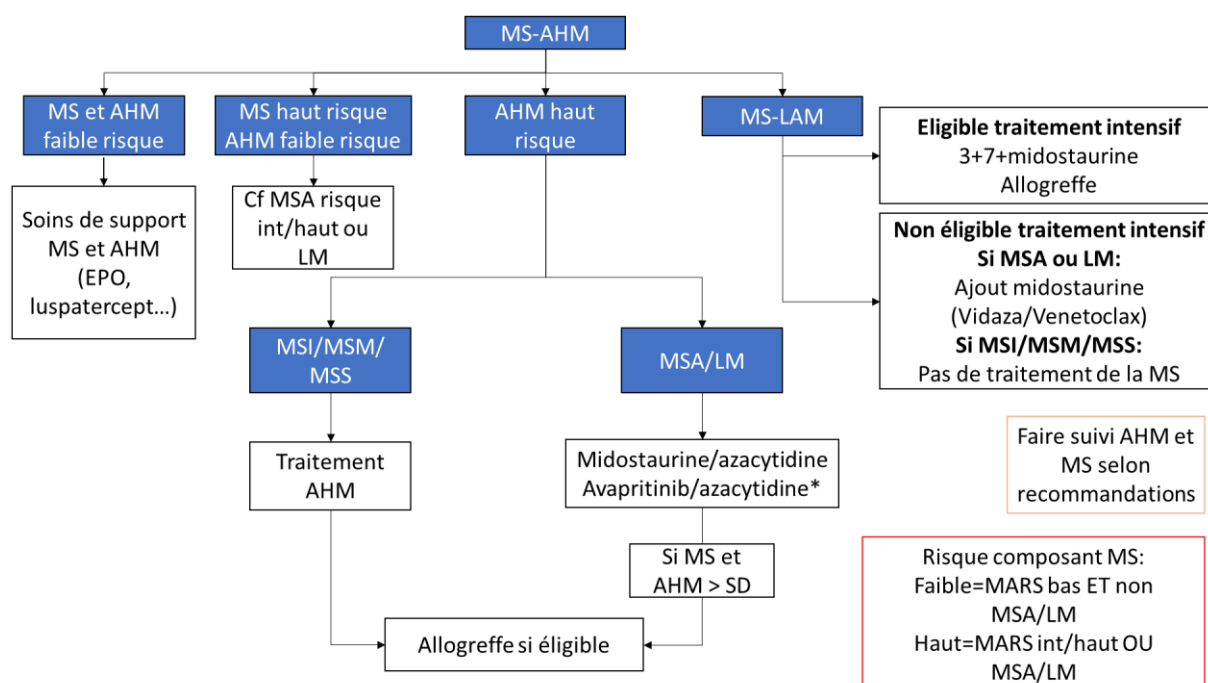


Figure 4 : Algorithme thérapeutique dans la MS-AHM. MSI : MS indolente. MSM : MS médullaire. MSS : MS smoldering. SD : maladie stable.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allo-CSH reste le seul traitement potentiellement curatif de la mastocytose avancée. Malgré les progrès dans l'optimisation de l'allo-CSH depuis plusieurs décennies, la mortalité liée à la procédure reste élevée. Parmi les facteurs pronostiques de la survie globale, la réponse pré-allogreffe est la plus significative.

La réponse thérapeutique est primordiale aussi bien pour le composant mastocytaire que pour l'éventuel composant AHM. Les recommandations suivantes sont issues des recommandations de l'EBMT auxquelles la France a participé (109,110).

Choix du receveur, donneur et conditionnement :

- Les patients âgés de moins de 70 ans sont éligibles à la greffe en fonction de leur état général, de leurs comorbidités, de leurs préférences et des caractéristiques de la maladie. Pour les patients âgés de plus de 70 ans, les scores de comorbidité et de fragilité peuvent aider à la sélection des patients pouvant bénéficier de l'allo-CSH.
- Le choix des donneurs et la source des cellules souches doivent suivre les pratiques spécifiques de chaque centre. Dans le cas de la mastocytose systémique associée à une néoplasie hématologique (SMS-AHM), ces choix doivent être alignés sur les directives spécifiques à la maladie AHM et basés sur une évaluation des risques.
- Le type et l'intensité du régime de conditionnement, ainsi que la stratégie de prophylaxie contre la maladie du greffon contre l'hôte, doivent être adaptés à chaque situation individuelle, conformément aux protocoles spécifiques des centres. Il n'existe pas suffisamment de données pour orienter le choix entre les régimes de conditionnement à intensité réduite et les régimes de conditionnement myélo ablatifs dans l'ère actuelle des inhibiteurs de KIT. Cependant, chez les patients MS-avancée jeunes, en bonne condition physique et avec une réponse sous-optimale, des régimes de conditionnement plus intensifs et un sevrage précoce de l'immunosuppression sont recommandés.

