

Synthèse à destination du médecin traitant -
Mastocytoses avancées

CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MASTOCYTOSES
(CEREMAST)

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant.....	3
1. Les mastocytoses avancées : données générales.....	3
2. Prise en charge de la mastocytose.....	5
2.1 Précautions générales.....	5
2.2 Traitement symptomatique.....	6
2.3 Traitement étiologique.....	7
3. Informations utiles.....	7
3.1 Coordonnées des centres de référence et de compétence des mastocytoses...	7
3.2 Coordonnées de l'association de patients.....	9

1. Les mastocytoses avancées : Données générales

Les mastocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies hématologiques caractérisées par la prolifération et l'accumulation de mastocytes pathologiques dans un ou plusieurs organes (peau, moelle osseuse, tube digestif, os, ganglions...) ainsi que par leur activation (dégranulation) non contrôlée responsable d'une libération anarchique de médiateurs mastocytaires dans le sang et les tissus. Ce sont des maladies qui étaient auparavant considérées comme très rares, mais dont la prévalence actuelle est finalement 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 mastocytes 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 plupart des cas.

Chez l'enfant la mastocytose est le plus souvent de forme cutanée isolée 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. Parmi celles-ci, environ 90% des cas sont de type non avancé c'est-à-dire avec une évolution en général indolente (ne menaçant pas le pronostic vital) mais pouvant être à l'origine de symptômes chroniques handicapants. Dans environ 10% des cas, les mastocytoses systémiques (MS) sont de type avancé (MS-Avancée) et sont associées à un moins bon pronostic vital.

Les MS-Avancées incluent:

- Les leucémies à mastocytes (LM): 5% des cas.
- Les MS agressives (MSA): 25% des cas.
- Les MS associées à une autre hémopathie maligne (MS-AHM): 70% des cas.

Ces sous-types de mastocytoses sont hétérogènes avec des profils évolutifs différents en fonction du patient, de l'agressivité de la mastocytose et du risque lié à l'éventuelle hémopathie maligne associée.

Le diagnostic de MS-Avancée est basé sur les critères diagnostics de MS (Tableau 1) et la présence:

(i) Des critères de gravités appelés C-Findings (tableau 2) et qui incluent: une ou des cytopénies, la présence d'ostéolyse(s) de grande(s) taille(s) et/ou de fracture(s) osseuse(s) non liée(s) à de l'ostéoporose, l'hépatopathie avec hypertension portale associée ou non à de l'ascite et une altération de l'état général avec perte de poids importante et malabsorption.

(ii) et /ou les critères de la leucémie à mastocyte: infiltration par >20% de l'ensemble des cellules médullaires par des mastocytes anormaux au myélogramme.

(iii) et/ou le diagnostic d'une hémopathie maligne associée.

Tableau 1 :

Le diagnostic de la mastocytose systémique inclut les critères suivants :

- Une biopsie ostéomédullaire à la recherche du critère diagnostique majeur (infiltrat dense multifocal de plus de 15 mastocytes agrégés) et du critère mineur cytologique (25% de mastocyte fusiformes, dégranulés).
- L'aspiration de la moelle osseuse pour :
 - Examen cytologique (myélogramme) à la recherche d'au moins 25% de mastocyte de cytologie anormale - fusiformes, dégranulés - parmi l'ensemble des mastocytes identifiables ;
 - Examen immuno-phénotypique (en cytométrie de flux) à la recherche de mastocytes exprimant le CD2 et/ou le CD25 et/ou le CD30
 - 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 digital PCR 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. L'analyse de la séquence codante entière du gène *KIT* peut se faire à partir de l'ARN extrait de la moelle osseuse par technique de séquençage (CNR de Marseille). La recherche de la mutation *KIT* D816V par technique de next generation sequencing (NGS) n'est pas recommandée en pratique en raison de sa faible sensibilité. Néanmoins, le NGS peut être intéressant dans les rares cas de mastocytose systémique avec mutation de *KIT* dans une autre position que 816, à condition que la charge allélique de la mutation soit au moins égale ou supérieure à

1-2%.

