

# MASTOCYTOSES

Stéphane Barete, Département de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, Paris.

Stéphane Barete, Département de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon.

## I INTRODUCTION

L'accumulation anormale de mastocytes dans un ou plusieurs organes caractérise les mastocytoses. Elles constituent un groupe hétérogène d'atteintes dont l'organe cible sans doute le plus souvent concerné est la peau. On distingue les mastocytoses cutanées pures des mastocytoses systémiques (MS) quand plus d'un organe extracutané est atteint par une infiltration significative mastocytaire (moelle osseuse, tube digestif, os, foie et rate, ganglions). Elles sont rares et qualifiées de maladies orphelines en raison d'une incidence de 2 /300000 patients/an, d'apparition le plus souvent sporadique, rarement familiale. Observées majoritairement dans les populations caucasiennes, avec un sexe ratio de 1, les mastocytoses concernent surtout les enfants dans près de 2/3 des cas, sous une forme cutanée pure le plus souvent. La régression spontanée de la maladie est présente dans près de 50% d'entre eux à la puberté. Les adultes atteints (âge moyen de début de 32 ans) ont une atteinte systémique dans 10 à 30% des cas avec une évolution habituellement chronique de la maladie. Certains patients plus âgés (60 ans) ont une forme plus agressive souvent associée à une atteinte hématologique faisant le pronostic défavorable de la maladie <sup>1</sup>. Les manifestations cliniques des mastocytoses sont variées liées en partie aux médiateurs mastocytaires libérés par les mastocytes sur un mode paroxystique, et en partie à l'infiltrat cellulaire spécifique anormal pour les manifestations permanentes. Les symptômes liés à la libération spontanée ou provoquée des médiateurs mastocytaires sont locaux ou généraux. La physiopathologie des mastocytoses est mieux connue depuis la découverte du récepteur tyrosine kinase c-kit du SCF (facteur de croissance mastocytaire) et de ses mutations autoactivatrices dont la plus fréquente est la D816V, localisée au site catalytique du récepteur. La théorie clonale semble actuellement prévaloir dans les mastocytoses de l'adulte même si près de 20% à 30% d'entre elles n'ont pas de mutation de c-kit retrouvée.

## II ASPECTS FONDAMENTAUX

### II-1 Le mastocyte

Les mastocytes matures décrits par Ehrlich en 1879, sont des cellules habituellement non circulantes, principalement localisées dans les tissus conjonctifs autour des vaisseaux et des nerfs. La peau est l'organe le plus riche en mastocytes; tous les autres organes en contiennent à des degrés variables, y compris le cerveau en regard de la barrière hémato-encéphalique et en périvasculaire. En microscopie photonique, le mastocyte est une cellule mononucléée de 8 à 20 µm de diamètre, de forme variable (ronde, ovalaire, polygonale ou fusiforme), avec un gros noyau rond central, un nucléole mal individualisé et un cytoplasme basophile rempli de très nombreuses granulations denses de 0,3 à 1,5 µm. En ultrastructure, les granulations ont des aspects très divers : homogènes, granulaires, lamellaires ou hélicoïdaux.

Elles sont colorables en rouge par le Giemsa et donnent une métachromasie rouge-pourpre après coloration par le bleu de toluidine.

La mise en évidence de certaines activités enzymatiques intracellulaires par des réactions cytochimiques peut aider à l'identification du mastocyte. Il en est ainsi de l'activité naphthol ASD chloracétate estérasique, présente également dans les granulocytes neutrophiles et éosinophiles; de l'activité aminocaproate estérase, plus spécifique; des activités tryptase, chymase, ou carboxypeptidase. Diverses activités enzymatiques et protéines (tableau I) peuvent également être identifiées par immuno-marquage et notamment le CD117 (c-kit) avec une haute sensibilité et spécificité <sup>2</sup>.

## II-2 Ontogénèse

Les mastocytes dérivent de cellules souches pluripotentes hématopoïétiques. Les progéniteurs mastocytaires de phénotype CD34<sup>+</sup>, c-kit<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup> sous l'influence des cytokines (IL-6, IL-10, SCF, IL-9, TGF bêta) et du microenvironnement médullaire colonisent différents tissus où ils terminent leur différenciation en mastocytes matures. Selon le microenvironnement tissulaire (IL-4), la maturation des progéniteurs mastocytaires donne naissance à des mastocytes exprimant essentiellement la tryptase (MCT<sup>T</sup>, ou mastocytes " muqueux "), ou à des mastocytes exprimant la tryptase et la chymase (MCT<sup>TC</sup>, ou mastocytes " séreux "). Les mastocytes séreux sont observés dans la peau, les ganglions et la sous-muqueuse digestive, et les mastocytes muqueux sont présents dans la muqueuse du tube digestif et des bronches. Les mastocytes sont les seules cellules hématopoïétiques qui expriment le c-kit tout au long de leur différenciation.

## II-3 Le protooncogène c-kit

Le protooncogène c-kit code pour le récepteur c-kit (CD117) d'une cytokine nommée stem cell factor (SCF), facteur principal de survie et différenciation des mastocytes chez l'homme. Ce récepteur dont le gène est situé sur le chromosome 4q12, qui comprend 20 exons dont les principaux sont les 8-9-11-17-18, appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque. Il comporte un domaine kinase 1, site de liaison de l'ATP, et un domaine kinase 2, site de l'activité phosphotransférase. Il est exprimé par différents types cellulaires : les mastocytes, les progéniteurs hématopoïétiques, les mélanocytes, les cellules germinales, les cellules de Merkel et les cellules interstitielles de Cajal des sarcomes digestifs ou GIST. L'activation du récepteur c-kit provoque sa dimérisation et sa phosphorylation. Les tyrosines phosphorylées servent de sites de liaison pour des molécules qui relaient la transduction du signal. Ainsi, différentes voies de signalisation sont activées telles que les voies Ras-MAP kinase, Src kinase, STATs et PI3kinase/AKT, à l'origine des signaux de prolifération, de survie ou d'activation du mastocyte.

## II-4 L'activité biologique du récepteur c-kit muté

Des mutations activatrices de c-kit ont été décrites dans différents modèles de lignées de mastocytes d'origine murine, féline ou humaines. Elles modifient le domaine phosphotransférase de c-kit ou le domaine juxtamembranaire et confèrent au récepteur une activité tyrosine kinase permanente en l'absence du ligand SCF. Ces observations ont été confirmées *in vitro* grâce à l'étude de cellules de lignées exprimant de façon ectopique, le récepteur c-kit muté, après transfert de gènes <sup>3</sup>.

## III PHYSIOPATHOLOGIE

L'étude du mécanisme physiopathologique des mastocytoses s'est initialement orientée vers la recherche d'anomalies liées au ligand du c-kit, le SCF. Les conclusions de ces études ont permis d'écarter cette hypothèse. Les équipes se sont alors intéressées au récepteur c-kit. En effet, l'activation de c-kit a été constatée en l'absence du ligand SCF dans des lignées de cellules mastocytaires <sup>4</sup>, et dans des cas de mutations activatrices de c-kit observées au cours des hémopathies myéloïdes. Le rôle du c-kit muté dans des modèles de transfection du gène muté a été établi sur modèles murins.

### III-1 Les mutations décrites chez l'homme

Ces résultats ont fait progresser la recherche de mutations de c-kit dans les mastocytoses humaines <sup>5</sup>. Actuellement, les données obtenues grâce à l'étude de populations de patients atteints de mastocytoses, ont permis de mettre en évidence une mutation principale au codon 816 (Asp816Val) de l'exon 17, des mutations plus rares, au codon 816 (Asp816Tyr, Asp816Phe, Asp816His), et au codon 839 (Glu839Lys) dans de très rares formes pédiatriques dont l'authenticité est discutée, enfin une mutation au codon 820 (Gly820Val), décrite dans un seul cas de leucémie à mastocytes et une mutation dans le domaine transmembranaire au codon 522 (Phe522Cys) dans un cas de mastocytose agressive. Ces observations ont conduit à une classification tenant compte de la nature sauvage ou muté de c-kit. Ceci revêt une grande importance thérapeutique, à l'instar de ce qui se pratique couramment dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques, à savoir l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) comme l'imatinib mésylate.

### III-2 Médiateurs et fonctions du mastocyte

Les mastocytes produisent de nombreux médiateurs qui jouent un rôle important dans des processus biologiques variés: hypersensibilité de type immédiat; inflammation; défense vis-à-vis de certains parasites notamment intestinaux; réponse à une prolifération tumorale; processus de cicatrisation et de fibrose; angiogénèse... En clinique, la libération de ces médiateurs est responsable des manifestations paroxystiques. Histologiquement, une fibrose d'importance variable est associée à l'infiltrat mastocytaire dans de nombreux organes dont la moelle (rôle du TGF bêta).