Suivi post transplantation :

- Il est recommandé d'effectuer un suivi de la charge allélique de *KIT* D816V par technique hautement sensible (de préférence sur la moelle osseuse qui est plus sensible). Pour le composant AHM, les évaluations cytogénétiques et moléculaires doivent être effectuées conformément aux lignes directrices spécifiques à chaque maladie.
- Le chimérisme doit être suivi selon la pratique du centre et la politique locale.

Interventions thérapeutiques après la transplantation

- Aucun traitement d'entretien par inhibiteurs de KIT n'est requis pour les patients en rémission complète (CR/CRh) avant l'allo-CSH, sauf en cas de signes de rechute manifeste ou imminente.
- En cas de rechute de SM ou de persistance d'une maladie résiduelle détectable (persistance de la mutation *KIT* en ddPCR), les inhibiteurs de KIT doivent être introduits en fonction des paramètres hématologiques et des résultats moléculaires. Bien que l'on manque de preuves pour définir les doses, il est recommandé de commencer dans la fourchette les plus faibles (par exemple, avapritinib 50-100 mg par jour ou midostaurin 50 mg deux fois par jour) et, selon les paramètres hématologiques et l'état de la maladie. La durée du traitement doit être personnalisée en fonction de chaque patient.
- Les preuves soutenant l'utilisation de l'immunothérapie adoptive avec des infusions de lymphocytes du donneur (DLI) après l'allo-CSH pour la MS-Avancée sont, à l'heure actuelle, limitées.
- Dans les cas de MS-AHM, l'une ou les deux composantes peuvent déterminer la décision d'utiliser des DLI. Il n'existe pas de preuves pour soutenir l'utilisation systématique de DLI prophylactiques. L'utilisation de DLI préventives peut être envisagée pour augmenter le chimérisme du receveur et/ou en cas de MRD détectable.

Evaluation de la réponse thérapeutique dans la MS-Avancée

La définition de la réponse thérapeutique dans la MS-Avancée a fait l'objet de recommandations consensuelles des groupes IWG-MRT, AIM et ECNM (124,125). La réponse thérapeutique est évaluée selon 4 niveaux (Tableau 4, adapté de Gotlib et al. 2022).

Tableau 4. Définitions de la réponse thérapeutique selon les critères de réponse ECNM-AIM (Adapté de Gotlib et al. 2022).

Catégorie de réponse		Définition de la réponse
Niveau IA:	Réponse pathologique de la SM	
Rémission (RC)* avec hématologique totale (RC) ou partielle (RCh)**	complète récupération	Élimination des agrégats de mastocytes à la BOM et tryptase < 20 ng/mL
	Rémission partielle (RP)	Réduction de 50% des agrégats de mastocytes à la BOM et de la tryptase
	Maladie stable (MS)	Pas de critère de RC ni RP ni MP
	Maladie progressive (MP)	Transformation vers LM (si MSA), apparition d'un nouveau C finding, acutisation LAM dans la MS-AHM
	Perte de réponse (LOR)	Récidive de l'infiltration mastocytaire ou du taux de tryptase au niveau avant traitement ou plus.
Niveau IB:	Réponse pathologique de l'AHM selon critères de réponse adaptés à l'hémopathie associée	Réponse selon les recommandations pour chaque AHM
Niveau II:	Réponse moléculaire KIT D816V	
Réponse complète	moléculaire	L'allèle mutant KIT D816V est en dessous de la limite de détection (LOD) en utilisant un test à haute sensibilité

Réponse moléculaire partielle	Réduction >50 % de la fraction allélique mutante KIT D816V (mais toujours détectable).
-------------------------------	--

Niveau II: Réponse cytogénétique

Réponse complète	cytogénétique	Absence de l'anomalie cytogénétique de base lors d'un caryotype standard avec un minimum de 20 métaphases, ou 0 % des noyaux par FISH sur échantillon médullaire (ou en dessous de la limite normale de la sonde).
------------------	---------------	--

