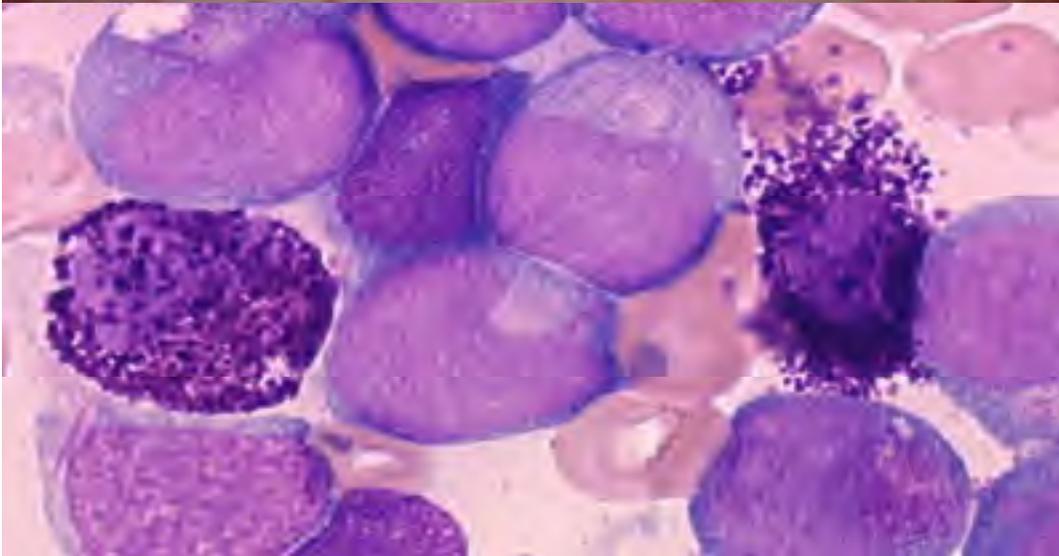


# Mastocytoses 2010



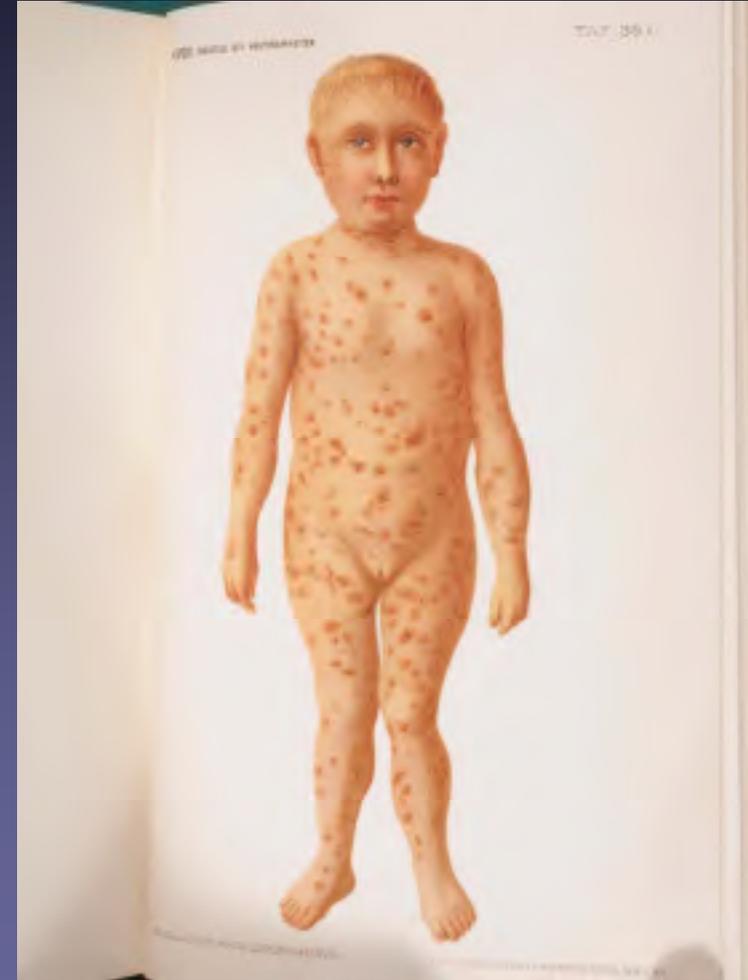
**Stéphane BARETE**  
Département de  
dermatologie - allergologie,  
Hôpital Tenon