Certains médiateurs préformés sont libérés lors de la dégranulation. Il en est ainsi de l'histamine, de différents protéoglycanes tels que l'héparine ou l'acide hyaluronique, d'enzymes (sérine-protéases notamment tryptase, carboxypeptidases, superoxyde-dismutase), de "l'eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis" (ECFA) et du "neutrophil chemotactic factor" (NCF). D'autres médiateurs dits néosynthétisés ne sont formés qu'après activation du mastocyte: certains dérivés des lipides membranaires tels que le leucotriène B4 (puissant agent chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles), le leucotriène C4 qui intervient dans la contraction et la perméabilité vasculaire, le "platelet activating factor" (PAF) et la prostaglandine D2 (PGD2). Il en serait de même de certaines cytokines (IL3, IL4, IL5, IL6, GM-CSF et TNF alpha) dont la sécrétion a été mise en évidence chez l'homme et l'animal.

La dégranulation des mastocytes peut résulter de 2 mécanismes distincts. Le mécanisme immunologique est classiquement médié par les IgE, mais parfois également par certaines fractions du complément (C3a, C4a, C5a), ou par certaines lymphokines. Indépendamment de ce mécanisme, la dégranulation peut aussi être induite par divers stimulus non immunologiques (Tableau II) notamment alimentaires, médicamenteux, physiques voire émotionnels. Certaines substances, tels la substance neuropeptidique P et le composé 48/80, induisent une dégranulation sélectivement des mastocytes du tissu conjonctif et non des mastocytes muqueux.

#### IV CLASSIFICATION DES MASTOCYTOSES

L'hétérogénéité des mastocytoses en fonction de leur extension et de leur pronostic explique les différentes tentatives de classification. La plus ancienne classification est celle de Travis et al en 1988 qui a été élaborée à partir de 58 cas de mastocytoses étudiés rétrospectivement <sup>1</sup>. Une révision ultérieure établie par Metcalfe et al <sup>6</sup> à l'issue d'un consensus a été proposée en 1991 (tableau III-1).

Le groupe I est celui des mastocytoses indolentes regroupant les formes systémiques bénignes. Ce sont les plus fréquentes (60 à 70% des cas). Les lésions d'urticaire pigmentaire sont très fréquentes (90%), et précèdent parfois de plusieurs années voire décennies la découverte d'une atteinte systémique. La survie à long terme n'est pas différente de celle de la population générale. L'évolution vers un autre groupe plus agressif, demeure exceptionnelle. Une nouvelle forme Ib appelée "Smouldering" évoluant à bas bruit est proposée à un sous-groupe en raison d'un profil évolutif particulier, malgré un infiltrat mastocytaire important, avec survie prolongée correspondant soit à une mastocytose systémique non diagnostiquée ancienne, soit au tout début d'une forme d'un groupe II ou IV.

Le groupe II (20 à 35%) correspond aux mastocytoses associées à une hémopathie autre que la leucémie mastocytaire, qui en conditionne le pronostic. Il s'agit de mastocytoses associées à : la leucémie aigue myélocytaire (LAM 0-1-2-4), les syndromes myélodysplasiques, les syndromes myéloprolifératifs dont celui avec hyperéosinophilie lié à la mutation FIP1L1-PDGFRa, la leucémie myéloïde chronique, la leucémie myélomonocytaire chronique, le lymphome non hodgkinien.

Le groupe III correspond par exclusion des autres groupes, aux mastocytoses agressives, qui comportent fréquemment des adénopathies et une éosinophilie; les signes cutanés y sont inconstants. L'ostéoporose est considérée par certains comme une forme agressive de MS. La survie moyenne est de 2 à 4 ans, le décès étant lié à une infiltration polyviscérale s'accompagnant volontiers d'une malabsorption sévère ou à l'apparition d'une hémopathie associée.

Le groupe IV est représenté par les rares leucémies mastocytaires caractérisées par un taux de mastocytes circulants et sur frottis médullaire >20%.

En 2001, un nouveau consensus <sup>7</sup> a proposé de distinguer par des arguments cliniques, cytologiques, histologiques et immunohistochimiques, les mastocytoses cutanées des différentes formes de mastocytoses systémiques (tableau III-2). Des critères majeurs et mineurs ont été proposés dans ce sens (tableau III-3).

Une classification plus récente prend en compte la présence éventuelle de mutations du récepteur c-kit. Elle permettrait de cibler les indications des inhibiteurs de tyrosines kinases. Une autre classification de la WHO a été proposée en 2001 et décrite dans le tableau III-4 et doit être modifiée en 2008

## V MANIFESTATIONS CLINIQUES

Elles sont secondaires à la libération des médiateurs mastocytaires et/ou à l'infiltration des différents organes.

### V-1 Manifestations paroxystiques

La plus évocatrice est le flush réalisant un accès subit de rubéfaction généralisée ou limitée à la partie supérieure du corps par un mécanisme de vasodilatation (Figure 1). Cet érythème prurigineux dure en moyenne 15 à 30 minutes avec des extrêmes allant 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 malgré leur durée prolongée et l'absence de cyanose, sont parfois difficiles à distinguer des flushs du syndrome carcinoïde. Les flushs surviennent spontanément ou sont déclenchés par divers facteurs ou stimulus (Tableau II). Ils sont liés à la libération d'histamine et d'agents vasodilatateurs (PGD2 ou ses métabolites). Ils sont présent dans 30% des cas d'urticaire pigmentaire (UP) et 50% des atteintes systémiques. Parfois, le flush constitue la seule manifestation dermatologique de la maladie. L'évolution vers une rosacée est possible par la chronicité des flushs (observation personnelle).

Les poussées congestives des lésions cutanées fixes (Figure 2), principalement observées chez l'enfant, ont des facteurs déclenchant similaires; leur intensité est variable, parfois à l'origine de lésions bulleuses.

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

## V-2 Manifestations dermatologiques

Elles sont variables en prévalence selon l'âge d'apparition avec des différences assez nettes entre l'enfant et l'adulte. Ainsi le début de la maladie survient dans près de 55% des cas entre la naissance et l'âge de 2 ans et 65% des cas avant la puberté. Chez l'enfant, le mastocytome solitaire ou multiple est présent entre 10% à 51% des cas pédiatriques chez le nourrisson entre 0-6 mois puis l'urticaire pigmentaire est la forme clinique la plus prévalente entre l'âge de 3- 9 mois avec 65% des cas. Les formes de mastocytoses cutanées diffuses sont rares (2 à 8%), certaines sont congénitales.

V-2-1 L'urticaire pigmentaire, décrite par Nettleship in 1869, 8 ans avant la découverte du mastocyte par Ehrlich, est la forme la plus fréquente des cas pédiatriques et de l'adulte. Elle est la forme clinique la plus reconnaissable. Survenant à tout âge, surtout après 6 mois de vie et même chez le sujet âgé de plus de 60 ans, elle réalise une éruption relativement monomorphe faite de macules ou maculo-papules non squameuses à bord flous (Figure 3), présentant selon les malades une grande variabilité dans la taille de chaque élément (1mm à plus d'1 cm de diamètre), leur nombre (moins de 10 à plusieurs centaines) et leur couleur allant du rouge-violacé au brun-beige. Les lésions de distribution globalement symétrique mais parfois groupées, prédominent sur le tronc, souvent initialement sur les seins des femmes (Figure 4), pouvant atteindre les membres (Figure 5), mais plus rarement le visage, le scalp, les paumes et les plantes de pied ou les muqueuses. Leur turgescence au décours d'une friction volontaire réalise le signe pathognomonique de Darier, cependant inconstant, à distinguer d'un simple dermographisme parfois associé (Figure 6). Certaines particularités sont propres à l'âge de survenue. Ainsi chez l'enfant, 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". Parfois, Des formes bulleuses (Figure 7) jusqu'à 60% des cas d' UP a été estimé par Caplan en 1963 sans pour autant en faire un pronostic défavorable. Le caractère bulleux s'amende en 2 ou 3 ans avec l'absence habituelle de cicatrices mais parfois des lésions post-pigmentaires. Le signe de Darier peut aussi déclencher une bulle 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 allant de 33 à 46% des cas, aggravé par le grattage et les excoriations. Ces symptômes tentent à régresser avec l'âge des lésions. La pigmentation est liée à l'excès de dépôt de mélanine dans le derme moyen.