Réponse partielle	cytogénétique	Réduction >50 % de l'anomalie cytogénétique de base sur caryotype standard (20 métaphases minimum) ou réduction >50 % des noyaux positifs par FISH sur échantillon médullaire.
-------------------	---------------	--

Niveau III: Réponse clinique	L'amélioration clinique des atteintes d'organes est évaluée selon les critères IWG d'origine ou modifiés.
------------------------------	---

Niveau IV : Réponse sur les symptômes / la qualité de vie (QoL)	Les scores de symptômes et/ou la QoL peuvent être évalués à l'aide du MC-QOL
---	--

*Les réponses doivent durer >12 semaines, et la perte de réponse doit être confirmée après 4 semaines. **La définition de la RCh (réponse complète avec récupération hématologique partielle) nécessite des critères minimaux sur la NFS: PNN $\geq 0,5$ G/L avec formule normale (absence de mastocytes néoplasiques et <1 % de blastes), plaquettes ≥ 50 G/L et Hb $\geq 8,0$ g/dL. Le grade est basé sur les critères de terminologie communs pour les événements indésirables, Version 4.03. ***Concernant la réponse moléculaire, la moelle osseuse doit être privilégiée par rapport au sang. BOM : biopsie ostéomédullaire. FISH : hybridation fluorescente in situ. QoL : qualité de vie.

Le 1^{er} niveau inclut le taux de tryptase ainsi que l'infiltration mastocytaire sur la biopsie ostéomédullaire. Cette infiltration doit être évaluée par immunohistochimie utilisant les anticorps anti-CD117 et CD25. La présence de mastocytes interstitiels épars est permise avec attribution de RC, mais l'infiltration mastocytaire doit être <5 %. Dans le cas d'une MS-AHM, une évaluation de la réponse de l'hémopathie associée selon les recommandations en vigueur

doit être intégrée. Le 2ème niveau inclut la réponse moléculaire de la charge allélique de la mutation *KIT* D816 (en ddPCR ou en ASO-qPCR) ainsi que la réponse cytogénétique (caryotype conventionnel ou FISH). Le 3ème niveau inclut la réponse clinique et biologique des C findings (Tableau 5, adapté de Gotlib et al. 2022). Le 4è niveau comprend les critères de qualité de vie.

Tableau 5. Définitions IWG-MRT-ECNM modifiées des atteintes organiques évaluable et des critères de réponse.

Définitions	Critères IWG-MRT-ECNM modifiées
Atteintes organiques non hématologiques	
Ascite ou épanchements pleuraux	Résolution complète de l'ascite symptomatique ou de l'épanchement pleural (y compris trace/minime sur l'imagerie radiographique) et absence de besoin de diurétiques pendant ≥ 12 semaines, ou absence de abdo centèse ou thoracentèse thérapeutiques pendant ≥ 12 semaines
Anomalies de la fonction hépatique	Rétablissement d'au moins un test de la fonction hépatique dans la plage normale pendant ≥ 12 semaines
Hypoalbuminémie	Retour du taux d'albumine à la plage normale pendant ≥ 12 semaines
Splénomégalie symptomatique marquée	Réduction ≥ 50 % de la splénomégalie palpable (ou ≥ 35 % de la volume de la rate en imagerie), et absence de symptômes de gêne ou de satiété précoce pendant ≥ 12 semaines.
Atteintes organiques hématologiques	
Neutropénie	Augmentation ≥ 100 % et augmentation absolue $\geq 0,5 \text{ G/L}$ pendant ≥ 12 semaines
Anémie (indépendante des transfusions)	Augmentation de l'Hb $\geq 2 \text{ g/dL}$ maintenue pendant ≥ 12 semaines
Anémie (dépendante des transfusions)	Indépendance transfusionnelle pendant ≥ 12 semaines, avec maintien de l'Hb $\geq 8,5 \text{ g/dL}$ à la fin de cette période
Thrombopénie (indépendante des transfusions)	Augmentation ≥ 100 % et augmentation absolue $\geq 50 \text{ G/L}$ sans besoin de transfusion de plaquettes pendant ≥ 12 semaines

transfusions)

Thrombopénie (dépendante des transfusions)	Indépendance transfusionnelle pendant ≥ 12 semaines, avec maintien du compte plaquettaire ≥ 20 G/L
---	--

Suivi des patients

Le suivi des patients avec MS-Avancée dépend du sous-type, de la présence de C findings et du type de traitement. Dans tous les cas, la MS-avancée est une maladie incluse dans la liste des ALD-30 à déclaration simplifiée (comme pour toutes les hémopathies malignes). Cette ALD couvre non seulement les examens diagnostiques et de suivi mais aussi les traitements se rapportant directement à la maladie et aux éventuelles complications du traitement. Le suivi du traitement est assuré conjointement par le spécialiste en mastocytose, l'hématologue, le médecin généraliste et d'éventuels spécialistes associés (hépatologue, rhumatologue etc.).