et



# Introduction

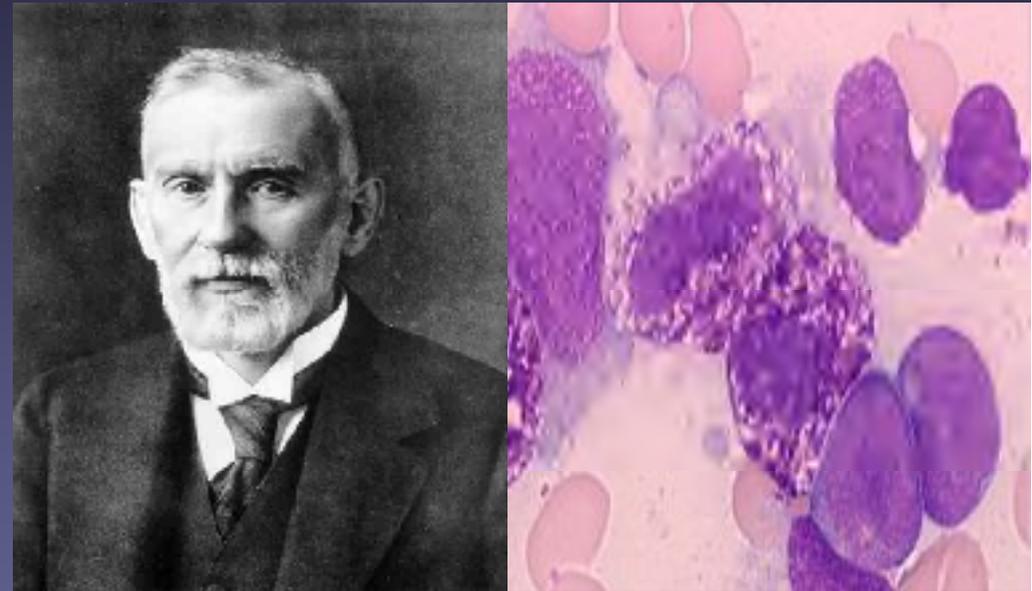
- Mastocytoses : Groupe hétérogène d'affections liées à l'accumulation ou la prolifération anormale de mastocytes dans un ou plusieurs organes
- Données épidémiologiques :
  - Décrite par Nettleship en 1869
  - Maladie orpheline : 5-10 cas/million/an (incidence de 2 /300000 consultants en dermatologie/an)
  - 400 cas/an en France (données AFIRMM)
  - Sporadique et parfois familiale, surtout caucasien
  - Atteinte essentiellement de l'enfant (60-70% des cas)
  - Spectre clinique varié avec la peau comme organe cible
- Infiltration :
  - Peau seule : mastocytose cutanée
  - Autres organes : mastocytose systémique