V-2-2 La forme télangiectasique appelée "*Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans*" (TMEP) est plus trompeuse du fait de la prédominance des lésions télangiectasiques, de la discrétion de la pigmentation et de l'absence du signe de Darier. Les lésions à type de macules télangiectasiques à bordure floue, sont localisées principalement sur la partie supérieure du tronc, essentiellement chez l'adulte (Figure 8).

V-2-3 Les mastocytoses papulo-nodulaires comprennent trois variétés: xanthélasmoïde, multinodulaire globuleuse, mastocytome, toutes observées essentiellement lors de la première enfance. La variété de mastocytose xanthélasmoïde, habituellement présente dès la naissance, se résume à un petit nombre d'éléments en placards ovalaires d'aspect xanthomateux (Figure 9).

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 que les autres formes pédiatriques (Figure 10).

La mastocytose multinodulaire globuleuse est le plus souvent multinodulaire. Elle forme alors une éruption généralisée avec de multiples éléments saillants en nodules hémisphériques de surface lisse, de teinte pâle allant du rose au jaune et parfois au blanc nacré. Cette dernière teinte explique la dénomination "d'urticaria depigmentosa" parfois donné à cette forme. 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.

Le mastocytome, exceptionnel chez l'adulte, est très fréquent chez le petit enfant avant 3 ans (Figure 11). 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, un mélanome 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. Le signe de Darier est à éviter pour ne pas déclencher une réaction générale parfois sévère (flush, malaise). La régression spontanée de ce nodule est habituelle. Il faut rapprocher de cette forme la localisation cutanée rarissime du sarcome à mastocytes avec des nodules rouge-violacés du tronc, d'évolution rapidement fatale.

V-2-4 La mastocytose cutanée diffuse est très rare (16 cas colligés jusqu'en 2004), observée chez l'enfant de moins de 3 ans, parfois de façon congénitale, plus rarement chez l'adulte. Chez l'enfant, la peau y est volontiers jaunâtre, épaissie, de consistance pâteuse sur une grande partie du corps. Du fait de papules bien visibles à jour frisant, 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 staphylococcique est évoqué lors de grands décollement. 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, de consistance pâteuse. d'aspect sclérodermique (Figure 12). Ailleurs la forme érythrodermique est décrite habituellement non pigmentée. L'association à une dermatoglyphie géante définit le tripe palm syndrome (Figure 13).

#### V-2-5 Autres entités cliniques :

Variété histiocytaire et vasculite de l'enfant. Il s'agit d'une entité clinicopathologique récente sur 3 cas montrant un aspect clinique d'histiocytose avec en histologie une vasculite associée à un infiltrat histiocytaire qui après analyse histochimique 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, caractérisé par la distribution exclusive des lésions aux grands plis.

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.

Le sarcome à mastocytes : exceptionnel sur la peau il constitue une localisation tumorale cutanée de nodules rouge-violacés du tronc, d'évolution rapidement fatale par dissémination viscérale et transformation habituelle en leucémie à mastocytes.

## VI ANATOMOPATHOLOGIE <sup>8</sup>

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

Les mastocytes sont observés dans la peau normale en petit nombre autour des vaisseaux du derme superficiel, des follicules pileux et des nerfs. Leur nombre varie selon les zones du corps : 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 (x40) mais de très nombreuses pathologies inflammatoires, notamment chez l'enfant, peuvent augmenter leur nombre. Les mastocytes expriment entre autres le CD 45, le CD 43, le CD 68, et le CD 117 (c-kit), ce qui en fait autant de marqueurs d'immunohistochimie. Les mastocytes dégranulent facilement au moindre traumatisme rendant leur identification morphologique parfois difficile, voire impossible sur la morphologie seule. Ils prennent des aspects ovalaires, fusiformes ou étoilés, et sont alors impossibles à distinguer d'autres cellules du tissu conjonctif, en particulier des fibroblastes ou des macrophages.

Les mastocytes sont présents dans les processus de cicatrisation (plaies, chéloïdes), les inflammations chroniques et en particulier la dermatite atopique, le lichen, le psoriasis, le prurigo, les infections parasitaires l'érythème polymorphe... Ils sont nombreux dans le stroma des neurofibromes, des hémangiomes, des carcinomes baso-cellulaires, de tumeurs myxoïdes et bien d'autres. C'est leur nombre prédominant qui permet de parler de mastocytose, sans pour autant avoir de valeur seuil consensuelle. L'autre grande difficulté est le risque de diagnostic par excès. Des études quantitatives ont montré que le nombre des mastocytes cutanés dans ces lésions de mastocytose était multiplié par 2 à 160 fois la normale. Ce nombre peut parfois être plus élevé en nombre absolu que dans une urticaire pigmentaire. C'est pourquoi 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. Quoiqu'il en soit le diagnostic sera toujours anatomo-clinique.

Selon la forme clinique cutanée sont décrits différents types d'atteinte histologiques.

Ainsi dans les manifestations cutanées paroxystiques, liées à la libération de médiateurs mastocytaires, la biopsie cutanée en peau apparemment saine peut mettre en évidence une infiltration mastocytaire d'intensité en général très modérée, voire minime.



Le diagnostic repose alors sur le caractère isolé de ces mastocytes alors qu'il n'existe aucune autre cellule inflammatoire. Les colorations spéciales ou l'immunohistochimie 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 au sein d'une peau d'apparence normale.

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'HE (Figure 14). Cependant l'infiltrat est le plus souvent discret constitué de cellules ovalaires ou fusiformes, volontiers localisées dans le derme superficiel dans une topographie péri-vasculaire et interstitielle. Cet aspect est assez peu spécifique et pour peu que les renseignements cliniques fournis soient insuffisants le diagnostic risque de ne pas être porté si on omet une coloration par le bleu de toluidine (Figure 15) ou le Giemsa (Figure 16). On peut alors s'aider de petits signes indirects qui, bien que non spécifiques, doivent orienter vers une mastocytose à l'HE :

- la présence d'éosinophiles,
- une augmentation et une dilatation du nombre de vaisseaux dans le derme superficiel,
- une fibrose du derme superficiel,
- une hyperpigmentation de la basale épidermique sus-jacente

Les colorations spéciales recommandées mettent en général en évidence les granulations pourpres caractéristiques dans les cytoplasmes. Toutefois lorsque les mastocytes sont dégranulés ces colorations peuvent être négatives. L'immunohistochimie peut alors être d'une grande aide, en particulier le CD-117 (c-kit) (Figure 17), les mastocytes étant les seules cellules du derme exprimant le c-kit (dans l'épiderme le c-kit marque les mélanocytes). Ce marquage sert alors de témoin positif pour vérifier la qualité la technique. Le marquage par la tryptase est parfois 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 oedémateux.

Dans les formes papulo-nodulaires, chez l'enfant, on voit 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 intra-cytoplasmiques et également extra-cytoplasmique. Le diagnostic peut parfois se poser avec un xanthogranulome juvénile dans sa forme non xanthomisée, une forme nodulaire d'histiocytose langerhansienne ou un naevus de Spitz achromique. Les colorations spéciales ou l'immunohistochimie 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 subtils représentés par une très discrète augmentation du nombre des mastocytes, d'allure en général fusiforme, autour de vaisseaux dilatés dans le derme superficiel (Figure 18). 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 et donc penser à demander une coloration spéciale.

Dans la forme de mastocytose en plaque ou xanthélasmoïde de l'enfant, l'infiltrat en 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 atypiques, faisant évoquer l'origine néoplasique.

Dans les Mastocytoses systémiques, définie par l'infiltration par les mastocytes d'un organe extracutané, diverses localisations viscérales dont la moelle osseuse sont objectivées (cf infra).

## VII MANIFESTATIONS SYSTEMIQUES

Elles concernent 10% de l'ensemble des mastocytoses, 25 à 50% des mastocytoses de l'adulte et 10 à 70% des adultes avec urticaire pigmentaire. Il est important de souligner d'emblée que les manifestations systémiques ne sont pas nécessairement synonymes d'atteinte systémique d'organe, qui elles sont définies par une infiltration de mastocytes pathologiques dans les tissus en dehors de la peau. Chez l'enfant, le caractère systémique doit être évoqué en cas de mastocytose cutanée diffuse (80% avec atteinte systémique). Chez l'adulte, la forme cutanée clinique n'est pas prédictive du caractère systémique, mais l'extension cutanée progressive doit amener à la recherche d'une atteinte systémique. Les symptômes de dégranulation et les symptômes fonctionnels d'organes peuvent conduire à la recherche d'un envahissement systémique, mais ils ne sont pas toujours présents, même en cas d'envahissement ostéomédullaire prouvé. Chez l'enfant un symptôme extracutané est plus souvent lié aux médiateurs qu'à une atteinte d'organe, il n'est pas prédictif d'une dissémination de la maladie. Enfin, 50% des MS associées à une maladie hématologique n'ont pas d'atteinte cutanée, ce qui en fait un facteur de mauvais pronostic.

