

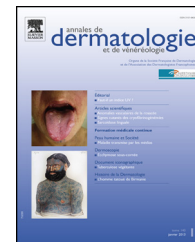


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



CLINIQUE

# Les mastocytoses



Mastocytosis

S. Barete<sup>a,\*,b,c</sup>

<sup>a</sup> UPMC Paris 6, unité fonctionnelle de dermatologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne universités, AP-HP, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>b</sup> UPMC Paris 6, service de dermatologie-allergologie, hôpital Tenon, Sorbonne universités, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

<sup>c</sup> Centre de référence des mastocytoses CEREMAST, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 25 avril 2014 ; accepté le 29 août 2014

Disponible sur Internet le 16 octobre 2014

## Introduction

Les mastocytoses constituent un groupe hétérogène d'atteintes d'organes lié à l'accumulation anormale de mastocytes [1]. La peau constitue un organe cible de prédilection des mastocytoses. Elles font partie des maladies rares avec 2 cas/300 000 patients/an consultant en dermatologie, justifiant ainsi leur étude et leur prise en charge au sein d'un centre de référence (CEREMAST). D'apparition le plus souvent sporadique, très rarement familiales, on distingue classiquement les mastocytoses cutanées (MC) isolées des mastocytoses systémiques (MS) quand un organe extracutané est atteint par une infiltration mastocytaire significative (moelle osseuse, tube digestif, os, foie et rate, ganglions...) [2]. Observées majoritairement dans les populations à peau claire de type européen, avec un sex-ratio de 1, les mastocytoses concernent surtout les enfants dans 2/3 des cas, sous une forme cutanée isolée le plus souvent. Les patients adultes jeunes (vers 30 ans) qui développent une

atteinte cutanée ont une atteinte systémique dans plus de 60–80 % des cas avec une évolution habituellement chronique et indolente de la maladie. Les patients plus âgés (vers 60 ans) atteints de mastocytose ont plus souvent une maladie clonale hématologique associée de pronostic plus défavorable [3]. Les manifestations cliniques des mastocytoses sont variées et liées, d'une part, aux médiateurs pro-inflammatoires mastocytaires libérés par les mastocytes en relation avec une activation mastocytaire, et d'autre part, à une accumulation cellulaire spécifique anormale dans les tissus, notamment cutané.

## Clinique

Les manifestations cliniques sont secondaires à la libération des médiateurs mastocytaires (dégranulation) et/ou à l'infiltration des différents organes par les mastocytes pathologiques. Pour la peau on distingue alors les manifestations paroxystiques des manifestations fixes.

## Manifestations paroxystiques

Les manifestations cliniques liées à la dégranulation spontanée ou provoquée des médiateurs mastocytaires sont locales ou générales. La plus évocatrice est le flush réalisant une rubéfaction subite limitée à la partie supérieure du corps, voire généralisée, par un mécanisme de

DOIs des articles originaux :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.09.026>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.09.025>.

\* Correspondance.

Adresses e-mail : [stephane.barete@psl.aphp.fr](mailto:stephane.barete@psl.aphp.fr),  
[stephane.barete@gmail.com](mailto:stephane.barete@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.08.002>

0151-9638/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



Figure 1. Flush.

vasodilatation (Fig. 1) [4]. L'érythème prurigineux dure 15 à 30 minutes avec des extrêmes de quelques minutes à plusieurs heures. D'autres signes sont volontiers associés : céphalées, sensation ébrieuse, palpitations, hypotension pouvant aller jusqu'à la syncope et au décès, dyspnée, précordialgies, nausées, vomissements, diarrhée, paresthésies, parfois prurit, urticaire et bronchospasme, plus rarement hypertension. Les flushs « secs » de mastocytose par opposition au flushs « humides » avec hypersudation des causes non liées à des médiateurs vasodilatateurs, sont parfois difficiles à distinguer des flushs du syndrome carcinoïde malgré leur durée plus prolongée et l'absence de cyanose. Les flushs surviennent spontanément ou sont déclenchés par divers facteurs ou stimulus (Encadré 1). Ils sont liés à la libération d'histamine et à d'autres agents vasodilatateurs pro-inflammatoires (dérivés des prostaglandines [PGD2 ou ses métabolites]). Ils sont présents chez 30% des patients atteints de manifestations fixes de MC et chez 50% de ceux avec atteinte systémique. Le flush constitue parfois la seule manifestation dermatologique récurrente de la maladie. L'évolution vers une rosacée de type télangiectasique est alors possible par la chronicité des flushs (observation personnelle).

Les poussées congestives des lésions cutanées survenant sur des lésions préexistantes et fixes sont observées chez l'enfant et l'adulte. Les facteurs déclenchants de dégranulation sont similaires, leur intensité est variable, parfois aboutissant à des lésions bulleuses essentiellement chez l'enfant.

Un prurit généralisé accompagne volontiers les flushs et les poussées congestives des lésions ; il est plus plutôt intermittent. Il est présent dans plus de 50% des cas de mastocytoses et s'amende avec l'ancienneté des lésions.

#### Encadré 1. Facteurs pouvant favoriser la dégranulation mastocytaire.

Variations thermiques marquées (bains chauds)  
Exercice physique intense, traumatismes  
Émotions et stress

Venins d'hyménoptères (abeille, guêpe)

Aliments histamino-libérateurs : alcool, œufs, chocolat, fraises, ananas, fruits exotiques, crustacés, poissons, tomates...

Médicaments et apparentés : aspirine (indiquée cependant dans certains cas), anti-inflammatoires non stéroïdiens, anticholinergiques, myorelaxants, opiacés, codéine, codéthyline, procaine, lidocaïne, polymyxine B, amphotéricine B, quinine, réserpine, hydralazine, pentazocine, thiamine, interféron alpha (indiqué cependant dans certains cas), dextran, mannitol, produits de contraste iodés

#### Manifestations dermatologiques fixes [5]

Elles sont variables en fréquence selon l'âge d'apparition avec des différences assez nettes entre l'enfant et l'adulte. L'OMS distingue 4 catégories d'atteintes cutanées principales : atteintes maculo-papuleuses (urticaire pigmentaire et variantes en plaques et/ou papules), nodulaires (mastocytome unique ou multiple), atteinte cutanée diffuse et forme télangiectasique.

#### L'urticaire pigmentaire

L'urticaire pigmentaire (UP), décrite par Nettleship en 1869 [6], est l'atteinte cutanée la plus fréquente et la plus identifiable [7]. Survenant à tout âge, surtout après 6 mois de vie, elle réalise une éruption relativement monomorphe faite de macules ou maculo-papules non squameuses à bord flous, présentant selon les malades une grande variabilité de taille de chaque élément (1 mm à plus d'1 cm de diamètre), de nombre (moins de 10 à plusieurs centaines) et de couleur, allant du rouge-violacé au brun-beige. La pigmentation des lésions si évocatrice d'UP est liée à l'hypermélanogénèse développée et observée dans les couches basales des kératinocytes conférant un réseau pigmentaire en dermatoscopie [8].

Les lésions de distribution globalement symétrique mais parfois groupées, prédominent sur le tronc (Fig. 2), pouvant atteindre les membres, souvent à la face interne des membres inférieurs (Fig. 3), et beaucoup plus rarement le visage et le cuir chevelu, contrairement à chez l'enfant [9]. Les paumes et les plantes ou les muqueuses sont exceptionnellement atteintes. La turgescence des lésions après 1 à 2 minutes d'une friction volontaire réalise le signe pathognomonique de Darier. Il n'est pas toujours présent et il faut le distinguer d'un dermatographisme isolé mais parfois associé (Fig. 4). Certaines particularités d'UP sont propres à l'âge de survenue. Ainsi chez l'enfant (Fig. 5), les lésions sont volontiers de grande taille, peu nombreuses, ovalaires, allongées selon les plis cutanés, de teinte brun clair, légèrement saillantes, de consistance élastique donnant chez certains enfants un aspect tigré ou « peau de léopard ».



Figure 2. Urticaire pigmentaire du tronc.

Parfois, des formes bulleuses, jusqu'à 60% des cas d'UP, ont été rapportées, sans pour autant conférer un pronostic défavorable. Le caractère bulleux s'amende en 2 ou 3 ans sans cicatrices, avec parfois des lésions dyschromiques mal limitées. La recherche du signe de Darier peut aussi déclencher une réaction bulleuse avec hémorragie possible. Chez l'adulte, les lésions sont plus souvent petites, nombreuses, planes, de teinte plus foncée. Les principaux symptômes de l'UP sont le prurit dans un cas sur deux, aggravé par les frottements et les poussées congestives et aussi l'aspect inesthétique, parfois affichant, notamment chez les femmes. Ces symptômes tentent à régresser avec l'âge des lésions.



Figure 3. Urticaire pigmentaire des membres inférieurs.



Figure 4. Signe de Darier et dermatographe associé.

### La forme télangiectasique

La forme télangiectasique présente quasi exclusivement chez l'adulte, appelée *telangiectasia macularis eruptiva perstans* (TMEP), est plus difficile à diagnostiquer du fait de la prédominance de lésions télangiectasiques parfois d'aspect banal, de la discrétion de l'hyperpigmentation et de l'absence du signe de Darier. Ces lésions à type de macules télangiectasiques à bordure floue ou de télangiectasies linéaires, sont localisées principalement sur la partie supérieure du tronc (Fig. 6).

### Les mastocytoses papulo-nodulaires

Les mastocytoses papulo-nodulaires comprennent trois variétés: mastocytome, xanthélasmoïde, multinodulaire



Figure 5. Urticaire pigmentaire chez un enfant de 6 mois avec bulles en région lombaire.