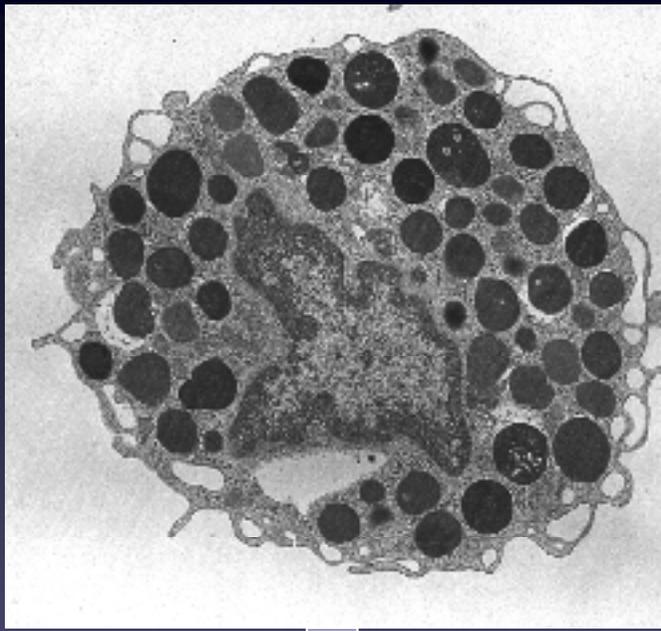
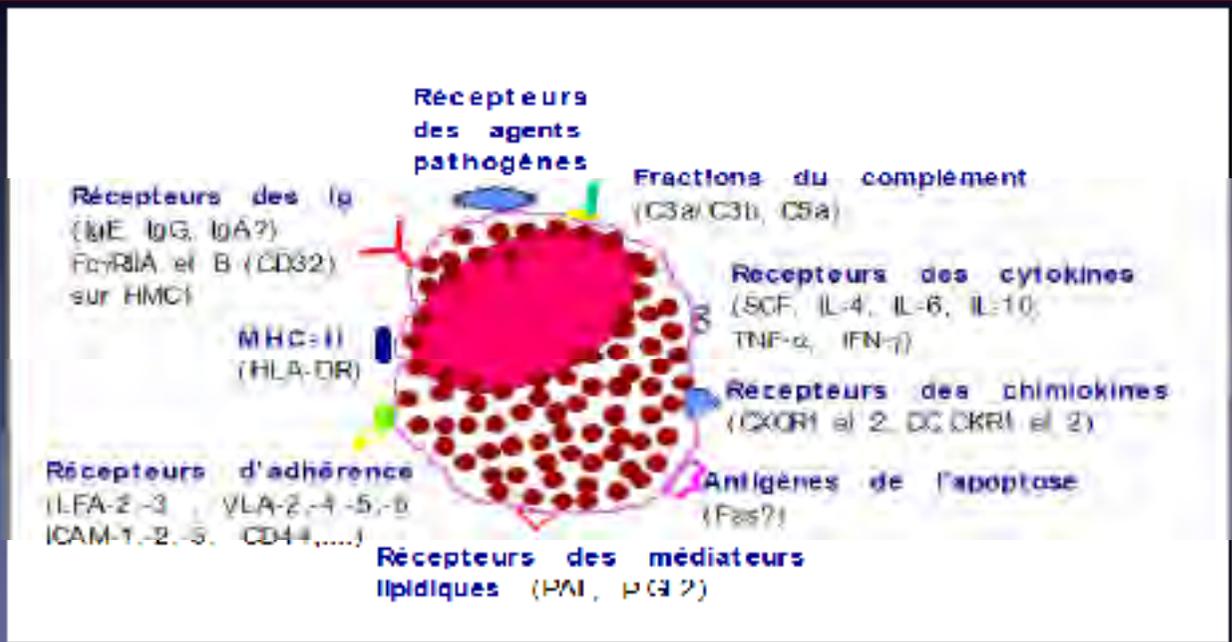
“Kaposi “Handatlas der Hautkrankheiten” de 1898

# Le mastocyte

- Mastocyte : cellule sentinelle du tissu conjonctif observée dans :
  - Peau++
  - Muqueuses
  - Os, SNC
  - Tropisme périvasculaire
- Caractéristiques au stade mature :
  - Cellule mononucléée, cytoplasme basophile avec granulations denses, métachromasie



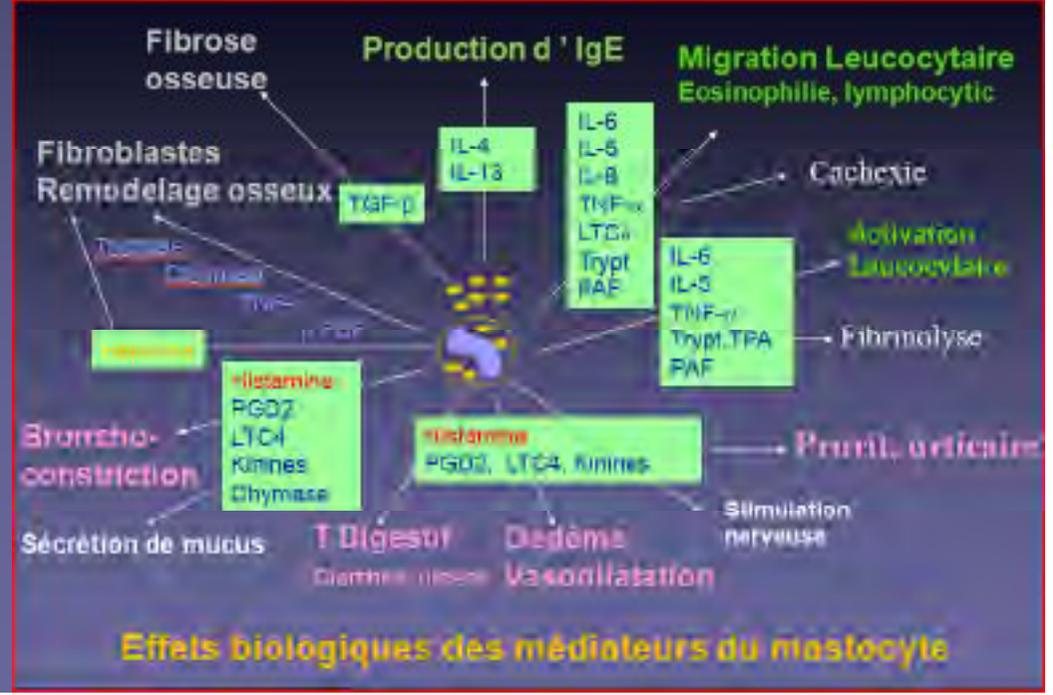
Beaven MA. Our perception of mast cell from **Paul Ehrlich** to now.  
Eur J Immunol. 2009;39:11-25