### VII-1 Manifestations osseuses

Les localisations osseuses, en règle asymptomatiques, se manifestent surtout lors de complications: fractures des os longs (jusqu'à 10 à 20% des cas) ou tassements vertébraux (3 à 10%). Les données tant cliniques que morphologiques reposent sur des études de cas cliniques ou de série de faible ampleur, ce qui rend difficile l'appréciation de l'évolution dans le temps de ces patients. Dans notre expérience <sup>9</sup>, 50% des 75 patients avec atteinte systémique ont une atteinte radiologique ou ostéodensitométrique. 36% ont une ostéoporose densitométrique dont 17% avec fractures ; 8% ont une ostéosclérose.

Les anomalies radiologiques sont plus souvent diffuses (85% des cas) que focales pures (5%) ou mixtes (10%). Les lésions diffuses sont soit condensantes prédominant sur le squelette axial, observées préférentiellement dans les mastocytoses agressives ou associée à une maladie hématologique avec infiltrat spécifique important et une fibrose réticulinique, pouvant s'étendre aux os longs avec épaissement cortical; soit déminéralisantes, plus fréquemment reconnues et souvent d'allure banale, évoquant une ostéoporose. Les lésions lytiques focalisées réalisent des lacunes de taille variable, souvent cernées par un liseré condensé, volontiers localisées sur la voûte crânienne et les os longs. Les lésions condensantes circonscrites sont de petites opacités denses, arrondies, métaphysaires ou diaphysaires, siégeant parfois au crâne ou au bassin. Les lésions diffuses et focales peuvent s'associer, réalisant des images évocatrices de mastocytose. Ailleurs, l'aspect peut faire discuter une maladie de Paget, des métastases, un myélome, un lymphome, une histiocytose, une fluorose voire une ostéopétrose. Le bilan phosphocalcique est normal et les anomalies scintigraphiques sont présentes dans les formes condensantes. Par ailleurs des formes d'ostéomalacie par diminution de l'absorption de vitamine D notamment en cas d'atteinte digestive spécifique ont été rapportées.

## VII-2 Manifestations digestives et hépatiques

Les douleurs abdominales sont les manifestations les plus fréquentes, tantôt épigastriques calmées par les anti-acides ou les antagonistes de l'histamine et alors considérées comme dyspeptiques, tantôt plus bas situées, dans la fosse iliaque droite et insensibles à ces traitements. Les douleurs dyspeptiques sont significativement associées à une hypersécrétion acide gastrique basale avec une sécrétion gastrique acide maximale proche de la normale et en endoscopie à la présence d'ulcères duodénaux ou de duodénite, sans lien marqué avec l'histaminémie.

La diarrhée est le plus souvent intermittente accompagnant les flushs, rarement chronique, alors liée davantage à une hypersecrétion gastrique acide qu'à une accélération du transit digestif, très inconstante, et/ou à une malabsorption.

Histologiquement il existe dans près de 50% des cas une augmentation non spécifique<sup>1</sup> des mastocytes de la muqueuse (lamina propria) et sous-muqueuse, et parfois une atrophie villositaire.

Les fonctions pancréatiques sont normales; les taux plasmatiques des principaux peptides gastrointestinaux sont normaux (motiline, neurotensine, substance P) ou abaissés (gastrine, VIP). L'étude radiologique de l'intestin grêle montre parfois des anomalies de la motilité, un épaissement des plis, voire la présence de nodules multiples. L'endoscopie peut visualiser ces saillies nodulaires ainsi que des lésions d'allure urticarienne. Les hémorragies digestives, rares, résultent de facteurs généraux, notamment thrombopénie, et de facteurs locaux variés: ulcère, gastrite, duodénite, hypertension portale, voire télangiectasies digestives.

L'hépatomégalie, fréquente (50%), est liée à la mastocytose ou à une hémopathie associée. En règle asymptomatique, elle n'a pas de traduction biologique notable en dehors d'une élévation des phosphatases alcalines, parfois d'origine mixte hépatique et osseuse, et plus rarement des gammaglutamyl transpeptidases.

Ailleurs il peut s'agir d'une cholestase ictérique avec ou sans hypertension portale. Histologiquement existent une infiltration mastocytaire des espaces portes et/ou des travées sinusoidales avec contingent éosinophiles, dans plus de la moitié des cas, et fréquemment une fibrose portale, beaucoup plus rarement une cirrhose. Quelques observations d'hypertension portale sans cirrhose ou d'ascite parfois exsudative ont été rapportées, et exceptionnellement une insuffisance hépatocellulaire. Des cas de cholangite sclérosante et de cholecystite à mastocytes ont été décrites.

### VII-3 Manifestations hématologiques

Elles peuvent être en rapport avec la mastocytose ou avec une éventuelle hémopathie associée.

VII-3-1 Une splénomégalie généralement asymptomatique et associée à une hépatomégalie est souvent présente dans les formes systémiques. Les aspects anatomopathologiques associent une infiltration mastocytaire et une fibrose trabéculaire d'importance très variables, une fréquente infiltration éosinophilique et parfois des foyers d'hématopoïèse. L'architecture splénique est généralement conservée avec présence d'un infiltrat mastocytaire périvasculaire de la pulpe blanche. Lorsque la fibrose est majeure, l'infiltrat mastocytaire risque d'être méconnu en raison de sa discrétion. Une infiltration diffuse des pulpes blanche et rouge par des mastocytes atypiques ne s'observe que dans les mastocytoses leucémiques ou très agressives.

VII-3-2 L'atteinte ganglionnaire périphérique ou profonde est moins fréquente, notée surtout dans les formes agressives ou associées à une hémopathie (20% des cas). L'infiltrat mastocytaire, de topographie volontiers paracorticale, s'accompagne d'une prolifération vasculaire avec éosinophiles, certains aspects pouvant prêter à confusion avec un lymphome T. Ailleurs, l'infiltrat envahit les follicules voire l'ensemble du ganglion.

VII-3-3 L'atteinte médullaire, présente dans plus de 90% des formes systémiques, revêt un intérêt diagnostique majeur. Le frottis médullaire sur myélogramme peut être très utile (Figure 19) mais la présence de quelques mastocytes isolés sur la biopsie n'a qu'une valeur limitée, étant également observée dans les mastocytoses réactionnelles. L'atteinte histologique typique avec des nodules regroupant mastocytes (d'aspect cytologiques variables), éosinophiles et lymphocytes (lésion MEL) est presque constante chez l'adulte, moins fréquente chez l'enfant. L'évolution est parfois marquée par l'apparition d'une myélofibrose marquée.

VII-3-4 Des anomalies de l'hémogramme s'observent dans plus de 50% des formes systémiques. L'anémie est l'anomalie la plus courante, généralement modérée, normochrome, normocytaire, avec réticulocytose basse, parfois macrocytaire. Plus fréquente en cas d'hémopathie associée, l'anémie peut aussi être liée directement ou indirectement à la mastocytose, notamment dans les formes agressives : saignement, hypersplénisme, malabsorption avec carence en fer et vitamines (B9, B12) voire infiltration médullaire. D'autres anomalies sont possibles, également plus souvent observées dans les formes agressives ou associées à une hémopathie: hyperleucocytose, hyperéosinophilie, leucopénie, thrombopénie, monocytose, thrombocytose, basophilie, mastocytes circulants.

L'éosinophilie semble liée pour certains à l'expression anormale d'un récepteur de tyrosine kinase PDGFRa consécutive à une translocation cryptique entre le gène ubiquitaire FIP1L1 et PDGFRa. La protéine de fusion FIP1L1-PDGFRa née d'une délétion génique habituellement non visible en analyse cytogénétique, a été décrite initialement dans certains syndromes hyperéosinophiliques considérés à tort comme idiopathiques. Pour les MS avec éosinophilie, ce qui représente 20 à 40% des cas dans la littérature, certains auteurs verraient volontiers, la détection de FIP1L1-PDGFRa au cours des MS, comme le témoin d'une variante myéloproliférative des MS. Cependant, dans notre expérience sur 14 cas d'éosinophilie associée à une mastocytose, aucun n'avait la mutation de FIP1L1-PDGFRa, mais présentant dans la plupart des cas la mutation de c-kit D816V.

**VII-3-4 Diverses hémopathies (groupe II)** ont été décrites en association avec les mastocytoses systémiques: syndromes myéloprolifératifs (LMMC), syndrome myélodysplasiques, 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.