MS-AHM

Patients avec composant MS de faible risque

Deux cas de figure sont distingués en fonction du risque associé à l'AHM :

- **Faible risque** du composant AHM (TE, LMC, LMMC ou SMD faible risque): le suivi inclut les recommandations en vigueur pour le composant AHM. Pour le composant mastocytaire, le suivi inclut l'examen clinique et un bilan sanguin comportant NFS, ionogramme sanguin, créatinine, bilan hépatique, dosage de tryptase, calcémie et vitamine D. Un suivi de la densitométrie osseuse devra être effectué tous les 3-5 ans. Un traitement symptomatique des signes d'activation mastocytaire peut être proposé si nécessaire.
- **Haut risque** du composant AHM (SMD ou LMMC de risque élevé, LAM, etc.) : la prise en charge est guidée selon les recommandations en vigueur pour le composant AHM. Le suivi de la mastocytose doit être effectué en parallèle comme décrit ci-dessus.

Patients avec composant MS de haut risque

L'évaluation sera effectuée au moins de manière trimestrielle. Ce suivi inclut:

- L'examen clinique avec évaluation des C-Findings, des signes d'activation mastocytaire, ainsi que de la tolérance du traitement.
- Un bilan sanguin incluant au minimum : NFS, ionogramme sanguin, créatinine, bilan hépatique, tryptase, mesure de la charge allélique de *KIT* D816V.
- Un suivi médullaire dont la fréquence sera adaptée en fonction du risque de la MS-AHM selon le score MARS (faible vs. intermédiaire et haut).

- Un examen d'imagerie pourra être réalisé en fonction des C-Findings initiaux (imagerie abdominale, osseuse etc.).

En cas de risque faible selon le score MARS, un changement de ligne thérapeutique après midostaurine pour avapritinib doit être discuté en l'absence de réponse significative à 3 mois (réponse du ou des C-Findings) et à 6 mois (au moins réponse partielle).

En cas de risque intermédiaire ou haut selon le score MARS, un changement de ligne thérapeutique après midostaurine doit être discuté après 3 mois de traitement en l'absence de réponse partielle au minimum.

Mastocytose systémique agressive

Le suivi des patients avec MSA s'effectue au minimum de manière trimestrielle. Ce suivi inclut:

- L'examen clinique avec évaluation des C-Findings, des signes d'activation mastocytaire, ainsi que de la tolérance du traitement.
- Le suivi sanguin comportant au minimum: NFS, ionogramme sanguin, créatinine, bilan hépatique, tryptase, mesure de la charge allélique de *KIT* D816V.
- Le suivi médullaire sera réalisé tous les 6-12 mois
- Un examen d'imagerie pourra être réalisé en fonction des C-Findings initiaux (imagerie abdominale, osseuse etc.).

En fonction du risque associé à la MSA (Cf algorithme thérapeutique) le changement de ligne thérapeutique sera différent.

- Score MARS intermédiaire/haut: le risque d'absence de réponse sous midostaurine étant important, un changement de ligne thérapeutique pour avapritinib devra être discuté à 3 mois en l'absence de réponse partielle au minimum.
- Score MARS faible: un changement de ligne thérapeutique devra être discuté à 3 et 6 mois. En l'absence d'amélioration du ou des C-Findings à 3 mois ou de réponse partielle à 6 mois, le traitement devra être changé pour avapritinib.

Leucémie à mastocytes

Le suivi des patients avec LM dépend du caractère aiguë ou chronique de la leucémie :

- LM chronique: le suivi trimestriel est suffisant et la prise en charge et le suivi sont ceux de la MSA de faible risque.