**Récepteurs membranaires exprimés par les mastocytes humains**



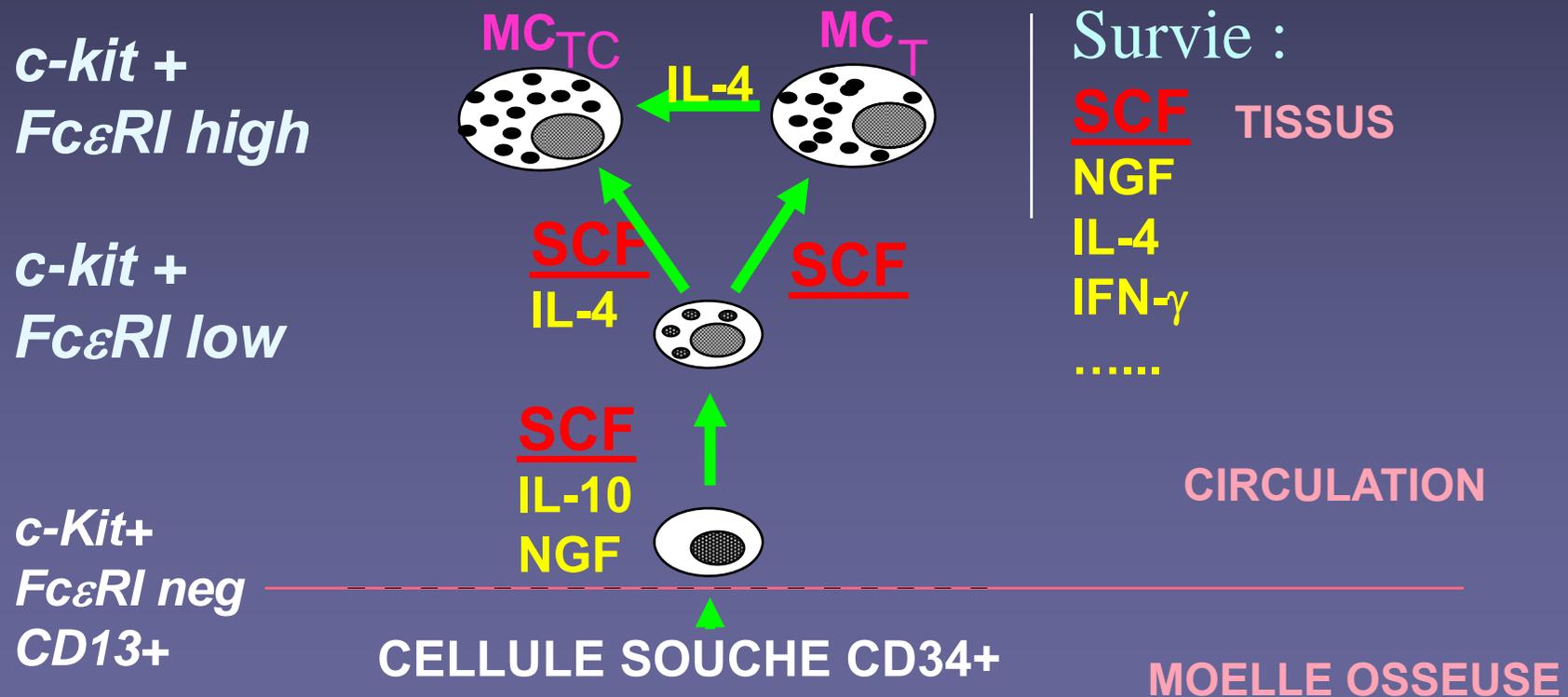
1. Cellule riche en récepteurs (FcεRI IgE ),
2. Sécrète des médiateurs spécifiques (relargage et néosynthèse)