**Figure 6.** *Telangiectasia macularis eruptiva perstans.*

globuleuse, toutes observées essentiellement lors de la première enfance.

Le mastocytome, exceptionnel chez l'adulte, est très fréquent chez le petit enfant avant 3 ans. Présent parfois dès la naissance dans près de 40% des cas, il représente la majorité des manifestations cutanées de mastocytose avant l'âge de 3 mois. Il s'agit d'un nodule volontiers unique, hémisphérique, ferme, parfois lisse ou granité de couleur jaunâtre, rosée à brune, localisé aux extrémités, simulant un xanthogranulome juvénile, un naevus de Spitz ou même un mélanome nodulaire et parfois des lésions de maltraitance. Des poussées congestives sont habituellement rapportées par les parents et une bulle peut apparaître spontanément ou après traumatisme (Fig. 7). La recherche du signe de Darier ne doit pas être répétée pour ne pas déclencher une réaction générale parfois sévère (flush, malaise). La régression spontanée de ce nodule est habituelle. Il faut écarter de cette forme la localisation cutanée rarissime du



**Figure 7.** Mastocytome bulleux du bras chez un enfant.



**Figure 8.** Forme xanthélasmoïde chez un adolescent.

sarcome à mastocytes avec des nodules rouge-violacés du tronc, d'évolution rapidement fatale.

La mastocytose xanthélasmoïde, habituellement présente dès la naissance, se résume à un petit nombre d'éléments en placards ovales d'aspect xanthomateux. Le signe de Darier est inconstant alors que les poussées congestives des placards, souvent bulleuses, sont particulièrement fréquentes ainsi que les flushs. Cette variété persiste volontiers plus tardivement à l'âge adulte que les autres formes pédiatriques (Fig. 8). La mastocytose multinodulaire globuleuse (Fig. 9) constitue une éruption généralisée avec des éléments saillants en nodules hémisphériques de surface lisse, de teinte pâle allant du rose au jaune et parfois au blanc nacré. Cette dernière teinte



**Figure 9.** Forme papulo-nodulaire.



Figure 10. Mastocytose cutanée diffuse de l'adulte.

explique la dénomination « d'urticaria depigmentosa » parfois donné à cette forme [10]. Avec le temps, les nodules se décolorent, s'affaissent, donnant l'aspect d'une peau de grain de raisin vidé ou passant à un stade maculeux.

La mastocytose cutanée diffuse est très rare (moins de 50 cas), observée chez l'enfant de moins de 3 ans, parfois de façon congénitale, très rarement chez l'adulte. Chez l'enfant, la peau y est volontiers jaunâtre, épaissie, de consistance pâteuse sur une grande surface. Aussi, l'aspect est granité, comme du cuir, avec une accentuation des lésions dans les grands plis de flexion. Certaines papules jaunâtres font évoquer la forme « pseudo-xanthomateuse » proche du xanthome et du pseudo-xanthome élastique. Le prurit est parfois très intense, les bulles et les érosions post-bulleuses sont fréquentes et parfois au premier plan. Le diagnostic différentiel d'épidermolyse bulleuse staphylococcique est évoqué lors de grands décollements. La forme érythrodermique est possible avec un pronostic vital engagé. Chez l'adulte, l'aspect cutané est en peau d'orange, pachydermique, avec un aspect lichénifié, et d'aspect sclérodermiforme (Fig. 10). L'association à une dermatoglyphie géante « le tripe palm syndrome » a été rapportée [11].

## Autres entités cliniques

### Variété histiocytaire et vasculitique de l'enfant

Il s'agit d'une entité clinico-pathologique rapportée sur 3 cas montrant un aspect clinique d'histiocytose avec en histologie une vasculite associée à un infiltrat histiocytaire, qui après analyse histo-chimique s'avère d'origine mastocytaire.

### Variété à type d'intertrigo isolé des grands plis

Il s'agit d'une atteinte de type UP apparaissant chez des femmes âgées > 70 ans, caractérisée par la distribution exclusive des lésions aux grands plis ; elle est plus rare chez l'enfant [12].

### La mastocytose cutanée

La mastocytose cutanée diffuse sans lésion permanente reste une entité discutable avec 6 cas rapportés de prurit et d'érythème en rapport avec une augmentation très

importante des mastocytes dermiques, dans certaines formes pédiatriques et de l'adulte [13].

## Le sarcome à mastocytes

Le sarcome à mastocytes exceptionnel sur la peau il constitue une localisation tumorale cutanée de nodules rouge-violacé du tronc, d'évolution rapidement fatale par dissémination viscérale et osseuse avec transformation habituelle en leucémie à mastocytes. Il peut se localiser également sur la muqueuse ORL [14,15].

## Manifestations cliniques systémiques

La prévalence des manifestations systémiques en présence d'une urticaire pigmentaire est très variable: de 10 à 70% des adultes. Il est important de souligner d'emblée que les symptômes systémiques (flush, malaise voire choc, douleurs abdominales...) ne sont pas nécessairement synonymes d'atteinte systémique. L'atteinte systémique reste définie par une infiltration anormale et documentée de mastocytes dans les tissus extracutanés [16]. Chez l'adulte, le type d'atteinte cutanée n'est pas prédictif du caractère systémique, mais l'extension cutanée progressive doit amener à rechercher une atteinte systémique [17]. Il n'y a pas de parallélisme entre les symptômes de dégranulation et les symptômes fonctionnels d'organes (flush, malaise, douleur abdominale...), et l'envahissement médullaire histologiquement démontré. Chez l'enfant, un symptôme extracutané est plus souvent lié au relargage des médiateurs mastocytaires qu'à une atteinte d'organe, il n'est pas prédictif d'une extension de la maladie. La possibilité d'une atteinte systémique chez l'enfant doit être évoquée essentiellement en cas de mastocytose cutanée diffuse (80% avec atteinte systémique).

## Manifestations osseuses [18]

Les localisations osseuses, fréquemment asymptomatiques, se révèlent surtout par des complications: fractures des os longs (jusqu'à 10 à 20% des cas) ou tassements vertébraux (de 3 à 10%). Dans une série publiée en 2010 par notre équipe, portant sur 75 patients avec atteinte systémique documentée histologiquement [18], 50% des patients avaient une atteinte radiologique ou ostéodensitométrique ; 31% avaient une ostéoporose densitométrique dont 43% avec fractures vertébrales ; 8% avaient une ostéosclérose. Les anomalies radiologiques étaient plus souvent diffuses (85% des cas) que focales (5%). Suite à cette étude, la réalisation d'une densitométrie osseuse chez tout patient adulte avec mastocytose est devenue systématique.

## Manifestations digestives et hépatiques [19]

Les atteintes digestives également fréquentes et multiples, avec les douleurs abdominales fréquentes, les douleurs dyspeptiques et les diarrhées intermittentes parfois satellites des flushs [20]. L'hépatomégalie est parfois liée à la maladie

dans les formes agressives ou à une hémopathie associée. La cholestase est plus fréquente que la cytolyse.

## Manifestations cardiovasculaires

Le choc anaphylactique ou anaphylactoïde (en l'absence d'IgE détectée) est souvent un mode de révélation de la mastocytose chez l'adulte. Un examen cutané est alors souhaitable pour vérifier la présence d'une UP qui confirme souvent l'origine du choc. D'autres examens paracliniques s'imposent alors pour vérifier cette hypothèse.

## Manifestations hématologiques [21]

Elles peuvent être en rapport avec la mastocytose ou avec une éventuelle hémopathie associée [22]. Une splénomégalie, généralement asymptomatique et associée à une hépatomégalie, est souvent présente dans les formes systémiques agressives. L'atteinte ganglionnaire périphérique ou profonde est moins fréquente, notée surtout dans les formes agressives ou associées à une hémopathie (20% des cas), et parfois dans les formes indolentes. Les anomalies de l'hémogramme sont habituellement observées dans les formes systémiques agressives. L'anémie est la plus courante, suivie d'anomalies des lignées granuleuses (hyperleucocytose et éosinophilie) et de thrombopénie dans les formes agressives ou associées à une hémopathie. Diverses hémopathies ont été décrites en association avec les mastocytoses systémiques : syndromes myéloprolifératifs (leucémie myélomonocytaire chronique) ; syndrome myélodysplasique ; leucémies aiguës non lymphoblastiques LAM 0-1-2 et 4 ; plus rarement lymphomes malins non hodgkiniens de divers types, neutropénie chronique, myélome, dysglobulinémie mono- ou biclonale.

## Manifestations neuropsychiatriques

L'atteinte neuropsychique des patients avec mastocytose a été rapportée par le centre maladie rare (CEREMAST) dans deux études montrant dans l'une des troubles cognitifs [23] et de la mémoire et dans l'autre des manifestations dépressives [24]. Ces manifestations apparaissaient intrinsèques à la mastocytose et non à un retentissement d'une maladie chronique.

## Qualité de vie

La qualité de vie est altérée chez beaucoup de patients atteints de mastocytose qui ont des symptômes parfois disparates, dans une pathologie rare [25]. Un score de qualité de vie établi par l'Association française pour les initiatives et de recherche sur le mastocyte et les mastocytoses (AFIRMM) en France permet d'objectiver ce handicap. Sur les résultats d'une étude cas-témoins du CEREMAST, le handicap associé à la mastocytose a été démontré en comparant les symptômes d'une cohorte de 342 patients adultes atteints de mastocytose avec 90 témoins sains. Il est apparu que la mastocytose de l'adulte est une maladie handicapante sur une trentaine de symptômes et cela de façon parfois sévère [26]. Sur un

score de handicap et son évaluation comme critère principal de jugement, plusieurs études thérapeutiques dans la mastocytose ont été conduites dans les mastocytoses indolentes, dont une en cours de phase 3 contre placebo.