- Dosage de la tryptase sérique basale en dehors d'une réaction anaphylactique. Un taux > 20 ng/mL est un critère diagnostique mineur de mastocytose systémique. Ce critère n'est pas applicable en cas d'association avec une autre hémopathie maligne myéloïde. Le taux est à mettre en perspective en fonction de la présence d'une duplication ou amplification de l'allèle alpha du gène *TPSAB1* *.

Le diagnostic de MS requiert le critère majeur (histologie) et au moins 1 critère mineur ou bien 3 critères mineurs.

* Ces anomalies du gène *TPSAB1* définissent l'alpha-tryptasémie héréditaire (HαT) présente chez 5-6% de la population générale et qui entraîne une augmentation constitutionnelle de la tryptase sérique.

Tableau 2 : Les principaux éléments du diagnostic des mastocytoses retrouvés uniquement dans les formes avancées de mastocytose

Le médecin généraliste doit évoquer une mastocytose avancée et orienter le patient rapidement vers un spécialiste de la mastocytose devant les signes cliniques suivants qui correspondent aux « C-findings » :

- Une ou plusieurs cytopénie(s) : PNN <1G/L, Hb <10 g/dL, ou plaquettes <100 G/L.
- Hépatopathie : enzymes hépatiques élevées, hépatomégalie, ascite, hypertension portale....
- Rate : splénomégalie palpable avec hypersplénisme
- Signes digestifs : diarrhées chroniques, malabsorption avec hypoalbuminémie, perte de poids >10Kg
- Os : ostéolyse de grande taille (≥2 cm) avec fracture pathologique non liée à de l'ostéoporose

De plus, la MS-Avancée peut également se présenter avec des symptômes communs aux formes non avancées (cf PNDS mastocytose non avancée, Tableau 3).

Tableau 3 : Les principaux éléments du diagnostic des mastocytoses pouvant être retrouvés dans les formes avancées et non avancées

- Lésions cutanées pigmentées fixes maculo-papuleuses plus ou moins étendues avec un signe de Darier positif correspondant à un tableau d'urticaire dite pigmentaire.
- Lésions cutanées télangiectasiques du tronc et des membres supérieurs avec ou sans signe de Darier correspondant à une forme télangiectasique appelée *Telangiectasia macularis eruptiva perstans*
- Réactions anaphylactiques survenant entre autres après piqûres d'hyménoptères
- Réactions anaphylactiques sans étiologie retrouvée (enquête allergologique négative)
- Ostéoporose précoce inexplicée par le bilan de première intention et/ou de fractures vertébrales répétées à basse énergie (faible traumatisme) ;

Nota Bene :

- La mastocytose n'est pas une maladie allergique IgE-médiée. Certains facteurs (ex. médicament, venin, toxique, chirurgie...) peuvent entraîner une réaction pseudo anaphylactique sévère. Il s'agit de phénomènes liés à une activation mastocytaire non spécifique (et non IgE médiée) mais qui peut se produire dans des situations préférentielles comme effort ou stress/angoisse intense.
- Un patient ayant une mastocytose peut aussi être allergique. Dans ce cas, le contact avec l'allergène entraînera une réaction anaphylactique dont la sévérité pourra être accentuée par la mastocytose. C'est le cas de patients ayant une mastocytose et une allergie aux hyménoptères. En cas de suspicion d'allergie, il faut faire confirmer le diagnostic par un allergologue.
- Le risque relatif d'avoir une mastocytose lorsque l'on a présenté une anaphylaxie aux hyménoptères est multiplié par 14. Mais, il n'est pas nécessaire d'avoir une mastocytose pour faire une réaction allergique aux hyménoptères

Quelle conduite à tenir ?

- Adresser le patient à un spécialiste de la mastocytose d'un centre de référence ou de compétence de proximité (Cf partie 3): interniste, dermatologue, hématologue...
- En fonction des organes touchés, adresser aussi le patient à un spécialiste : allergologue (en cas de suspicion d'allergie), hépatologue (en cas de signe d'hépatopathie), rhumatologue (en cas d'ostéoporose), gastroentérologue (en cas de signe digestif)
- En présence de signes de gravité, prendre un avis spécialisé en urgence - éventuellement encadré par une hospitalisation
- Prendre en charge les signes d'activation mastocytaire en attendant la prise en charge spécialisée

Implication du médecin traitant dans le suivi du patient pour alerter le médecin spécialiste référent si besoin.