# Origine du mastocyte

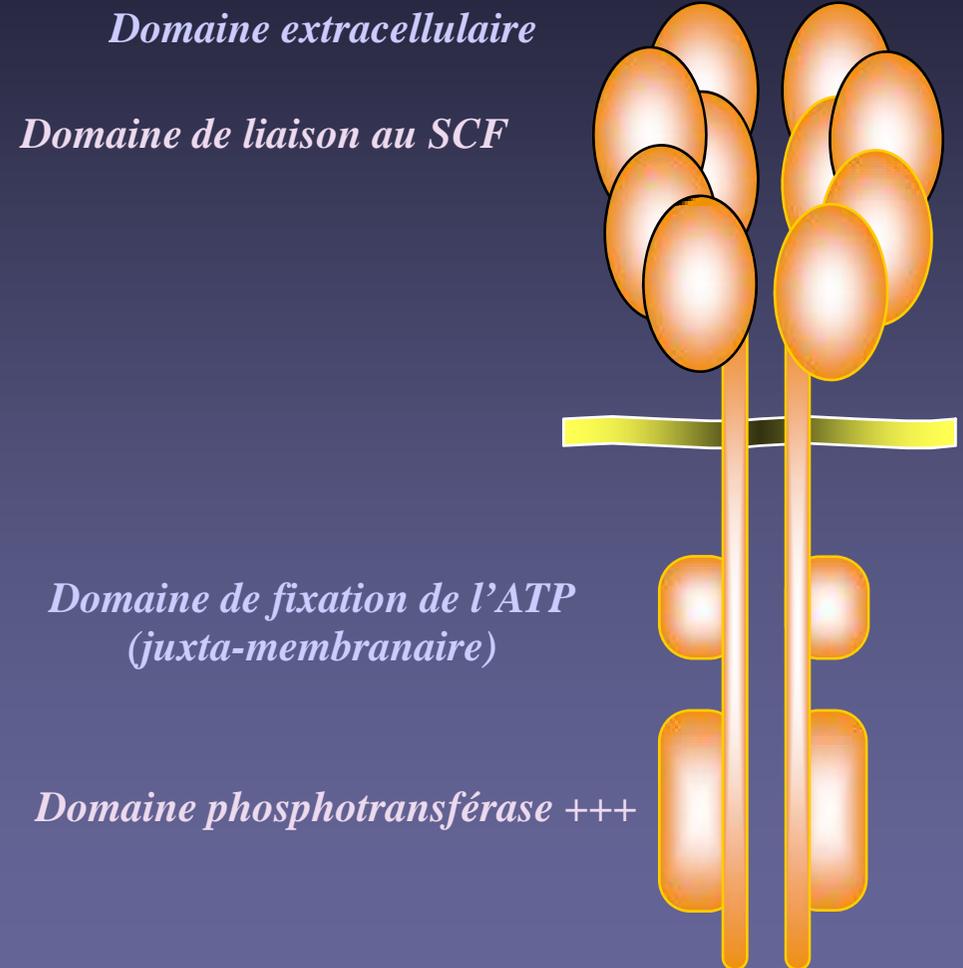
- **Dérive de progéniteurs hématopoïétiques**

- CD34<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, c-kit<sup>+</sup>, maturation sous l'influence des cytokines (IL-6, IL-10, SCF) et du microenvironnement tissulaire