Certaines anomalies cytogénétiques ont été décrites dans les mastocytoses associées à une hémopathie myéloïde (délétion chromosome 20q, monosomie 7, translocation X8q2), mais aussi en leur absence. La fréquence de l'association mastocytose-hémopathie myéloïde est généralement interprétée comme témoignant d'une anomalie d'une cellule souche hématopoïétique commune, bien que puisse également être évoquée la filiation de 2 phénomènes: sécrétion par les mastocytes de facteurs stimulant les autres lignées hématopoïétiques ou à l'inverse mastocytose réactionnelle à la myélodysplasie.

**VII-3-5 Enfin, les leucémies à mastocytes (groupe IV)** sont exceptionnelles, caractérisées par un pourcentage de mastocytes circulants supérieur à 20%. Ces mastocytes, morphologiquement atypiques (lobulation nucléaire, multinucléation, hypogranularité) sont parfois difficiles à identifier (pris pour des monocytes), et de diagnostic différentiel délicat, notamment avec certaines leucémies myéloïdes chroniques transformées, notamment monoblastique. L'infiltration médullaire, parfois accompagnée d'érythrophagocytose, n'est pas toujours majeure et ne constituerait pas un critère distinctif entre les groupes III et IV <sup>1</sup> Ces leucémies à mastocytes sont remarquables par l'absence de lésions cutanées, la fréquence des ulcères digestifs et leur résistance aux traitements: leur survie moyenne n'est que de 5 mois, améliorée actuellement par l'utilisation de cladribine. En outre les très rares sarcomes à mastocytes rapportés dans la littérature (plutôt muqueux) peuvent évoluer en leucémie mastocytaire secondaire rejoignant le très mauvais pronostic de la forme primitive.

**VII-4 D'autres manifestations** ont été décrites: neuropsychiques (comitialité, polynévrite, anxiété, troubles mnésiques, dépression proche de 10%); respiratoires (dyspnée asthmatiforme ou asthme lors des flushs, infiltration mastocytaire pulmonaire d'expression radiologique avec des images réticulaires ou des nodules pleins), cardiaques (tachycardie posturale, insuffisance cardiaque, trouble de conduction ou de la repolarisation par infiltration myocardique et péricardique, arrêt cardiaque lors d'une anesthésie générale; syndrome sec par infiltration mastocytaire des glandes salivaires; urinaires (cystite interstitielle, pollakiurie et instabilité vésicale par

infiltrat mastocytaire), augmentation d' infections.

**VII-5 La qualité de vie (QLQ)** à l'instar de l'urticaire chronique est altérée pour beaucoup de patients atteints de mastocytoses qui ont des symptômes parfois disparates, dans une pathologie rare. Il faut désormais considérer que la mastocytose aussi s'accompagne d'un handicap réel à prendre en compte pour le suivi et la prise en charge thérapeutique des patients. Ce handicap a été validé par le travail collaboratif de l'AFIRMM et du centre de référence nationale sur les mastocytose (CEREMAST) publié en mai 2008 dans PLoS One <sup>10</sup>. Dans cette étude cas-contrôle d'une cohorte de près de 363 patients atteints de mastocytose, il a été démontré par rapport à 90 témoins qu'un handicap variable mais parfois sévère était associé à cette maladie. C'est le score l'AFIRMM V1 qui a permis de l'objectiver. Il en ressort notamment et de façon inattendue que les patients atteints de mastocytose ont un handicap comparable quelque soit le type clinique (cutanée pure versus systémique), le génotype muté ou non de c-kit, le taux élevé ou non de tryptase. Près de 32 symptômes qui ont contribué à ce score de Handicap sont désormais demandés aux patients. Les 10 premiers par ordre décroissant sont : impact psychologique (dont le retentissement esthétique cutané), asthénie, prurit, allergie ou intolérance alimentaire, poussées congestives, douleurs ou crampes musculo-tendineuses, pollakiurie, toxidermie, aérophagie et éructations, bronchoréactivité. Plusieurs protocoles thérapeutiques (un en phase III) sont en cours dont l'objectif principal n'est pas la recherche d'une diminution du nombre de mastocytes médullaire ou du taux de tryptase (reflet de la densité mastocytaire), mais l'amélioration de la qualité de vie par l'amélioration du handicap.

## VIII DIAGNOSTIC <sup>7</sup>

Le diagnostic se pose très différemment selon que le tableau clinique comporte ou non des lésions cutanées et des manifestations cliniques de dysfonction d'organe évoquant une forme systémique.

En présence d'une mastocytose cutanée apparemment isolée confirmée histologiquement, 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 conduit alors à pratiquer une biopsie ostéomédullaire. Le handicap est aussi à prendre en considération pour l'évaluation clinique et le suivi.

Pour les mastocytoses systémiques, la principale étape diagnostique est d'en évoquer l'éventualité, même si aucun signe clinique n'est spécifique. L'étape ultérieure de confirmation histologique est de difficulté variable suivant le tableau clinique. Chez l'enfant, seule une mastocytose cutanée diffuse ou des anomalies d'organes ou des anomalies hématologiques doivent conduire à des explorations complémentaires. Chez l'adulte, la peau est systématiquement biopsiée, même en l'absence de lésion évocatrice, du fait de la possibilité de formes infiltratives significatives inapparentes cliniquement.

Le diagnostic de la mutation du proto-oncogène c-kit D816V peut être proposée au sein du centre de référence national sur le génotypage de c-kit (Dr Dubreuil, institut Paoli Calmettes à Marseilles) et devrait entrer dans le bilan systématique sur prélèvement médullaire ou sur biopsie cutanée en peau lésée. Cette recherche aurait un intérêt plus thérapeutique que pronostique. Une démarche consensuelle est proposée dans le tableau IV.

Le diagnostic biologique repose sur le dosage de marqueurs mastocytaires biochimiques et immunologiques : On observe une augmentation de l'histaminémie et de l'histaminurie, des métabolites urinaires de la prostaglandine PGD<sub>2</sub>, de la tryptase plasmatique et d'un métabolite urinaire de l'histamine, l'acide méthyl-4-imidazole acétique. 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). Le dosage de l'histamine pose des problèmes de technique (la spectrométrie de masse, méthode précise et fiable étant peu disponible) et d'interprétation des résultats, l'histamine sanguine ou urinaire n'étant pas toujours d'origine mastocytaire (dégranulation des basophiles lors du prélèvement sanguin, synthèse bactérienne à partir de l'histidine en cas d'infection urinaire, influence de l'alimentation sur l'histaminurie). L'élévation de l'histaminémie est surtout marquée en cas d'hémopathie associée. L'importance de l'infiltration viscérale semble corrélée non à l'histaminurie mais au taux urinaire d'acide méthyl-4-imidazole acétique, principal métabolite urinaire de l'histamine, mais dont le dosage par chromatographie HPLC est abandonné en raison de difficultés techniques.

L'étude du métabolisme de la PGD<sub>2</sub>, reflété par l'élimination urinaire de son principal métabolite le PGEM, n'est pas de pratique courante. L'hyperproduction chronique d'histamine et de PGD<sub>2</sub> étant majorée lors de l'activation mastocytaire, il est conseillé de pratiquer 2 recueils d'urine, l'un dans les 2 heures suivant le flush, l'autre entre la seconde et la quatrième heure. La tryptase, molécule comprenant 2 chaînes alpha (protryptase) et bêta, est actuellement le marqueur mastocytaire, le plus fréquemment utilisé dont le taux semble corrélé à l'importance de l'infiltrat mastocytaire. C'est un marqueur sensible et relativement spécifique qui est corrélé aux différents types d'atteintes mastocytaires. Une augmentation transitoire de la bêta tryptase s'observe en cas de choc anaphylactique quelle que soit son origine mais aussi de façon permanente en cas de syndrome myéloprolifératif associé <sup>11</sup>. Ainsi la valeur prédictive d'atteinte systémique serait de 50% en cas de taux compris entre 25-75ng/ml et de presque 100% si le taux est supérieur à 75 ng/ml. Il a été montré que les mastocytoses systémiques s'accompagnent d'une augmentation du taux sérique du c-kit 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.

Quoiqu'il en soit, le diagnostic de mastocytose est avant tout clinique et histo-cytologique. En effet, lors d'une suspicion de mastocytose de l'adulte, un examen histologique du tissu impliqué et un examen morphologique des cellules des tissus (le plus souvent, biopsie de peau et de moelle osseuse), confirment le diagnostic. Il est assez classique d'avoir recours à la coloration au bleu de toluidine ou à des réactions histo-chimiques simples comme celle de la chloroacétate-estérase, bien que peu usitées. Le typage par immunocytochimie avec un anticorps monoclonal anti-tryptase ou anti-CD117 est devenu de pratique courante.