- Dépistage des signes de gravité
- Surveillance des signes de rechute
- Surveillance de la tolérance des traitements
- Participer au partenariat entre ville-hôpital

2. Prise en charge des mastocytoses avancées

La prise en charge des mastocytoses avancées dépend du sous-type de mastocytose, des facteurs pronostiques de celle-ci et de l'éventuelle hémopathie maligne associée.

Cette prise en charge comprend :

- Des mesures de précaution générales liées à la mastocytose
- Le traitement symptomatique des éventuels signes d'activation mastocytaire
- Le traitement étiologique de la mastocytose qui aura pour objectif d'augmenter l'espérance de vie, voire de guérir le patient en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH).

Les seuls traitements ayant une autorisation de mise sur le marché dans la MS-Avancée sont les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) midostaurine et avapritinib.

2.1. Précautions générales

Il faut éduquer le patient à reconnaître les situations favorisant les poussées de dégranulation mastocytaire ou, plus grave encore, les anaphylaxies.

La conduite à tenir face à ces situations à risque n'est pas systématiquement leur éviction.

Les traitements prophylactiques et doivent être adaptés au cas par cas.

Il est utile d'éviter l'association de plusieurs facteurs de risque pouvant favoriser la dégranulation des mastocytes comme l'alcool, l'exercice physique intense 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, 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 sévère pour un patient donné. Certains curares doivent cependant être évités : atracurium et mivacurium. Certains médicaments doivent faire l'objet d'une attention plus particulière sans être contre-indiqués : AINS et morphiniques notamment.

Les interventions chirurgicales programmées sous anesthésie générale nécessitent des précautions particulières. Elles sont actuellement bien 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 faut que le patient ait sur lui une carte spécifique de la maladie mentionnant le type de mastocytose, le médecin référent, et les conduites à tenir en cas d'urgence (notamment pour les chirurgies urgentes). 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. L'éducation thérapeutique devra être encouragée. Le guide numérique « 100 questions-100 réponses sur les mastocytoses » est disponible sur le site MARIH :

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

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

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

2.2. Traitement symptomatique

Les mastocytoses, qu'elles soient avancées ou non avancées peuvent être à l'origine de symptômes chroniques et/ou récidivants liés à l'activation mastocytaire inadaptée. La prise en charge de ces signes potentiellement handicapants nécessite le plus souvent un traitement symptomatique en association avec le traitement étiologique.

- Les anti-histaminiques anti-H1 (pas d'AMM dans cette indication) de 2^{ème} génération parfois associés aux anti-H2 (pas d'AMM dans cette indication) selon disponibilité (*famotidine, cimétidine...*) sont les traitements clés utilisés en première intention pour bloquer les récepteurs cellulaires variés et activés par l'histamine. Les anti-H1 agissent essentiellement sur les flushs et le prurit.
- Les anti-H2 sont efficaces sur les manifestations gastro-duodénales (type reflux gastro-oesophagien, gastrite). Ils peuvent être associés entre eux pour potentialiser leurs effets.
- L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons (pas d'AMM dans cette indication) peut être proposée de manière ponctuelle, notamment lorsqu'il existe une efficacité partielle des anti-H2.
- Les inhibiteurs des leucotriènes (*montelukast*) (pas d'AMM dans cette indication) peuvent être efficaces sur , les signes ORL et respiratoires, mais aussi en cas de pollakiurie liée à une cystite interstitielle.

- Le *cromoglycate disodique* (stabilisateur de membrane mastocytaire) est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale. A une dose de 100- 200 mg x3/j avant le repas, il permet une diminution des symptômes digestifs et des signes déclenchés par l'alimentation.
- Tout patient avec mastocytose systémique doit avoir une trousse d'urgence contenant deux stylos d'adrénaline (épinéphrine) auto-injectables, d'administration en intramusculaire, 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 5-10 minutes plus tard, si nécessaire.