## Physiopathologie

La physiopathologie des mastocytoses repose essentiellement sur des mutations auto-activatrices de KIT, un récepteur clef du mastocyte comme celui des IgE avec lequel il interagit [27,28]. Le récepteur KIT qui a pour ligand le *stem cell factor* (SCF) est une glycoprotéine de 145 KDa dont le gène est situé sur le chromosome 4q12 [21,29]. Il appartient à la famille des récepteurs protéiques à activité tyrosine kinase dont le gène codant comprend notamment 5 exons (8, 9, 11, 17, 18) d'intérêt mutationnel principal [30]. Des mutations détectées chez l'homme et situées dans les domaines intra- ou extracellulaires de KIT, confèrent à ce récepteur une activité tyrosine kinase permanente en l'absence du ligand SCF.

Les données obtenues grâce à l'étude de cohortes des patients avec MS ont permis de mettre en évidence une mutation principale dans l'exon 17 (codant pour le domaine intracellulaire phosphotransférase de KIT) au codon 816 (Asp816Val) chez plus de 80% des adultes [31]. Pour l'enfant, une étude pédiatrique française par Bodemer et al. sur 50 cas a rapporté aussi une prévalence de près de 86% de mutations de *KIT*, mais majoritairement situées dans le domaine extra-membranaire (44%), contrairement à l'adulte. Ainsi, la mastocytose de l'adulte comme de l'enfant s'apparente à une maladie clonale [32]. Ces mutations sont activatrices avec gain de fonction à travers quatre voies principales de signalisation : JAK/STAT, PI3 kinase/AKT, SRC kinase et Ras-Raf-MAP kinase [33]. Cette activation permet l'induction de différenciation des progéniteurs hématopoïétiques (CD34+), la migration, la prolifération, la survie et l'activation des mastocytes vers les tissus dont la peau. Le récepteur KIT n'est pas spécifique du mastocyte. Il est exprimé par d'autres cellules : les progéniteurs hématopoïétiques, les mélanocytes, les cellules germinales, les cellules de Merkel et les cellules interstitielles de Cajal des sarcomes digestifs ou GIST [34].

## Histologie

L'examen anatomopathologique est bien souvent l'élément clef du diagnostic de mastocytose chez l'adulte en confirmant le diagnostic clinique cutané et/ou en confirmant l'atteinte spécifique d'organe dans le cadre d'une atteinte systémique [35].

Les mastocytes sont observés dans la peau normale en faible nombre autour des vaisseaux du derme superficiel, des follicules pileux et des nerfs. Leur nombre varie selon les zones du corps et ils sont plus nombreux sur le scrotum et les extrémités des membres. La peau normale peut contenir jusqu'à 15 mastocytes/champ au fort grossissement ( $\times 40$ ) mais de très nombreuses pathologies inflammatoires, notamment chez l'enfant, peuvent augmenter leur nombre. Les mastocytes expriment entre autres les marqueurs CD117 (KIT), CD68, CD45, CD43, ce qui en



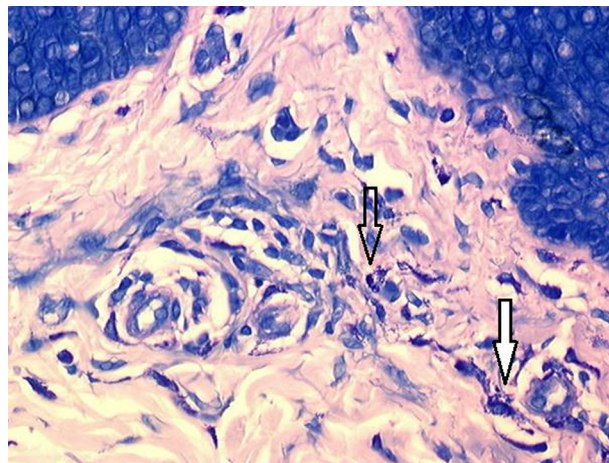
**Figure 11.** Aspect histologique d'une urticaire pigmentaire (hémateïne-éosine) ( $\times 20$ ).

fait autant de marqueurs d'immuno-histochimie [36]. Les mastocytes qui dégranulent facilement rendent leur identification parfois difficile sur la seule morphologie à l'analyse de l'histologie cutanée. Ils prennent des aspects ovaires, fusiformes ou étoilés, et sont alors difficiles à distinguer d'autres cellules du tissu conjonctif, en particulier des fibroblastes ou des macrophages.

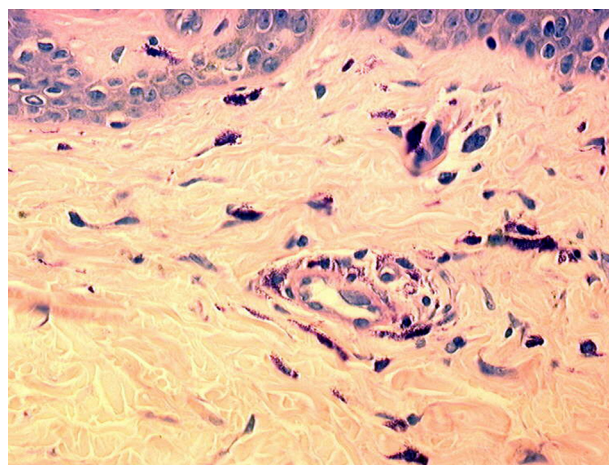
C'est leur nombre prédominant qui permet d'évoquer le diagnostic de mastocytose cutanée, sans pour autant avoir de valeur seuil consensuelle actuellement retenue. Il est préférable d'envisager leur nombre relatif plutôt que de les quantifier et de ne poser un diagnostic de certitude que si la majorité des cellules inflammatoires de l'infiltrat est composée de mastocytes.

Les colorations spéciales comme le bleu de toluidine ou l'immuno-histochimie (CD117) peuvent être d'une grande aide dans cette situation, montrant des mastocytes souvent étoilés ou fusiformes autour des vaisseaux du derme superficiel, ou dispersés dans le collagène. Selon la forme clinique de mastocytose cutanée, sont décrits différents types d'atteinte histologique. Dans l'urticaire pigmentaire, l'infiltrat est d'intensité variable, allant de rares cellules dispersées à de gros agrégats. Dans les formes denses les mastocytes sont plus grands, bien reconnaissables dès l'Hématéine-Eosine. Cependant l'infiltrat est le plus souvent discret constitué de cellules ovaires ou fusiformes, volontiers localisées dans le derme superficiel dans une topographie périvasculaire et interstitielle (Fig. 11). Cet aspect est assez peu spécifique et sans renseignements cliniques fournis, le diagnostic risque de ne pas être porté si on omet une coloration par le bleu de toluidine (Fig. 12) ou le Giemsa (Fig. 13).

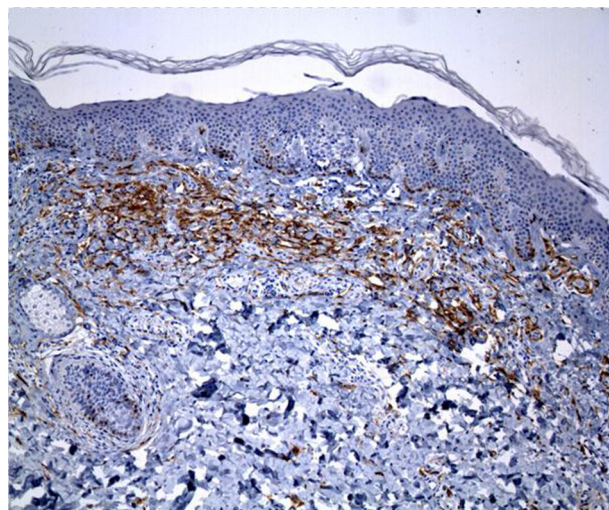
Les colorations spéciales recommandées mettent en général en évidence les granulations pourpres caractéristiques dans le cytoplasme (métachromasie). Toutefois lorsque les mastocytes sont dégranulés ces colorations peuvent être négatives. L'immuno-histochimie peut alors être d'une grande aide, en particulier le CD117 (KIT) membranaire (Fig. 14), les mastocytes étant les seules cellules du derme exprimant KIT (dans l'épiderme KIT est exprimé aussi par les mélanocytes). Le marquage par la tryptase est parfois



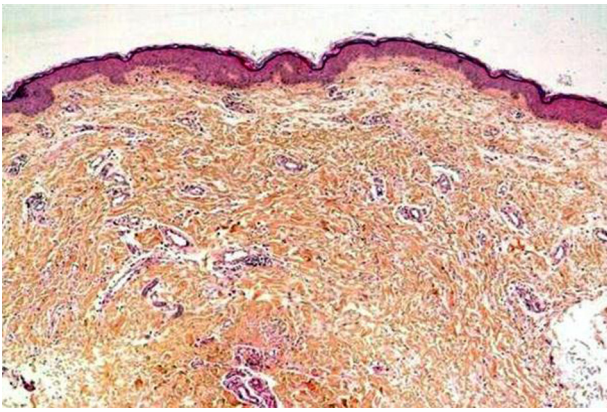
**Figure 12.** Histologie d'une urticaire pigmentaire (bleu de toluidine) avec mastocytes périvasculaires (flèche blanche) et interstitiels (flèche noire) ( $\times 40$ ).



**Figure 13.** Aspect histologique d'une urticaire pigmentaire (Giemsa) ( $\times 40$ ).



**Figure 14.** Urticaire pigmentaire (marquage C-KIT ou CD117) ( $\times 20$ ).



**Figure 15.** Aspect histologique d'une *telangiectasia macularis eruptiva perstans* (marquage C-KIT ou CD117) ( $\times 20$ ) montrant de multiples ectasies capillaires avec mastocytes.

difficile d'interprétation, car faible si les mastocytes sont dégranulés ou à l'inverse présent dans d'autres cellules.