Enfin, il apparaît que les mastocytes médullaires anormaux, analysés par cytométrie de flux, expriment de façon concomitante les marqueurs CD2 et CD25, contrairement aux mastocytes normaux. Ceci pourrait constituer une nouvelle méthode de diagnostic des mastocytoses systémiques et de mise en évidence de l'infiltration médullaire par des mastocytes anormaux.

## IX TRAITEMENT DES MASTOCYTOSES <sup>12</sup>

Le traitement des mastocytoses vise d'une part à limiter les symptômes en rapport avec la libération des médiateurs mastocytaires en diminuant le handicap et d'autre part à réduire l'infiltration spécifique du ou des organes atteints dans certaines formes cliniques. Il varie selon le caractère cutané ou systémique de la maladie, voire d'avantage selon le handicap ressenti dans les formes indolentes. Dans tous les cas, des précautions sont à observer pour ces patients, dès la première consultation qui confirme le diagnostic. Enfin, si le terme curatif n'est pas encore admis pour la majorité des traitements qui ne modifient habituellement pas le cours de la maladie des formes majoritaires indolentes, une nouvelle approche moléculaire de la maladie par thérapie ciblée impliquant les inhibiteurs de tyrosine kinase pourrait approcher cet objectif ou du moins réduire la morbidité qui lui est associée.

### IX-1 Précautions générales

Certaines précautions sont conseillées afin d'éviter les crises mastocytaires ou plus grave encore le choc anaphylactoïde. Ces précautions ne sont ni strictes, ni exhaustives et doivent s'adapter au cas par cas. Les manifestations graves anaphylactoïdes étant plus fréquentes mais pas exclusivement chez les patients adultes avec atteinte systémique, une attention particulière doit être portée à ces facteurs. Ainsi il est utile de supprimer les facteurs dégranulant des mastocytes (tableau II) comme certains aliments et médicaments, les exercices physiques intenses et les variations thermiques brutales. L'utilisation à portée de main d'un kit d'adrénaline type Anapen® adulte autoinjectable qui se conserve à température ambiante doit être proposé à tout patient. L'utilisation des produits de contraste iodés doit être exclue. L'IRM peut être préférée à la tomodensitométrie 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 drogues sans curare et sans dérivés morphiniques, monitoring soigneux visant à traiter précocement toute hypotension. 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.

### IX-2 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.



Les anti-histaminiques anti-H1 (hydroxyzine, mizolastine, loratadine...) souvent associés aux anti-H2 (ranitidine, famotidine) sont les traitements clef utilisés de première intention pour bloquer via les récepteurs mastocytaires, la libération des médiateurs. Les anti-H1 de préférence non sédatifs agissent sur les flushs et le prurit, l'effet des anti-H2 est plus net sur les manifestations gastro-duodénales type (ulcère, gastrite) que sur la diarrhée. Ils peuvent être associés entre eux pour potentialiser leurs effets notamment sur les flush et les troubles digestifs. Le kétotifène semble efficace sur le prurit.

Le chromoglycate de sodium oral (disponible en ampoules buvables), stabilisateur 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 leukotriènes (Montélukast) sont également proposés pour le prurit et les poussées vasomotrices et notamment en cas de cystite interstitielle.

L'adjonction de l'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 gastro-duodénale. L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons peut être proposée dans ce cas, comme lorsqu'il existe une efficacité partielle des anti-H2.

L'adrénaline en perfusion (4 µg/mn), mais surtout par auto-injection après éducation 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/jour en cas de malabsorption ou d'ascite, puis ramenée à une posologie d'entretien beaucoup plus modeste. Les bolus de méthylprednisolone ne seraient pas plus actifs. La corticothérapie à délitement entérale type budésone (Entocort®) peut être proposée dans les atteintes digestives infiltratives avec une bonne efficacité, tout en limitant les effets secondaires d'une corticothérapie générale.

Les biphosphonates 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 densitométrie (Tscore < -2,5 DS). Ils préviendraient un événement fracturaire future en augmentant la densité minérale osseuse de façon significative. Ailleurs un supplément en vitamine D et calcium suffit en cas d'ostéopénie. Enfin, une carence vitaminique liée à une malabsorption digestive doit être recherchée et traitée.

D'autres substances ont été essayées dans des cas isolés d'atteinte d'organe: inhibiteur du PAF, inhibiteur de l'histidine décarboxylase, terbutaline, nifédipine.

Une anastomose porto-cave en cas d'ascite réfractaire est parfois justifiée.

### IX-3 Traitements dermatologiques

Des traitements spécifiquement dermatologiques sont justifiés par les symptômes fonctionnels (prurit, flush) ou cliniques (infiltration, bulles) mais également par les conséquences cosmétiques de la maladie.

#### IX-3-1 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. Selon les auteurs ce traitement diminue l'étendue des lésions d'urticaire pigmentaire et du prurit en limitant le signe Darier spontané pour une durée de 5 à 8 mois. Pour d'autre 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-1thérapie est efficace dans l'étude de Gobello et al. Sans diminuer le nombre de lésions cliniques elle diminue le nombre de mastocytes du derme en améliorant à 6 mois le prurit et la QDV. L'UVBthérapie pourrait être efficace sur le prurit, mais aucune observation n'a été rapportée.

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

Le laser vasculaire ou la lampe flash pourrait être utilisé pour traiter les télangiectasies de TMEP. Le laser Yag a permis pour un patient de traiter une UP, mais il n'existe pas de série rapportée.

#### IX-3-2 Chez l'enfant

En raison de multiples formes cliniques cutanées, les traitements utilisés sont divers, mais ils sont aussi plus courts compte tenu de la régression spontanée de la maladie dans près de 50% des cas. Ainsi, les antihistaminiques sédatifs 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. 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 peut être le traitement de second choix. Dans les formes bulleuses, la prévention des infections bactériennes et les soins locaux s'associent à la co-prescription d'antihistaminiques H1 et H2. 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 près de 5 cas, la balnéopuvathérapie dans 1 cas.

### IX-4 Traitements immunomodulateurs et cytoréducteurs

Les traitements à visée immunomodulatrices ou cytoréductrices ont été proposés de façon empirique étant donné la rareté des formes de MS, l'hétérogénéité biologique et l'absence de critère simple d'évaluation de la réponse thérapeutique. Ils s'adressent principalement aux formes systémiques de mastocytoses (agressives ou associées à une hémopathie).

Ces traitements ont des effets secondaires et pour la plupart un pouvoir mutagène qui doit nous amener à les prescrire avec circonspection, avec une exigence diagnostique indiscutable. Les principales drogues qui ont montré un intérêt certain sont l'interféron alpha, le 2-chlorodesoxyadénosine (cladribine/2-Cda).

L'interféron alpha est souvent considéré comme une drogue de première ligne dans les MS agressive avec ou sans atteinte hématologique sous-jacente. Plusieurs publications ont rapporté son efficacité par diminution non seulement du relargage des médiateurs mastocytaires 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 neuro-psychiques). Ainsi, il apparaît surtout que l'interféron alpha soit proposé à la forme de MS indolente type smoldering ou encore à celle associée à des chocs anaphylactoïdes répétés ou encore à celle agressive du groupe III.

La cladribine, analogue des bases puriques, habituellement utilisée dans la leucémie à tricholeucocytes ou l'histiocytose langheransienne grave a apporté des résultats encourageants dans les MS. Ainsi, Kluij-Nelms et al ont traité 9 patients (0,10mg/j/kg de J1 à J5, une cure toute les 4 à 8 semaines, 6cures) et ont obtenus dans toutes les formes de MS une réponse partielle avec disparition des signes cliniques et effondrement de la tryptase, une régression nette de l'infiltration médullaire (9 sur 10 cas) et cutanée (7 sur 7 cas) en mastocytes. La meilleure réponse en médiane était de 6 mois. Cependant, une toxicité hématologique 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), pour 24 patients avec MS, dans un délai de 4 mois et pour une durée de 16 mois. Les 4 patients avec syndrome myéloprolifératif associé n'ont pas eu de réponse au traitement. Ces résultats confirment l'intérêt de cette drogue dans les MS du groupe I smoldering et III. Une observation rapporte une efficacité sans rechute à 1 an du groupe IV en échec de l'interféron, après 4 cures de la cladribine espacée chacune de 6 mois. Enfin une observation rapporte l'effet spectaculaire du 2-Cda sur une mastocytose cutanée diffuse pure chez un adulte de 74 ans.