2.3. 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'ACSH.

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.

- La midostaurine: 1^{er} médicament ayant obtenu une AMM dans la MS-Avancée. Ce médicament est un ITK qui cible le récepteur KIT avec la mutation la plus fréquente (D816V).
Tous les sous-types de MS-Avancée 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.
- L'avapritinib: 2^{ème} ITK ayant obtenu récemment une AMM. Comparativement à la midostaurine, cet ITK est plus spécifique de la mutation KIT D816V que la midostaurine.
Les études ont montré des réponses prolongées dans les différents sous-types de MS-Avancée, bien que les patients avec MS-AHM semblent plus rechuter 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 est donc nécessaire, tout particulièrement lors des premiers mois de traitement.
- L'ACSH reste le seul traitement potentiellement curatif de la MS-Avancée. Elle doit être proposée aux patients en fonction du type de maladie, de la ligne thérapeutique, du niveau de réponse aux traitements médicamenteux, et du terrain, incluant l'âge et les comorbidités.

Dans la LM, l'ACSH doit être envisagée dès la 1ère ligne thérapeutique après obtention au moins d'une réponse partielle.

Dans les MSA, elle n'est envisagée qu'en cas de mauvaise réponse aux 2 ITK.

Dans les MS-AHM, elle sera recommandée en 1ère ou 2ème ligne thérapeutique en fonction du pronostic de la mastocytose et de l'hémopathie maligne associée.

Dans tous les cas, une discussion en RCP mastocytose doit être effectuée pour optimiser la prise en charge du patient.

3. Coordonnées des centres de référence et compétence des mastocytoses

3.1 Réseau national des mastocytoses

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

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

Adresse 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

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

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. Laura Polivka, pédiatre (mail : laura.polivka@aphp.fr)

Ce centre prend en charge les enfants et les adultes. Il collabore avec tous les centres du réseau et fait partie du réseau européen des mastocytoses ECNM.

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

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

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

Dr Stéphane Barete, médecin coordinateur du centre de référence

(mail : stephane.barete@aphp.fr)

Dr Naëda Haddad, Assistante spécialiste

Référent biologique : Pr Michel Arock, Biologiste médical du centre de référence

(michel.arock@aphp.fr) et membre constitutif du réseau européen des mastocytoses ECNM

Attaché de recherche clinique coordinateur : Mme Tinhinane SID

Secrétariat CRMR: Mme Ducelier Michèle au 0142161051

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)

De Serge Boulinguez, médecin du centre de référence (boulinguez.s@chu-toulouse.fr)

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

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

Psychologue : 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)

Secrétariat : 05 67 77 81 35

3) Centres de compétence

3.1.) CHU d'Amiens, Service d'Hématologie, Dr Clément Gourguechon

(gourguechon.clement@chu-amiens.fr)

3.2.) CHU d'Angers, Service de Médecine interne, Dr Christian Lavigne

(ChLavigne@chuangers.fr)

3.3.) CHU de Besançon, Service de Dermatologie, Dr Florence Castelain (fcastelain@chu-besancon.fr) et Dr Fabien Pelletier (fabien.pelletier@univfcomte.fr)

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

3.5.) CHU de Clermont Ferrand, Service d'Hématologie, Pr Olivier Tournilhac

(otournilhac@chu-clermontferrand.fr)

3.6.) CHU de Grenoble, Service de Médecine interne, Pr Laurence Bouillet (LBouillet@chugrenoble.fr)

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

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

3.9.) CHU de Lyon, Service d'Hématologie, Dr Mael Heiblig (mael.heiblig@chu-lyon.fr)

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

3.11.) CHU Nancy, Service de Médecine Interne, Pr Roland Jaussaud (r.jaussaud@chru-nancy.fr) et Service d'Hématologie, Dr Dana Ranta (d.ranta@chru-nancy.fr)

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

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

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

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

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

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

3.2 Coordonnées de l'association de patients

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

53 avenue des Ternes – 75017 PARIS

Assomast.fr@gmail.com