- LM aiguë: la médiane de survie globale est faible. La présentation clinique initiale peut être particulièrement sévère (altération de l'état général, cytopénie profonde, défaillance hépatique etc.). Une réponse précoce est nécessaire. Un traitement incluant 4 jours de dexaméthasone (bloc à 20 ou 40 mg en fonction de l'âge) devra être discuté. Le suivi devra être mensuel incluant l'examen clinique, l'évaluation des C-Findings, la mesure du taux de tryptase et de la charge allélique de *KIT* D816V (si présente) et un suivi médullaire trimestriel. Un changement de ligne thérapeutique devra être discuté à 1 mois en l'absence de réponse. En cas d'augmentation des plaquettes > 50 G/L sous traitement de 1ère ligne, un changement de ligne thérapeutique pour avapritinib devra être envisagé. Après obtention d'une réponse partielle, une évaluation trimestrielle pourra être effectuée jusqu'à éventuelle allo-CSH.

Information des patients

Les patients et leur famille doivent être informés des caractéristiques de leur mastocytose, de son pronostic, des traitements, des éventuels effets indésirables, et des 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.marih.fr).

Un certain nombre de documents ont été élaborés et sont disponibles sur le site de la filière MARIH. On y trouve notamment le livret 100 questions/réponses disponibles depuis 2016 et dédiés aux patients atteints de mastocytose et les recommandations concernant l'anesthésie générale (13,73).

https://marih.fr/documentation/informations_utiles_aux_patients/documentation_utile_mastocytoses/

Sur le site Orphanet, on peut trouver la fiche d'urgence mastocytose :

https://marih.fr/actualites/mise_en_ligne_fiche_orphanet_urgences_mastocytoses/

Il faut également remettre aux malades la carte patient mastocytose (Annexe 5) et les informer de l'existence du réseau CEREMAST (Annexe 6)

Les patients doivent enfin être informés de l'existence d'une association de patients : ASSOMAST (Annexe 7, Association de patients avec mastocytose ou SAMA : <https://assomast.org>). Les buts de l'association sont de faire connaître la maladie, apporter du réconfort, promouvoir l'échange d'expérience entre les malades pour la vie au quotidien, et 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.

Annexes

Annexe 1 : Diagnostics différentiels pouvant être évoqués devant des symptômes de type d'activation mastocytaire (liste non limitative)

Pathologies endocriniennes

Tumeurs surrénaliennes
Pheochromocytome
Vipome
Gastrinome
Syndrome carcinoïde
Diabète
Carcinome médullaire de la thyroïde
Hyperthyroïdie
Déficits en œstrogène ou en testostérone

Pathologies gastro-intestinales

Ulcère peptique
Infection à *Helicobacter pylori*
Colite ulcéreuse
Lithiases vésiculaires
Parasitoses digestives
Maladie cœliaque et autres syndromes de malabsorption
Allergie alimentaire
Anaphylaxie idiopathique

Pathologies cardiovasculaires

Cardiopathie, sténose aortique
Hypertension artérielle
Vascularites

Pathologies tumorales

Lymphome non hodgkinien
Myélome multiple
Histiocytose
Tumeurs osseuses/métastase

Syndrome hyper éosinophilique

Porphyrie aiguë intermittente

Annexe 2 : Évaluation des handicaps liés à la mastocytose

MC QoL

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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Rougeurs / gonflements des lésions cutanées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Soudaines bouffées de chaleur et rougeurs du visage (appelées érythèmes transitoires)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Diarrhée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Fatigue / épuisement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Maux de tête	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7.	Douleurs musculaires ou articulaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Difficultés de concentration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Sport / activités physiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Sommeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Vie sexuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Loisirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Relations sociales (amis, famille, vie de couple)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18.	Au cours des 2 dernières semaines, les manifestations de la mastocytose vous ont-elles gêné(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.	Au cours des 2 dernières semaines, la mastocytose a-t-elle limité vos choix vestimentaires ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23.	Au cours des 2 dernières semaines, la progression de la mastocytose vous a-t-elle angoissé(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.	... seul(e) face à la maladie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.	... inquiet/inquiète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27.	... triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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

Annexe 3 : B findings (ou critères B)

Les B findings indiquent une charge mastocytaire importante et incluent :

Infiltration médullaire significative:

- Présence d'une infiltration mastocytaire > 30 % dans la moelle osseuse.
- Taux de tryptase sérique > 200 ng/mL.
- Charge allélique KIT D816V > 10% dans le sang ou la moelle osseuse

Signes de myéloprolifération ou signes de dysplasie dans des lignées non mastocytaires:

- Sans cytopénies marquées selon C findings.
- Les critères pour une hémopathie associée ne sont pas remplis.