Dans les formes bulleuses le clivage se fait à un niveau variable : sous-corné, intra-épidermique, surtout sous-épidermique. La cavité contient des mastocytes. Le toit est souvent nécrotique et œdémateux.

Dans les formes papulo-nodulaires, chez l'enfant, on observe une infiltration cellulaire dermique marquée pouvant aussi atteindre la partie superficielle de l'hypoderme. L'infiltrat est franc et monomorphe composé de cellules volumineuses, ovalaires ou polyédriques par tassement les unes contre les autres, à noyau arrondi et au cytoplasme éosinophile. Il est souvent associé à des polynucléaires éosinophiles dispersés. Les cellules sont toujours positives avec les colorations usuelles des mastocytes mettant en évidence de très nombreuses granulations rouges intracytoplasmiques et également extracytoplasmiques. Le diagnostic peut parfois se poser avec un xanthogranulome juvénile dans sa forme non xanthomisée, une forme nodulaire d'histiocytose langerhansienne ou un nævus de Spitz achromique. Les colorations spéciales ou l'immuno-histochimie résolvent facilement le problème. Toutefois il ne faut pas se contenter d'un anti-CD68, car il marquerait aussi bien les mastocytes, les macrophages et les cellules de Langerhans.

Dans la forme télangiectasique de l'adulte nommée *telangiectasia macularis eruptiva perstans*, les signes histologiques sont très frustes, représentés par une très discrète augmentation du nombre des mastocytes, d'allure fusiforme en général, autour de vaisseaux dilatés dans le derme superficiel (Fig. 15). Les éosinophiles sont en général absents. Par conséquent il s'agit de la forme dont le diagnostic histologique est le plus difficile, le nombre absolu de mastocytes pouvant être très faible. C'est là que la confrontation anatomo-clinique prend son importance, et que l'on doit y penser systématiquement devant la présence de capillaires dilatés sur une biopsie discrètement inflammatoire du thorax, à évoquer après une coloration spéciale. Une atteinte systémique associée (médullaire) est possible dans 50 % des cas.

Dans la forme de mastocytose en plaque ou xanthélasmoïde de l'enfant, l'infiltrat de mastocytes est franc et constitué de mastocytes ovalaires ou polyédriques facilement reconnaissables. Des formes cliniques à type de

vasculite ont été récemment décrites (cf supra). Enfin, le sarcome à mastocyte, exceptionnellement cutané, montre des atypies cytonucléaires patentes de mastocytes immatures, faisant évoquer l'origine néoplasique.

Dans les mastocytoses systémiques, définies par l'infiltration par les mastocytes d'un organe extracutané, diverses localisations viscérales dont la moelle osseuse sont objectivées. Pour l'atteinte digestive histologique, il peut exister une augmentation des mastocytes de la muqueuse digestive, en bandes CD117+ et CD25+ ou autour des structures glandulaires alors groupés en amas [20]. L'atteinte hépatique peut montrer un infiltrat spécifique mastocytaire.

L'atteinte médullaire est présente dans plus de 90 % des formes systémiques, elle revêt un intérêt diagnostique majeur, car constitue le *gold standard* et le critère majeur du diagnostic de mastocytose systémique. Le frottis médullaire sur myélogramme est utile en montrant des mastocytes en excès avec un aspect cytologique pathologique (aspect fusiforme des cellules). L'atteinte médullaire est typique de MS quand elle met en évidence des amas de mastocytes groupés paratrabéculaires, exprimant CD117 et CD25. Un autre type d'infiltrat médullaire mastocytaire « en nappes » est aussi décrit dans les mastocytoses systémiques, avec hyperéosinophilie et transcript de fusion FIP1L1 [37]. L'évolution histologique est parfois marquée par l'apparition d'une myélofibrose dans certains variants, ce qui limite techniquement les explorations hématologiques.

## Diagnostic [1]

Le diagnostic se pose très différemment selon que le tableau clinique comporte ou non des lésions cutanées et des manifestations cliniques d'organe évoquant une forme systémique. Le diagnostic de mastocytose systémique est une question récurrente après un diagnostic de mastocytose cutanée posé par le dermatologue, car il est dans certains cas associé à une moindre espérance de vie. Cependant cette dichotomie et ces dogmes évoluent depuis quelques années et le distinguo mastocytose cutanée pure versus mastocytose systémique est de plus en plus débattu, laissant la place à la notion de mastocytose cutanée « par défaut ». En effet si l'on réalise des investigations biologiques poussées, on augmente beaucoup la proportion de formes systémiques au sein des formes dites cutanées pures, mais qui sont peu symptomatiques en dehors de la peau.

En présence d'une mastocytose cutanée confirmée sans autres manifestations associées, aucun bilan paraclinique n'est justifié chez l'enfant en dehors de la forme cutanée diffuse, alors qu'une numération formule sanguine, un bilan hépatique, un dosage de tryptase sérique, des radiographies du squelette et une ostéodensitométrie sont systématiquement pratiquées chez l'adulte. L'existence d'anomalies hématologiques, radiologiques ou densitométriques, alors évocatrices du caractère systémique, doivent conduire à pratiquer une biopsie ostéomédullaire.

Pour diagnostiquer une mastocytose systémique, la principale étape diagnostique est d'évoquer l'éventualité, même si aucun signe clinique n'est spécifique. L'étape ultérieure de confirmation histologique par biopsie ostéomédullaire est fonction du tableau clinique. Cet examen permet de confirmer le diagnostic de MS et de rechercher



un syndrome myéloprolifératif associé. Chez l'enfant, seule une mastocytose cutanée diffuse et des anomalies d'organes ou hématologiques doivent conduire à des explorations complémentaires avec biopsies (peau, moelle). Chez l'adulte, la peau atteinte est systématiquement biopsiée, et la biopsie ostéoméduleuse doit être proposée sur un faisceau d'arguments évocateurs par notamment des anomalies de la NFS, tryptase élevée, dysfonction d'organe, atteinte osseuse...

L'orientation biologique pour le diagnostic de mastocytose repose sur les dosages de marqueurs mastocytaires biochimiques et immunologiques. On peut observer une augmentation de la tryptase plasmatique, de l'histaminémie et de l'histaminurie, d'un métabolite urinaire de l'histamine, l'acide méthyl-4-imidazole acétique et des métabolites urinaires de la prostaglandine PGD<sub>2</sub>. L'intérêt de certains de ces dosages est limité en raison de possibles faux positifs (en cas d'allergie) ou faux négatifs (en cas de mastocytoses non sécrétantes) et des difficultés pratiques de réalisation des dosages. La tryptase, enzyme de type protéase comprenant 2 chaînes alpha (protryptase) et bêta, est actuellement le marqueur mastocytaire le plus fréquemment quantifié dont le taux est corrélé à l'importance de l'infiltrat mastocytaire (« le fardeau » mastocytaire, traduction de *burden* en anglais) [38]. C'est un marqueur sensible et relativement spécifique qui est corrélé aux différents variants mastocytaires. Une augmentation transitoire de la bêta tryptase s'observe en cas de choc anaphylactique indépendamment d'une mastocytose et aussi de façon permanente en cas de syndrome myéloprolifératif associé. Ainsi la valeur prédictive d'atteinte systémique serait de 50% en cas de taux basal compris entre 25–75 ng/mL et de presque 100% si le taux est supérieur à 75 ng/mL [39]. Par ailleurs, il a été montré que les mastocytoses systémiques s'accompagnent d'une augmentation du taux sérique du CD117 soluble et de CD25 (récepteur à l'IL-2). En outre, le niveau de ces 2 marqueurs semble être corrélé à la sévérité de la maladie et à l'infiltration médullaire par les mastocytes anormaux.

Le diagnostic de la mutation du proto-oncogène KIT D816V peut être proposée au sein du centre de référence national sur le génotypage de KIT (Dr Dubreuil, institut Paoli-Calmettes à Marseille) et devrait entrer dans le bilan systématique. Il est réalisé à partir de biopsie cutanée en peau lésée sur milieu de transport de conservation des ARN (milieu RNA later) et/ou sur prélèvement médullaire. Cette recherche aurait un intérêt plus thérapeutique que pronostic [40].

Quoiqu'il en soit, le diagnostic de mastocytose est avant tout clinique et histocytomorphologique. En effet, lors d'une suspicion de mastocytose de l'adulte, un examen histologique du tissu impliqué et un examen cytomorphologique des cellules infiltrantes (le plus souvent, biopsie de peau et de moelle osseuse), confirment le diagnostic. Il est assez classique d'avoir recours à la coloration au Giemsa voire au bleu de toluidine ou à des marqueurs d'immunohistochimie simples. L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-tryptase ou anti-CD117 est devenu de pratique courante. Enfin, il apparaît que les mastocytes médullaires pathologiques, analysés par cytométrie de flux sur aspiration médullaire, expriment de façon concomitante les marqueurs CD25 et plus rarement le CD2, contrairement aux

## Encadré 2. Critères diagnostiques des mastocytoses (2001).

Mastocytose cutanée :

Atteinte cutanée clinique (une des formes cliniques) avec biopsie montrant un infiltrat mastocytaire anormal

Mastocytose systémique :

**Critères majeurs :** infiltrat dense multifocal de mastocytes (> 15 mastocytes agrégés) détectés sur biopsie médullaire ou d'autres organes atteints

**Critères mineurs :**

a. Présence de plus de 25% de cellules fusiformes dans les biopsies de moelle ou d'organes extracutanés atteints ou plus de 25% de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur un étalement de moelle

b. Détection d'une mutation du codon 816 de KIT dans la moelle ou les autres organes extracutanés analysés

c. Détection de mastocytes KIT + exprimant CD2 et/ou CD25

d. Tryptase sérique contrôlée > 20 ng/mL en dehors d'une autre hémopathie associée

Si un critère majeur et un critère mineur ou trois critères mineurs sont remplis, le diagnostic de mastocytose systémique est retenu.