Dans les mastocytoses associées aux hémopathies du groupe II, parfois découvertes de façon concomitante, la réponse au traitement dépend du pronostic de la maladie hématologique sous-jacente. Les chimiothérapies sont habituellement inefficaces sur la mastocytose associée <sup>6</sup>. La réponse des lymphomes type hodgkinien ou non avec MS 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 groupes II et III devant l'association d'une splénomégalie avec hypersplénisme et cytopénies 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 groupe II mais est inefficace pour faire régresser la mastocytose associée.

Dans le groupe 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.

## IX-5 Inhibiteurs des tyrosines kinases

Depuis l'avènement du mésilate d'imatinib (Glivec®) dans la leucémie myéloïde chronique dont il a transformé le pronostic <sup>13</sup>, l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase dont le Glivec® a été proposé pour le traitement des mastocytoses systémiques. A ce jour, il apparaît pour certains que ce traitement est inefficace lorsque le patient possède la mutation D816V du c-kit dans la moelle et /ou la peau, comme cela avait été suggérer par Zermati et al et Ma et al in vitro. En effet, cette mutation modifie la conformation du récepteur, et empêche cette molécule de se lier à la poche fixant l'ATP. Néanmoins une étude de Phase I/II sur 10 patients dont 8 avec mutation D816V a montré que le Glivec® était efficace cliniquement et histologiquement chez 6 des patients dont 5 porteurs de la mutation D816V. Une autre étude en 2006 relance le débat puisque sur 14 malades avec MS dont 12 mutés en D816V, 5/14 ont eu une réponse majeure à l'imatinib. Par contre, à l'instar du traitement proposé dans les syndromes hyperéosinophiliques avec présence de la mutation FIP1L1-PDGFRa dans les PBMC, les MS sans mutation de c-kit et plus encore avec mutation du gène de fusion pré-cité et éosinophilie chronique peuvent être efficacement traitées par l'imatinib mésylate. Cette constatation renvoie à l'idée d'un dépistage moléculaire du statut c-kit systématique et du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRa en cas d'éosinophilie associée de tout patient avec mastocytose. Un autre inhibiteur de c-kit est en cours d'essai en France, il s'agit du masitinib développé par AB sciences. Deux études de phase II sont en cours d'analyse dans les formes de mastocytoses avec handicap. D'autres inhibiteurs des tyrosines kinases et particulièrement ceux du c-kit muté en D816V sont candidats au développement. Ainsi le PKC412, l'AMN107, l'AP23464 et l'AP23848, l'EXEL-0862 sont efficaces in vitro. Le sunitinib est également un candidat pour l'inhibition du c-kit sauvage ou muté avec résistance à l'imatinib mésylate. De même le dasatinib, inhibiteur de Src/ABL semble efficace in vitro sur le c-kit muté en D816V. Enfin d'autres voies de blocage de l'activation du c-kit muté : la voie AKT/mTOR par la rapamycine <sup>14</sup> et RAD001, celle de NF-kappa-B par des inhibiteurs spécifiques type IMD-0354. Enfin les inhibiteurs des heat shock protéines (HSP) dont le 17-AAG, dérivé d'un antibiotique ansamycine, déstabilise HSP-90, partenaire d'autre kinases importante en oncogénèse et 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 c-kit aussi bien sur les mastocytes mutés ou non pour le c-kit en 816 D'autres molécules pourraient être proposées : le thalidomide, le lenalidomide, l'acide tout trans-rétinoïque (blocage de la maturation et prolifération des cellules kit dépendantes, les anticorps monoclonaux anti-CD25 (daclizumab zenapax®, évalués dans les leucémies CD25+), le bexarotène (rétinoïde de synthèse) associé au denileukin diftotox (IL-2 couplée à la toxine diphtérique), les anticorps monoclonaux anti-CD2.

## X PRONOSTIC

Chez l'enfant, le pronostic vital est rarement menacé sauf dans certaines formes de mastocytose cutanée diffuse, alors que chez l'adulte, il est essentiellement conditionné à l'existence d'une maladie hématologique sous-jacente associée, c'est-à-dire à l'appartenance aux groupes II, ou IV.

De plus, une forme indolente de type I évolue exceptionnellement vers une forme II ou III. Chez l'enfant l'évolution de la mastocytose est résolutive dans 50% des cas à l'adolescence, chez l'adulte la chronicité est la règle avec quelques cas spontanément régressifs possibles. Une étude de 2002 a montré une régression de 10% sur 106 UP de l'adulte en 10 ans minimum de suivi.

Peu d'études sur le pronostic sont disponibles dans la littérature. Deux études ont identifié des critères initiaux de mauvais pronostic vital. En analyse monofactorielle, ces critères 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 critères sont probablement plus rigoureux que ceux établis préalablement en analyse multifactorielle par Travis et al dans une étude rétrospective: âge, sexe masculin, anémie, néoplasie associée et présence de mastocytes médullaires avec lobulation nucléaire. L'étude de Horny et al a montré un taux de survie de 75% à 5 ans pour le stade I versus 17% et 0% respectivement pour les stades II-III et IV. L'étude de Pardanani et al avait pour objectif d'étudier les corrélations anatomocliniques et d'identifier des marqueurs pronostiques biologiques et anatomopathologiques chez des patients atteints de MS sans atteinte hématologique sous-jacente. Sur 40 patients adultes étudiés, l'importance de l'infiltrat mastocytaire, l'existence d'un infiltrat éosinophile, et l'augmentation des phosphatases alcalines sont apparues comme des marqueurs de mauvais pronostic <sup>15</sup>.

## XI CONCLUSION

Si les mastocytoses sont aujourd'hui mieux reconnues en France, car recensées notamment grâce à une association (AFIRMM) et à la constitution du centre de référence national des mastocytoses (CEREMAST), leur prise en charge demeure du cas par cas. Si la stratégie diagnostique reste classique, la stratégie thérapeutique est en pleine évolution, depuis la prise en compte du handicap des patients dans les formes indolentes et du statut moléculaire du récepteur c-kit des mastocytes des patients. Cette information moléculaire guide le projet thérapeutique qui doit tenir compte du stade de la maladie et de la qualité de vie du patient. Ainsi, de nouvelles thérapies ciblées devraient être proposées dans les années à venir, modifiant les voies physiopathologiques explorées par la recherche sur les mastocytes et mastocytoses.

## Tableau n°I : Histoenzymologie et immunohistochimie des mastocytes

### *Enzymes*

Tryptase

Chymase

Aminocaproate estérase

Naphtol ASD chloroacétate estérase

Phosphatases acides

Lysozyme

Elastase

### *Autres protéines*

Récepteur pour les IgE

Alpha-1-antitrypsine

Alpha-1- antichymotrypsine

Antigène leucocytaire commun

Vimentine

MCG 35

CD33 (My9)

CD45 (marqueur panleucocytaire)

CD68 (KP1) (marqueur des monocytes et macrophages)

CD117 (c-kit)

YB5B8, MAX1, MAX3, MAX11, MAX24, KIM3 (marqueur des histiocytes)

### *Présence inconstante*

CD2, CD4, CD25, CD 34, HLA DR

Protéine S 100

KiB3

## Tableau n°II : facteurs pouvant favoriser la survenue de flushs

Variations thermiques marquées (bains chauds)

Exercice physique, traumatismes

Emotions

Venins

Aliments histaminolibérateurs: alcool, œufs, chocolat, fraises, ananas, fruits exotiques, crustacés, poissons, tomates...

Médicaments et apparentés: aspirine\*, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anticholinergiques, myorelaxants, opiacés, codéine, codéthyline, procaïne, lidocaïne, polymyxine B, amphotéricine B, quinine, réserpine, hydralazine, pentazocine, ATP, thiamine, interféron alpha\*, dextran, mannitol, produits de contraste iodés.