Adénopathies, Hépatomégalie et/ou splénomégalie sans dysfonction:

- Hépatomégalie palpable sans insuffisance hépatique.
- Splénomégalie palpable sans hypersplénisme.
- Adénopathies détectées à la palpation ou à l'imagerie (>2 cm)

Annexe 4 : Traitements des symptômes d'activation mastocytaire

Traitements	Indications	Voie d'administration
Antihistaminique H1 (desloratidine, levocetirizine, ébastine, fexofénadine etc....) Posologie: double, triple ou quadruple dose	Signes de SAMA * cutanés	Orale, prise quotidienne
Antihistaminique H2 (famotidine) Posologie: peut être doublée	Signes de SAMA digestifs	Orale, prise quotidienne
Inhibiteur de la pompe à protons	Signes de SAMA digestifs résistants aux anti-H2	Orale, durée limitée
Stabilisateurs de membrane mastocytaire (cromoglycate de sodium Plus commercialisé mais disponible en préparation magistrale)	Signes de SAMA digestifs résistants aux traitements antérieurs	Orale, prise quotidienne, 15-30 min avant les repas
Antileucotriènes (montelukast)	Signes de SAMA urinaires Signes de SAMA respiratoires	Orale, prise quotidienne le matin

Antalgiques	Méthadone, mémantine, kétamine. CBD en préparation magistrale par voie orale. Préparation magistrale pour application topique de baclofène, amitriptyline	Orale Topique
-------------	---	--

*SAMaA : syndrome d'activation mastocytaire

Annexe 5 : Carte patient d'urgence CEREMAST

PERSONNE À PRÉVENIR EN PRIORITÉ		   	
Mme/M.	Tél		
Mme/M.	Tél		
Médecin traitant	Tél		
Spécialiste traitant	Tél		
Suivi(e) par le centre de	Tél		



CENTRE DE SUIVI

orpha.net

CARTE D'URGENCE
Emergency card

Mastocytose - Mastocytosis

Mme / M. _____

Date de naissance: ____/____/____



Risque: Anaphylaxie sévère – Severe anaphylaxis,
(Choc anaphylactique, angioedème profond)

https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_Mastocytose-frPro13309.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

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

Anesthésie générale / general anesthesia
 ➤ Prémédication avec anti h1 et antih2, corticoïde, benzodiazépine
 premedication with antih1 and 2 receptor antagonist,
 corticosteroids, benzodiazepine
 ➤ **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, aprotinin, HES
Bibliographie: Dewachter P et al.: Mastocytoses et anesthésie. Ann Fr
 Anesth Reanim 2009, 28: 61-73

Annexe 6 : Coordonnées des centres de référence et compétence des mastocytoses

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)

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)

Dr. Laurent Frenzel, hématologue (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 Pouvoirville, 31059 Toulouse

Dr C Livideanu, médecin coordinateur du centre de référence

(livideanu.c@chu-toulouse.fr)

Dr S Boulinguez, médecin du centre de référence

(boulinguez.s@chu-toulouse.fr)

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

Dr I Dreyfus, pharmacienne clinicienne du centre de référence

(dreyfus.i@chu-toulouse.fr)

Psychologue : J Palombi (palombi.j@chu-toulouse.fr)

Diététicienne : A Talmala (talmala.a@chu-toulouse.fr)

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

Attaché de recherche clinique coordinateur : J Francis (francis.j@chu-toulouse.fr)

Attaché de recherche clinique : H Boisset (boisset.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 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

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

CHU d'Angers, Service de Médecine interne-Immunologie clinique, Pr Christian Lavigne (ChLavigne@chu-angers.fr)

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

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)

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

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

CHU de Lille, Service de Médecine interne, Pr David Launay
(David.Launay@chru-Lille.fr)

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

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

CHU Timone, Marseille, Service de Dermatologie, Pr Caroline Gaudy-Marqueste (Caroline.Gaudy@ap-hm.fr)

CHU de Nantes, Service de Médecine Interne, Pr Antoine Neel (antoine.neel@chu-nantes.fr)

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

CHU de Rennes, Service de Médecine Interne, Dr Edwige Le Mouel (Edwige.Le.Mouel@chu-rennes.fr)

CHU de Réunion Sud - Saint Pierre, Service d'Hématologie, Dr Quentin Cabrera (quentin.cabrera@chu-reunion.fr)

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

CHU de Tours, UT Immunologie & Allergologie, Dr Cyrille Hoarau (hoarau_c@med.univ-tours.fr)

Annexe 7 : Coordonnées de l'association de patients

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

Références

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 reponses » 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, Madrangé 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, Pardanani 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, Pardanani 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, Pardanani 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.