D'après Valent et al. [16].

mastocytes normaux. Ceci constitue une nouvelle méthode de diagnostic des mastocytoses systémiques et de mise en évidence de l'infiltration médullaire par des mastocytes pathologiques.

## Critères diagnostiques et classification des mastocytoses

Des critères diagnostiques existent depuis 2001 et sont exigés dans les études thérapeutiques ou études scientifiques. Ils concernent majoritairement des critères histologiques qui sont validés par l'OMS [3,16,22,41]. Ces critères ont évolué avec la prise en considération de marqueurs moléculaires tels que la mutation de *KIT* D816V ou l'expression aberrante du CD25 et du CD2 membranaires des mastocytes. Ces critères sont surtout utiles pour définir correctement le caractère systémique de la maladie (Encadré 2). La dernière classification des mastocytoses reconnue par l'OMS en 2008 [22] comprend 7 catégories [16] (Encadré 3). Pour les mastocytoses systémiques on distingue 4 variants ou sous-types (de I à IV) corrélés chacun à un pronostic différent (Tableau 1). Le classement en variant ou sous-type s'effectue selon des critères « B ou C » (Tableau 2) dont le premier correspond à un « fardeau » mastocytaire et le second à la nécessité d'un traitement cytoréducteur par la dysfonction d'organe qu'il reflète. Un seul critère C définit une mastocytose agressive.

**Tableau 1** Classification des mastocytoses en variants selon l’OMS.

Abréviations/variants	Items WHO ou OMS	Diagnostic
ISM (Ia)	MS indolente	Pas de critère B ou C
SSM (Ib)	MS <i>smouldering</i>	Deux critères B minimum, pas de C
SM-AHNMD (II)	MS associée à une hémopathie	Autre maladie clonale hématologique associée
ASM (III)	MS agressive	Infiltrat BOM > 5 %, au moins un critère C
MCL (IV)	Leucémie	Blastes > 10 % et/ou MC > 20 % sur frottis médullaire

MC : mastocytose cutanée ; MS : mastocytose systémique ; ISM : mastocytose systémique indolente ; SM-AHNMD : mastocytose systémique avec syndrome hématologique associée non mastocytaire ; ASM : mastocytose systémique agressive ; MCL : leucémie à mastocytes

## Traitements [42,43]

Le traitement des mastocytoses vise, d’une part, à limiter les symptômes en rapport avec la libération des médiateurs mastocytaires et, d’autre part, à réduire l’infiltration spécifique du ou des organes atteints. Il varie selon le caractère cutané ou systémique de la maladie et du handicap. Dans tous les cas, des précautions sont à observer pour ces patients, dès que le diagnostic est confirmé. Enfin, si l’approche curative n’est pas encore d’actualité pour les

traitements proposés, l’approche ciblée impliquant les inhibiteurs de tyrosine kinase pourrait approcher cet objectif à moyen terme.

## Précautions générales

Certaines précautions sont conseillées afin d’éviter les crises de dégranulation mastocytaire ou, plus grave encore, le choc anaphylactoïde. Ces précautions ne sont ni strictes, ni exhaustives et doivent s’adapter au cas par cas. Les

**Tableau 2** Critères diagnostiques B et C des mastocytoses systémiques.

Signes B Infiltration mastocytaire sans dysfonction organique	Signes C Dysfonction organique avec traduction clinico-biologique	Défaillance d’organe
Importante infiltration mastocytaire : infiltration > 30 % sur la BOM et taux de tryptase sérique > 200 ng/mL		
Dysmyélopoïèse : hypercellularité médullaire avec perte de cellules lipidiques. Discrets signes de myélodysplasie ou de myéloprolifération, mais NFS normale ou discrètement altérée sans aggravation progressive	Atteinte médullaire avec PNN < 1 G/l et/ou Hb < 10 g/dL et/ou plaquettes < 100 G/l	Pancytopenie sévère et progressive : PNN < 0,5 G/l avec des infections récurrentes. Nécessité de transfusions
Organomégalie : hépatomégalie palpable sans ascite ou autre signe d’altération des fonctions hépatiques et/ou adénopathies palpables ou adénomégalies à l’échographie ou au scanner et/ou splénomégalie sans hypersplénisme	Atteinte hépatique : hépatomégalie palpable avec ascite, perturbation du bilan hépatique et/ou hypertension portale	Plaquettes < 20 G/l avec syndrome hémorragique
	Atteinte splénique : splénomégalie palpable avec hypersplénisme Atteinte du tractus digestif : syndrome de malabsorption avec hypoalbuminémie et perte de poids Atteinte osseuse : ostéolyse et/ou ostéoporose sévère avec fractures pathologiques	Altération progressive des fonctions hépatiques, avec insuffisance hépatocellulaire jusqu’au coma

PNN : polynucléaires neutrophiles ; NFS : numération formule sanguine.

### Encadré 3. Classification des formes de mastocytoses selon l'OMS.

1. Mastocytoses cutanées
  - a. mastocytose maculo-papuleuse
  - b. mastocytose diffuse
  - c. mastocytome cutané isolé
2. Mastocytose systémique indolente (ISM)
  - a. mastocytose type smouldering (SSM)
  - b. mastocytose isolée sur biopsie médullaire
3. Mastocytose systémique avec syndrome hémologique associée non mastocytaire (SM-AHNMD)
  - a. Syndrome myéloprolifératif
  - b. Syndrome myélodysplasique
4. Mastocytose systémique agressive (ASM)
5. Leucémie à mastocytes (MCL)
 

Leucémie mastocytaire aleucémique
6. Sarcome mastocytaire
7. Mastocytome extracutané

manifestations graves anaphylactoïdes étant plus fréquentes, mais non exclusivement, chez les adultes avec atteinte systémique, une attention particulière doit être portée à ces facteurs. Ainsi, il est utile de supprimer les facteurs dégranulants des mastocytes [44] (cf. supra) comme certains aliments et médicaments, les variations thermiques brutales et les exercices physiques intenses. Néanmoins, l'existence d'une mastocytose ne constitue habituellement pas une contre-indication à une activité sportive. L'utilisation à portée de main d'un kit d'adrénaline type Anapen® auto-injectable ou Jext 300® adulte, qui se conserve à température ambiante, doit être proposée à tout patient avec une forme systémique ou cutanée avec antécédent de choc. L'utilisation des produits de contraste iodés doit être évitée en cas d'antécédent de réaction de dégranulation après injection, mais reste possible en l'absence d'allergie ou d'anaphylaxie après utilisation de produits

de contrastes antérieurement bien tolérée. Une consultation d'allergologie est recommandée en cas d'allergie (sans exposition préalable aux produits de contraste) pour décider de l'utilisation ou non de ces produits. L'imagerie par résonance magnétique peut être préférée au scanner injecté dans l'exploration abdominale. Les interventions chirurgicales programmées, tant chez l'adulte que chez l'enfant, nécessitent des précautions anesthésiques actuellement bien codifiées, avec prémédication adéquate, choix des traitements sans curare et sans dérivés morphiniques, suivi soigneux visant à traiter précocement toute hypotension [45]. Le port d'une carte mentionnant le diagnostic de mastocytose ainsi que le médecin référent est utile en cas de chirurgie urgente, afin de limiter les risques anesthésiques. Une éducation du patient est réalisée pendant la consultation, renforcée par la consultation du guide 100 questions-100 réponses sur les mastocytoses disponible au CEREMAST.

### Traitement symptomatique

En l'absence de traitement curatif, la thérapeutique est essentiellement symptomatique et adaptée à chaque cas, même si un certain consensus est appliqué [2,43].

Les antihistaminiques anti-H<sub>1</sub> (desloratadine, levocetirizine, fexofenadine, mizolastine, hydroxyzine...) souvent associés aux anti-H<sub>2</sub> (ranitidine, famotidine, cimétidine) sont les traitements-clés de première intention pour bloquer les récepteurs cellulaires des médiateurs mastocytaires (Tableau 3). Les anti-H<sub>1</sub> de préférence non sédatifs agissent sur les flushs et le prurit ; l'effet des anti-H<sub>2</sub> est plus net sur les manifestations gastroduodénales de type ulcère ou gastrite que sur la diarrhée. Ils peuvent être associés entre eux pour potentialiser leurs effets, notamment sur les flushs et les troubles digestifs.

Le cromoglycate de sodium oral (en ampoule à boire), stabilisant de membrane du mastocyte, a une activité sur les manifestations digestives à la dose de 800 mg/j chez l'adulte, à 400 mg/j chez l'enfant. Il a également une activité sur le prurit. Les inhibiteurs des leucotriènes

Tableau 3 Traitements symptomatiques généraux des mastocytoses.