\* indiqué cependant dans certains cas

### Tableau n°III : classifications et critères diagnostiques des mastocytoses

Tableau n° III-1 : Classification de Metcalfe et al révisée (1991) <sup>15</sup>

#### I Mastocytose indolente

- A Instabilité hémodynamique
- B Lésions cutanées histologiquement prouvées
- C Ulcère gastrique ou duodéal
- D Malabsorption par infiltration mastocytaire
- E Infiltration mastocytaire médullaire
- F Atteinte osseuse
- G Hépatosplénomégalie
- H Adénopathies

#### II Mastocytose associée à une hémopathie

- A Syndrome myéloprolifératif
- B Syndrome myélodysplasique

#### III Mastocytose agressive

#### IV Leucémie à mastocytes

Tableau n°III -2 : Classification des formes de mastocytose systémique en groupes, révisée en 2001

#### IA Mastocytose indolente

- A. Instabilité hémodynamique
- B. Ulcère gastrique ou duodéal
- C. Malabsorption
- D. Atteinte osseuse caractérisée en dehors de l'ostéoporose
- E. Hépto-splénomégalie
- F. Adénopathies

#### IB Mastocytose indolente type " smouldering "

#### II Mastocytose associée à une hémopathie

- A Syndrome myéloprolifératif
- B Syndrome myélodysplasique

#### III Mastocytose agressive

#### IV Leucémie à mastocytes

Tableau n° III-3 : Critères diagnostiques des mastocytoses (2001) d'après Valent et al <sup>7</sup>

#### Mastocytose cutanée :

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

#### Mastocytose systémique :

*Critères majeurs :* Infiltrat dense multifocal de mastocytes (>15 mastocytes agrégés) détectés sur sections de biopsie médullaire et/ou sur sections d'autres organes atteints.

*Critères mineurs :*

- a. Présence de plus de 25% de cellules fusiformes dans les sections de moelle ou d'organes extra-cutanés 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 du c-kit dans la moelle ou les autres organes extracutanés analysés
- c. Détection de mastocytes Kit+ exprimant CD2 et/ou CD25
- d. Tryptase sérique contrôlée >20ng/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.*

*Tableau n°III-4 : Classification des formes mastocytoses selon la WHO (2001)*

- 1 Mastocytoses cutanées
  - a. mastocytose maculo-papuleuse
  - b. mastocytose diffuse
  - c. Malabsorption
- 2 Mastocytose systémique indolente
  - a mastocytose type smouldering
  - b mastocytose isolée sur biopsie médullaire
- 3 Mastocytose systémique avec syndrome hématologique associée non mastocytaire
  - a Syndrome myéloprolifératif
  - b Syndrome myélodysplasique
- 4 Mastocytose systémique agressive
- 5 Leucémie à mastocytes
  - Leucémie mastocytaire aleucémique
- 6 Sarcome mastocytaire
- 7 Mastocytome extra cutané



## Tableau n°IV : Protocole initial et de suivi des patients adultes avec mastocytose

### Première visite

Examen clinique, recherche du signe de Darier, ou dermatographisme, score de prurit

Evaluation du Handicap par le score AFIRMM V2 et interrogatoire des symptômes du handicap

Biopsie cutanée (chez l'adulte) avec recherche de mutation c-kit

Réalisation d'une NFS, frottis sanguin, tryptase sérique

Pour les patients avec manifestations paroxystiques ou altération de l'état général ou tryptase élevée :

Biopsie ostéomédullaire, scanner thoraco-abdominal, ostéodensitométrie rachidienne, radiographies des os longs

Evaluation de la qualité de vie (score SF36, SCORMA, Score AFIRMM V2,...)

Pour les patients avec suspicion d'atteinte spécifique d'organe :

Endoscopie digestive avec biopsie, biopsie hépatique, scintigraphie médullaire

Suivi régulier tous les 6 mois pour les patients avec atteinte systémique:

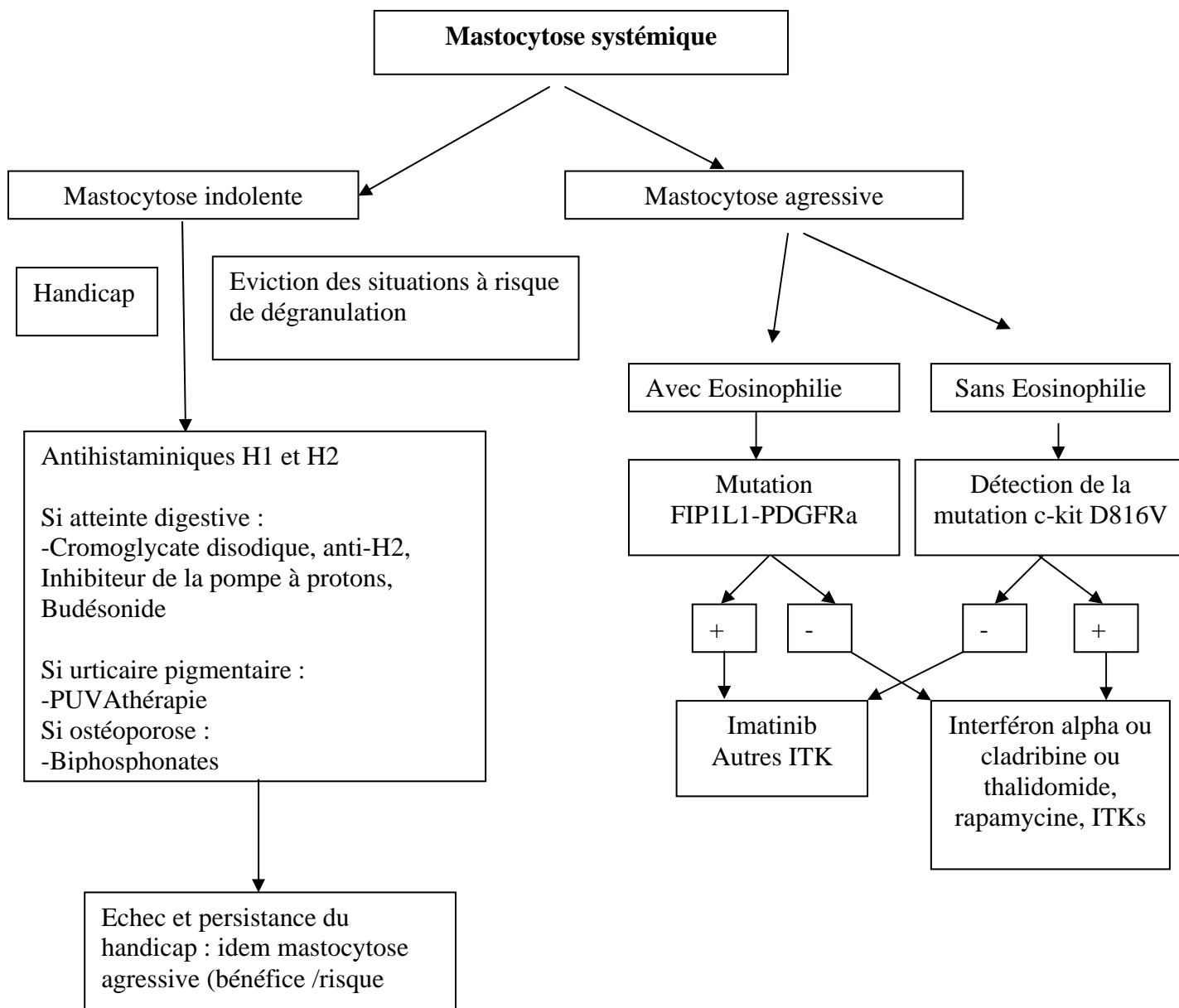
Suivi de l'extension cutanée et des symptômes de dégranulation

Dégradation de la qualité de vie (score de handicap). Autres atteintes d'organes

Selon résultats :

Suivi tous les 2-3 ans si stabilité avec ostéodensitométrie (tous les 18 à 24 mois), échographie abdominale, tryptase, BOM

Tableau V : Traitement des mastocytoses systémiques <sup>12</sup>



## BIBLIOGRAPHIE

- 1 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.
- 2 Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001;25:543-51.
- 3 Longley BJ, Jr., Metcalfe DD, Tharp M et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1609-14.
- 4 Furitsu T, Tsujimura T, Tono T et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest* 1993;92:1736-44.
- 4 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.
- 6 Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol* 1991;96:2S-4S.
- 7 Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-25.
- 8 Fraitag S. Mastocytoses. In: Wechsler J, ed. *Pathologie cutanée non tumorale*. Paris: Elsevier; 2005:407-16.
- 9 Barete S, Assous N, de Gennes C et al. Atteintes osseuses des mastocytoses systémiques. *Ann Dermatol Venerol* 2004;12
- 10 Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE*. 2008 May 28;3(5):e2266.
- 11 Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res* 2001;25:553-62.
- 12 Georjin-Lavialle S, Barete S, Suarez F, et al. Actualités sur la compréhension et le traitement des mastocytoses systémiques *Rev Med Interne*. 2008 Apr 9.
- 13 Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-42.
- 14 Gabillot-Carré M, Lepelletier Y, Humbert M, et al. Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. *Blood* 2006;108:1065-72.
- 15 Metcalfe DD. The treatment of mastocytosis: an overview. *J Invest Dermatol* 1991;96:55S-56S; discussion 56S-59S.