Traitements	Indication	Voie d'administration, Schéma recommandé
Antihistaminique-H1	Blocage des symptômes de dégranulation cutanée	Orale, en continu
Antihistaminique-H2	Blocage des symptômes de dégranulation digestifs	Orale, en continu
Inhibiteur de pompe à proton	Manifestations digestives	Orale, si besoin
Cromoglycate disodique	Manifestations digestives, flush	Ampoule, si besoin
Biphosphonates	Ostéoporose	Orale, en continu (maximum pendant 4–6 ans) ou en perfusions séquentielles
Épinéphrine stylo auto-injectable	Choc anaphylactique	Injection sous-cutanée ou intra-musculaire, en urgence
Désensibilisation par immunothérapie anti-venin d'hyménoptère	Si allergie aux piqûres d'hyménoptères	Immunothérapie à vie

**Tableau 4** Traitements disponibles pour les manifestations cutanées des patients avec mastocytose.

Symptômes	Propositions thérapeutiques	
	Première intention, grades 1–2	Première intention grade 3 et/ou seconde intention
Prurit	Anti-H1 non sédatif	Photothérapie UVB ou PUVA, Association anti-H1 et anti-H2
Flush	Anti-H1 non sédatif	Association anti-H1 et anti-H2 Anti-leucotriènes
Bulles	Anti-H1 non sédatif en journée Traitement local avec dermocorticoïdes	Association anti-H1 et anti-H2 Corticothérapie générale courte Cromoglycate disodique en ampoules
Mastocytome symptomatique ou augmentation de taille	Traitement local par dermocorticoïdes  Photothérapie	Chirurgie d'exérèse

Anti-H1 : antihistaminique H1 ; anti-H2 : antihistaminique H2. Grades 1–2 : atteinte légère à modérée ; grade 3 : atteinte à sévère.

(montélukast) sont également proposés pour le prurit et les flushs [46], et aussi en cas de cystite interstitielle.

L'ajout d'aspirine, visant à inhiber la synthèse des prostaglandines, est parfois utile après échec des traitements précédents, notamment en cas d'hypotensions répétées. Le risque de déclenchement d'une dégranulation mastocytaire (5%) parfois mortelle justifie d'instaurer ce traitement en milieu hospitalier, en commençant par des doses minimales. Une salicylémie supérieure à 15 mg/dL est nécessaire au contrôle des symptômes, l'emploi des fortes posologies étant cependant limité par l'intolérance gastroduodénale. L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons peut être proposée dans ce cas comme en cas d'efficacité partielle des anti-H<sub>2</sub>.

L'adrénaline en perfusion (4 µg/min) est indiquée en cas de malaise sévère avec hypotension ou choc anaphylactoïde.

La corticothérapie générale n'a qu'un effet suspensif ; ses risques osseux potentiels sont évidents sur ce terrain. La prednisone est utilisée à la dose initiale de 1 mg/kg/j en cas de malabsorption ou d'ascite, puis ramenée à une posologie d'entretien beaucoup plus modeste, essentiellement dans les formes agressives. La corticothérapie à délitement entéral type budésonide (Entocort®) peut être proposée dans les atteintes digestives infiltratives avec une bonne efficacité, tout en limitant les effets secondaires d'une corticothérapie générale.

Les bisphosphonates sont utilisés par voie intraveineuse en cas de fractures ostéoporotiques récentes et douloureuses. L'alendronate per os ou le risédronate monosodique avec supplémentation calcique sont prescrits en cas d'ostéoporose confirmée par ostéodensitométrie (T-score inférieur à -2,5 DS) [18]. En cas d'ostéopénie, un supplément en vitamine D et calcium suffit. Enfin, une carence vitaminique D liée à une malabsorption digestive doit être recherchée et traitée par ampoule de vitamine D.

## Traitements dermatologiques

Des traitements spécifiquement dermatologiques sont justifiés par les symptômes paroxystiques (prurit, flush) ou cliniques (infiltration, bulles), mais également par les

conséquences esthétiques de la maladie, entrant dans la qualité de vie (Tableau 4).

## Chez l'adulte

La PUVAthérapie est un traitement classique des mastocytoses cutanées, surtout dans la forme d'urticaire pigmentaire. Elle n'est pas efficace dans la TMEP. Pour certains, ce traitement diminue l'étendue des lésions d'urticaire pigmentaire et du prurit en limitant le signe de Darier spontané durant 5 à 8 mois [47]. Pour d'autres, l'effet est plus limité sur la réduction des lésions, avec néanmoins un effet cosmétique obtenu par bronzage. La balnéoPUVAthérapie est, pour tous les auteurs, inefficace. Cependant, ce traitement est temporaire, avec un risque carcinogène à long terme, non quantifié, mais à prendre en considération.

L'UVA-1-thérapie sur 10 patients est efficace dans l'étude de Gobello et al. [48]. Sans diminuer le nombre de lésions cliniques, elle diminue le nombre de mastocytes du derme en améliorant à 6 mois le prurit et la qualité de vie. Les données sur l'UVBthérapie sont rares mais il apparaît une certaine efficacité sur le prurit et l'aspect esthétique [49].

Les dermocorticoïdes ont peu de place chez l'adulte contrairement à l'enfant, bien que certains aient montré une efficacité sur l'urticaire pigmentaire lorsqu'ils sont appliqués sous occlusion et de façon prolongée.

Le laser vasculaire ou la lampe flash pourraient être utilisés pour traiter les télangiectasies de TMEP. Le laser Yag a permis dans un cas d'améliorer une urticaire pigmentaire, mais il n'existe pas de série rapportée, et des cicatrices très disgracieuses peuvent apparaître.

## Chez l'enfant

Les traitements utilisés sont variés selon le type d'atteinte cutanée et sont souvent transitoires, compte tenu de la régression spontanée de la maladie dans près de 50% des cas. Les antihistaminiques sédatifs de type hydroxyzine sont privilégiés le soir en cas de prurit.

Dans le mastocytome isolé, l'emploi de dermocorticoïdes forts et sous occlusion donne de bons résultats [50]. Le bénéfice-risque doit être considéré cependant pour éviter un freinage hypothalamo-hypophysaire délétère. En cas de mastocytome associé à des manifestations vasomotrices sévères, la chirurgie d'exérèse peut être le traitement de second choix. Dans les formes bulleuses, la prévention des infections bactériennes et les soins locaux s'associent à la prescription d'anti-H<sub>1</sub> et d'anti-H<sub>2</sub>. Dans certaines formes sévères, des corticoïdes intraveineux et des antihistaminiques ont été efficaces en association. Dans la forme cutanée diffuse, la PUVAthérapie a été efficace dans cinq cas [51], la balnéoPUVAthérapie dans un cas.

### Traitements immunomodulateurs et cytoréducteurs

Les traitements à visée immunomodulatrice ou cytoréductrice ont été proposés de façon empirique en cas de résistance au traitement symptomatique. Des critères d'évaluation de réponse ont été proposés dans le variant agressif mais aussi indolent [52], permettant de les positionner dans l'arsenal thérapeutique. Les principaux traitements qui ont montré un intérêt certain sont l'interféron alpha et le 2-chlorodésoxyadénosine (cladribine/2-CdA). L'interféron alpha a été souvent considéré comme un traitement de première ligne dans les mastocytoses systémiques. Plusieurs publications ont rapporté son efficacité par diminution non seulement du relargage des médiateurs mastocytaires [53], mais également de l'infiltration spécifique. Cependant, l'effet antiprolifératif est modéré, les rechutes sont fréquentes dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement et la tolérance est médiocre (dépression, troubles neuropsychiques). En pratique, l'interféron alpha est proposé plutôt aux mastocytoses systémiques de type *smouldering* (Ib) ou en cas de chocs anaphylactoides répétés, ainsi que dans les variants agressifs (III) [54]. Néanmoins, certaines formes cutanées pures ont été traitées par interféron.

La cladribine (2-CdA), analogue des bases puriques, habituellement utilisée dans la leucémie à tricholeucocytes ou l'histiocytose langerhansienne, a apporté des résultats encourageants dans les mastocytoses systémiques [55]. Ainsi, Kluijn-Nelemans et al. [56] ont traité dix patients (0,13 mg/j/kg de j1 à j5, une cure toutes les 4 à 6 semaines, six cures pour 9 patients) et ont obtenu dans les 3 formes de mastocytoses systémiques (indolente, agressive, ou avec autre maladie clonale associée) une réponse partielle avec disparition des signes cliniques, une réduction de la tryptase, une régression nette de l'infiltration médullaire (90%) en mastocytes. Dans 7 cas avec urticaire pigmentaire, la réponse cutanée clinique et histologique a été complète (100%). La meilleure réponse en médiane était de 6 mois. Cependant, une toxicité hématologique par myélosuppression parfois sévère était présente dans 30% des cas. Une étude de 33 patients réalisée en France a montré une réponse majeure (régression d'infiltration d'organe, dont la peau), chez 24 patients avec mastocytoses systémiques, dans un délai de 4 mois et pour une durée de 16 mois [57]. Les quatre patients avec syndrome myéloprolifératif associé n'ont pas eu de réponse au traitement. Ces résultats

ont confirmé l'intérêt de ce traitement dans les mastocytoses systémiques du variant Ib *smouldering* et pour certains patients du variant III. Enfin, l'effet très significatif du 2-CdA sur une mastocytose cutanée diffuse pure chez un adulte de 74 ans a été rapportée [58].

Dans les mastocytoses associées aux hémopathies du variant II, la réponse au traitement dépend du pronostic de la maladie sous-jacente. Les chimiothérapies sont habituellement inefficaces sur la mastocytose associée. La réponse des lymphomes type hodgkinien ou non avec mastocytose systémique est variable, celle des leucémies aiguës non lymphoblastiques mauvaise sauf rare exception. En raison des effets secondaires de la chimiothérapie, le traitement des hémopathies moins agressives se limite souvent aux transfusions d'hématies et de plaquettes. La splénectomie peut se discuter dans les variants II et III devant l'association d'une splénomégalie avec hypersplénisme et cytopénie marquées; elle corrigerait la thrombopénie et améliorerait la tolérance de la chimiothérapie. L'influence du traitement de l'hémopathie sur l'évolution de la mastocytose est inconstante. La greffe de moelle est utile pour traiter l'atteinte hématologique du variant II mais est peu efficace pour faire régresser la mastocytose associée.

Dans le variant IV, il n'y a pas de consensus sur un protocole thérapeutique: l'association cyclophosphamide, vincristine et prednisone est parfois efficace. La cladribine permettrait une rémission partielle de quelques mois.

### Inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK)

Depuis l'avènement du mésilate d'imatinib (Glivec®) dans la leucémie myéloïde chronique dont il a transformé le pronostic [59,60], l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase dont le Glivec® a été proposée pour le traitement des mastocytoses systémiques en échec des traitements symptomatiques. Après plusieurs essais, il apparaît que ce traitement est inefficace lorsque la mutation D816V de *KIT* est détectée dans la moelle ou la peau du patient, comme cela avait été suggéré par Zermati et al. [61] et par Ma et al. [62] in vitro. En effet, cette mutation modifie la conformation du récepteur *KIT* et empêche l'imatinib de se lier à la poche fixant l'ATP. Néanmoins, une étude de phase I/II sur dix patients dont huit avec mutation D816V a montré que le Glivec® était efficace cliniquement et histologiquement chez six des patients dont cinq porteurs de la mutation D816V [63]. En revanche, à l'instar du traitement proposé dans les syndromes hyperéosinophiliques avec présence du transcrite FIP1L1-PDGFRa dans les cellules sanguines périphériques mononucléées (PBMC) [64], les mastocytoses systémiques sans mutation de *KIT* et plus encore en cas de détection du gène de fusion précité et éosinophilie chronique, peuvent être efficacement traitées par le mésilate d'imatinib [65]. Cette constatation renvoie à l'idée d'un dépistage moléculaire du statut *KIT* systématique et du transcrite de fusion FIP1L1-PDGFRa en cas d'éosinophilie associée de tout patient avec mastocytose, comme cela apparaît dans la démarche diagnostique et thérapeutique proposée ci-dessous. Un autre inhibiteur de *KIT* est en cours d'essai de phase 3 en France, il s'agit du masitinib. Deux études de phase II ont été réalisées dans les formes de mastocytoses avec handicap. La première publiée par Paul et al.

[66] montre une efficacité sur le handicap (score composite) des 25 patients (statut WT du KIT) traités en ouvert par masitinib per os (3 ou 6 mg/kg/j) avec une réponse globale à 3 mois de 56 % d'entre eux et prolongée en phase d'extension. La seconde (statut muté en D816V du KIT) est en cours d'analyse. Une phase III internationale avec masitinib contre placebo est en cours au CEREMAST et centres de compétences. D'autres ITK et particulièrement ceux ciblant *KIT* muté en D816V sont candidats au développement [67]. Ainsi, le dasatinib qui est un inhibiteur multikinase (inhibant ABL, SRC, LCK, KIT et PDGFR $\beta$ ), est efficace in vitro sur la prolifération de mastocytes tumoraux ou normaux. Shah et al. [68] ont démontré l'effet inhibiteur sur les mastocytes avec ou sans mutation D816V. Cependant les espoirs suscités par les résultats in vitro n'ont pas été confirmés dans un essai clinique de phase II. Avec 30 % de réponse clinique chez 33 patients (28 ayant la mutation D816V), ce traitement n'a pas démontré son efficacité chez les patients D816V comme chez les patients non mutés [69]. De plus, la mauvaise tolérance du traitement avec œdème et épanchement pleural dans 30 % des cas semble limiter son utilisation pour les patients atteints de mastocytose. Le nilotinib (AMN107) est un ITK qui a un spectre d'activité proche de l'imatinib. Il est indiqué dans les LMC résistantes à l'imatinib. In vitro, il est inhibiteur de la lignée mastocytaire Ba/F3 mutée au codon 814 de *KIT* chez la souris (équivalent au codon 816 chez l'homme), avec un effet inhibiteur aussi sur les mastocytes humains mutés au codon 816. Dans une étude de phase II évaluant le nilotinib chez 60 patients, seule 20 % de réponses globales ont été obtenus. La mutation D816V était présente chez 83 % des 36 patients testés [70]. Les composants de la famille PKC sont impliqués dans la transduction de l'activité oncogénique et le contrôle cellulaire. La midostaurine est une multikinase inhibitrice active sur *KIT*, *FLT3* et *PDGFR $\alpha$* . Cette molécule inhibe fortement la croissance des Ba/F3 avec *KIT* muté au codon 816. Les données de phase II ont montré une efficacité importante chez 18 des 26 patients atteints d'une mastocytose agressive [71]. Ce traitement ciblé est apparu très prometteur dans les formes agressives.

## Autres traitements

D'autres inhibiteurs spécifiques des voies de signalisations de *KIT* muté comme la voie AKT/mTOR par la rapamycine et celle de NF-kappa-B sont testés dans un but thérapeutique. Ainsi, le 17-AAG, dérivé d'un antibiotique, l'ansamycine, déstabilise HSP-90, partenaire d'autres kinases importantes en oncogénèse, entraîne une diminution in vitro et ex vivo de l'activité de *KIT* et des molécules de signalisation AKT et STAT3. Cet effet est observé par modification de la stabilité et de l'expression à la membrane de *KIT* aussi bien sur les mastocytes mutés que non mutés pour *KIT* en 816 [72]. Le thalidomide semble efficace dans le traitement des formes agressives [73]. D'autres molécules sont en essai : l'acide tout transrétinoïque (blocage de la maturation et prolifération des cellules *KIT* dépendantes) [73], les anticorps monoclonaux anti-CD25 (daclizumab, Zenapax®, évalués dans les leucémies CD25+) [74], le bexarotène (rétinoïde de synthèse) associé au denileukin diftotox (IL2 couplée à la toxine diphtérique), les anticorps monoclonaux anti-CD2 et anti-CD30 (brentixumab) [75,76].

## Pronostic

Chez l'enfant, le pronostic vital est rarement menacé sauf dans la forme de mastocytose cutanée diffuse, alors que chez l'adulte, il est essentiellement conditionné à l'existence d'une forme agressive (variant III) ou d'une maladie hématologique clonale associée (variant II), ou d'une forme leucémique.

Ainsi, une forme indolente (variant I) évolue exceptionnellement vers un variant III ou II (moins de 1%). Chez l'enfant l'évolution de la mastocytose est résolutive dans 50 % des cas à l'adolescence, chez l'adulte la chronicité est habituelle avec quelques cas spontanément régressifs possibles. Ainsi, une étude de 2002 a montré une régression de 10 % d'UP sur 106 MS d'adulte suivis sur 10 ans [17].

Plusieurs études se sont intéressées au pronostic des mastocytoses, dont la plus récente sur 342 patients de la Mayo Clinic [52]. Des études ont identifié des facteurs initiaux de mauvais pronostic vital. En analyse monofactorielle, ces facteurs sont cliniques : survenue tardive > 50 ans, absence d'atteinte cutanée, présence d'une hépato-splénomégalie, et biologiques : anémie, thrombopénie, hyperlymphocytose, élévation des LDH ou des phosphatases alcalines sériques, infiltration mastocytaire médullaire élevée en %, anomalies qualitatives des hématies ou des leucocytes circulants. En analyse multifactorielle, seuls demeurent l'âge tardif > 50 ans au début des symptômes et l'élévation des LDH. Ces facteurs sont probablement plus rigoureux que ceux établis préalablement en analyse multifactorielle par Travis et al. [77] dans une étude rétrospective : âge tardif, sexe masculin, anémie, néoplasie associée et présence de mastocytes médullaires avec lobulation nucléaire. L'étude de 2009 par Lim et al. [52] a montré que les ISM avaient une espérance de vie comparable à celle de la population américaine appariée en sexe et âge. Pour les autres variants, la survie était diminuée significativement. L'analyse multivariée trouvait les facteurs indépendants de mauvais pronostic suivants : âge avancé > 65 ans, perte de poids, anémie, thrombopénie, hypoalbuminémie, blastes médullaires > 5%.

## Conclusion

Si les mastocytoses sont aujourd'hui mieux reconnues en France, car recensées initialement grâce à une association (AFIRMM) de patients, puis par le développement et la labellisation du centre de référence national des mastocytoses (CEREMAST) et des centres de compétences associés, leur prise en charge demeure du cas par cas. Alors que la stratégie diagnostique reste assez classique, la stratégie thérapeutique est en pleine évolution, allant de la prise en compte du handicap des patients dans les formes indolentes au statut mutationnel dans les formes agressives. Elle intègre désormais des thérapeutiques ciblant les voies de signalisation du mastocyte muté ou non sur le gène *KIT*. Ces nouvelles thérapies ciblées, fruit de l'exploration par la recherche des mécanismes physiopathologiques du mastocyte dans les mastocytoses, devraient permettre dans les années à venir, une prise en charge thérapeutique plus aboutie.

## Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:401–11.
- [2] Georgin-Lavialle S, Barete S, Suarez F, Lepelletier Y, Bode-mer C, Dubreuil P, et al. Actualités sur la compréhension et le traitement des mastocytoses systémiques. *Rev Med Interne* 2009;30:25–34.
- [3] Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435–53.
- [4] Lafont E, Sokol H, Sarre-Annweiler ME, Lecornet-Sokol E, Barete S, Hermine O, et al. Étiologies et orientation diagnostique devant un flush. *Rev Med Interne* 2013.
- [5] Barete S. Mastocytoses. *EMC Dermatologie* 2013;1–15.
- [6] Nettleship E, Tay W. Rare form of urticaria. *Br Med* 1869;2:323–30.
- [7] Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:287–316 [vii].
- [8] Akay BN, Kittler H, Sanli H, Harmankaya K, Anadolu R. Dermatologic findings of cutaneous mastocytosis. *Dermatology* 2009;218:226–30.
- [9] Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J* 2005;7:320–2.
- [10] Degos R. Urticaire pigmentaire. Mastocytoses. *Dermatologie. Flammarion. Médecine sciences*; 1953. p. 119–27.
- [11] Chosidow O, Becherel PA, Piette JC, Arock M, Debre P, Frances C. Tripe palms associated with systemic mastocytosis: the role of transforming growth factor- $\alpha$  and efficacy of interferon- $\alpha$ . *Br J Dermatol* 1998;138:698–703.
- [12] Sun Q, Zhou C, Hwang SK, Zhang J, Du J, Dai L. Intertriginous cutaneous mastocytosis in a 16-year-old boy. *Int J Dermatol* 2014;53:e332–4.
- [13] Legrain V, Taieb A, Bioulac-Sage P, Maleville J. Mastocytose cutanée diffuse sans lésion permanente. *Ann Dermatol Venerol* 1994;121:561–4.
- [14] Auquit-Auckbur I, Lazar C, Deneuve S, Guillemet C, Cordel N, Blanchard F, et al. Malignant transformation of mastocytoma developed on skin mastocytosis into cutaneous mast cell sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36:779–82.
- [15] Georgin-Lavialle S, Aguilar C, Guieze R, Lhermitte L, Bruneau J, Fraitag S, et al. Mast cell sarcoma: a rare and aggressive entity – report of two cases and review of the literature. *J Clin Oncol* 2013;31:e90–7.
- [16] Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603–25.
- [17] Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:508–16.
- [18] Barete S, Assous N, de Gennes C, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1838–41.
- [19] Sokol H, Georgin-Lavialle S, Grandpeix-Guyodo C, Canioni D, Barete S, Dubreuil P. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1247–53.
- [20] Sokol H, Georgin-Lavialle S, Canioni D, Barete S, Damaj G, Soucie E, et al. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:866–73 [e1–3].
- [21] Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010;3:497–516.
- [22] Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, Finke CM, McClure RF, Li CY, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood* 2010;115:150–1.
- [23] Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Pillet N, Montestruc F, Gineste P, et al. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS One* 2011;6:e26375.
- [24] Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Barete S, Lortholary O, Gaillard R, et al. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS One* 2012;7:e39468.
- [25] Heide R, Middelkamp Hup MA, Mulder PG, Oranje AP. Clinical scoring of cutaneous mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 2001;81:273–6.
- [26] 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* 2008;3:e2266.
- [27] Longley BJ, Tyrrell L, Lu SZ, Ma YS, Langley K, Ding TG, et al. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet* 1996;12:312–4.
- [28] Gilfillan AM, Rivera J. The tyrosine kinase network regulating mast cell activation. *Immunol Rev* 2009;228:149–69.
- [29] Feger 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* 2002;127:110–4.
- [30] Lim KH, Pardanani A, Tefferi A. KIT and mastocytosis. *Acta Haematol* 2008;119:194–8.
- [31] Lanternier F, Cohen-Akenine A, Palmerini F, Feger F, Yang Y, Zermati Y, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *PLoS One* 2008;3:e1906.
- [32] Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804–15.
- [33] Bibi S, Arslanhan MD, Langenfeld F, Jeanningros S, Cerny-Reiterer S, Hadzijusufovic E, et al. Co-operating STAT5 and AKT signaling pathways in chronic myeloid leukemia and mastocytosis: possible new targets of therapy. *Haematologica* 2014;99:417–29.
- [34] Akin C, Metcalfe DD. The biology of Kit in disease and the application of pharmacogenetics. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:13–9.
- [35] Fraitag S. Mastocytoses. In: Wechsler J, editor. *Histopathologie cutanée non tumorale*. Paris: Sauramps Médical; 2013. p. 407–16.
- [36] Fraitag-Spinner S. Mastocytoses cutanées. *Ann Dermatol Venerol* 2007;134:589–92.
- [37] Tefferi A, Lasho TL, Brockman SR, Elliott MA, Dispenzieri A, Pardanani A. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  and c-KIT D816V mutation-based clonality studies in systemic mast cell disease associated with eosinophilia. *Haematologica* 2004;89:871–3.
- [38] Payne V, Kam PC. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004;59:695–703.
- [39] Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res* 2001;25:553–62.

- [40] Dubreuil P, Letard S, Ciufolini M, Gros L, Humbert M, Casteran N, et al. Masitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT. *PLoS One* 2009;4:e7258.
- [41] Valent P, Akin C, Sperr WR, Mayerhofer M, Fodinger M, Fritsche-Polanz R, et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005;46:35–48.
- [42] Valent P, Sperr WR, Akin C, How I. treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010;116:5812–7.
- [43] Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood* 2013.
- [44] Marrache F, Memain N, Bonte I, Barete S, Casassus P, de Gennes C, et al. Le traitement des mastocytoses systémiques. *Rev Med Interne* 2003;24:594–601.
- [45] Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology* 2014;120:753–9.
- [46] Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:735–6.
- [47] Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997;195:35–9.
- [48] Gobello T, Mazzanti C, Sordi D, Annessi G, Abeni D, Chinni LM, et al. Medium- versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:679–84.
- [49] Brazzelli V, Grasso V, Manna G, Barbaccia V, Merante S, Boveri E, et al. Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:465–9.
- [50] Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:259–70.
- [51] Smith ML, Orton PW, Chu H, Weston WL. Photochemotherapy of dominant, diffuse, cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 1990;7:251–5.
- [52] Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113:5727–36.
- [53] 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;119:1090–7.
- [54] Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, Raphael M, Martin A, Briere J, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol* 2004;52:294–9.
- [55] Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast cell disease with cladribine. *N Engl J Med* 2001;344:307–9.
- [56] Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;102:4270–6.
- [57] Lortholary O, Vargaftig J, Feger F, Palmerini F, Delarue R, Ferriole V, et al. Efficacy and safety of cladribine in adult systemic mastocytosis: a French multicenter study of 33 patients. *Blood* 2004;104:190.
- [58] Cogrel O, Lasek A, Beylot-Barry M, Noblesse I, Doutre MS, Beylot C. Mastocytose cutanée tumorale diffuse: efficacité du 2 chlorodéoxyadénosine ou cladribine. *Ann Dermatol Venerol* 2004;131:1136.
- [59] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031–7.
- [60] Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-KIT receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925–32.
- [61] Zermati Y, De Sepulveda P, Feger F, Letard S, Kersual J, Casteran N, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 on the kinase activity of wild-type and various mutated c-KIT receptors found in mast cell neoplasms. *Oncogene* 2003;22:660–4.
- [62] 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;99:1741–4.
- [63] Droogendijk HJ, Kluijn-Nelemans HC, van Daele PLA. Imatinib mesylate in treatment of systemic mastocytosis, a phase I/II trial. *Blood* 2004;104:424.
- [64] Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, Flynn HC, Ketterling RP, Lasho TL, et al. FIP1L1-PDGFR fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004;104:3038–45.
- [65] Pardanani A, Elliott M, Reeder T, Li CY, Baxter EJ, Cross NC, et al. Imatinib for systemic mast cell disease. *Lancet* 2003;362:535–6.
- [66] Paul C, Sans B, Suarez F, Casassus P, Barete S, Lanternier F, et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol* 2010;85:921–5.
- [67] Ustun C, DeRemer DL, Akin C. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2011;35:1143–52.
- [68] Shah NP, Lee FY, Luo R, Jiang Y, Donker M, Akin C. Dasatinib (BMS-354825) inhibits KITD816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis. *Blood* 2006;108:286–91.
- [69] 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 leukemias, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res* 2008;14:3906–15.
- [70] Hochhaus A, Ottmann OG, Lauber S, Hughes TP, Verhoef G, Schwarzer AP, et al. A phase II study of nilotinib, a novel inhibitor of c-KIT, PDGFR, and Bcr-Abl, administered to patients with systemic mastocytosis. *Blood* 2006;108 [abstract 2703].
- [71] Gotlib J, Angelo DG, George TI, Corless CL, Linder A, Langford C, et al. KIT inhibitor midostaurin exhibits a high rate of clinically meaningful and durable responses in advanced systemic mastocytosis: report of a fully accrued phase II trial. *Blood* 2010;116 [abstract 316].
- [72] Fumo G, Akin C, Metcalfe DD, Neckers L. 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) is effective in down-regulating mutated, constitutively activated KIT protein in human mast cells. *Blood* 2004;103:1078–84.
- [73] Damaj G, Bernit E, Ghez D, Claisse JF, Schleinitz N, Harle JR, et al. Thalidomide in advanced mastocytosis. *Br J Haematol* 2008;141:249–53.
- [74] Koon HB, Severy P, Hagg DS, Butler K, Hill T, Jones AG, et al. Antileukemic effect of daclizumab in CD25 high-expressing leukemias and impact of tumor burden on antibody dosing. *Leuk Res* 2005;30:190–203.
- [75] Valent P, Sotlar K, Horny HP. Aberrant expression of CD30 in aggressive systemic mastocytosis and mast cell leukemia: a differential diagnosis to consider in aggressive hematopoietic CD30-positive neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2011;52:740–4.



- [76] Sotlar K, Cerny-Reiterer S, Petat-Dutter K, Hessel H, Berezowska S, Mullauer L, et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Mod Pathol* 2011;24:585–95.
- [77] Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:345–68.

### Pour en savoir plus

[avis.ceremast@nck.aphp.fr](mailto:avis.ceremast@nck.aphp.fr)

**AFIRMM** : [www.afirmm.com](http://www.afirmm.com).

[www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)