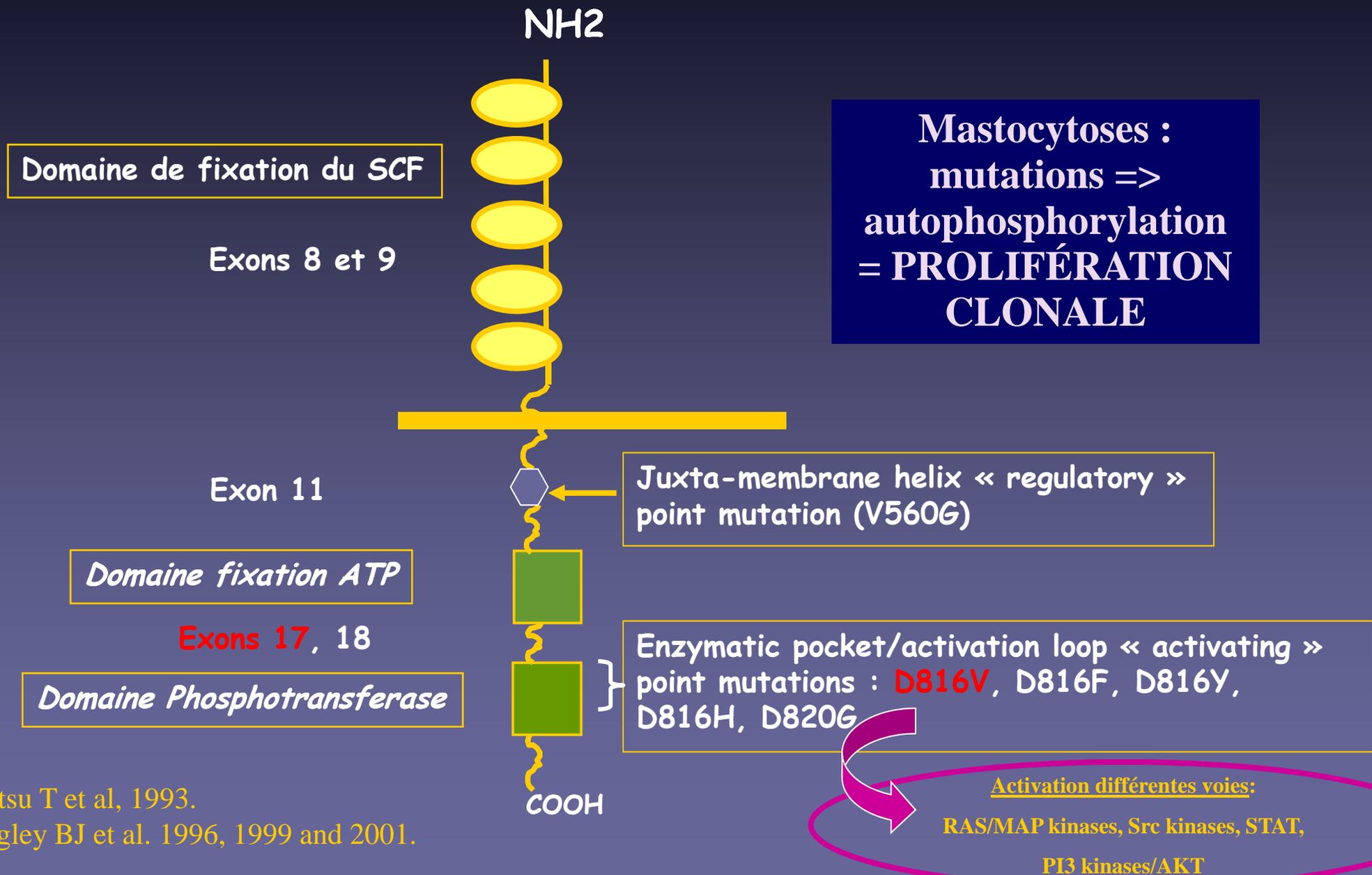


# Mastocyte et récepteur c-kit

- **Le récepteur c-kit (CD 117)**
  - Récepteur du Stem Cell Factor (SCF)
  - Famille des récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque Type III (famille de PDGFRA, EGFR...)
  - Rôles dans différenciation, activation, prolifération et survie



# Mutations de c-kit et mastocytose



Furitsu T et al, 1993.

Longley BJ et al. 1996, 1999 and 2001.

## Prévalences des mutations de c-kit dans les mastocytoses (séquençage direct)

Mutations	D816X	WT	Autre
Adultes <sup>°</sup> N=500	71%	26%	3%
Enfants* N=50	42%	14%	44%

<sup>°</sup>Lanternier F et al. Phenotypic and Genotypic Characteristics of Mastocytosis According to the Age of Onset. PLoS ONE 2008.

\*Bodemer C et al . Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D<sup>816</sup> V and other activating c-kit mutations. JID 2010.

# Manifestations cliniques

- **Dégranulation**
- **Infiltration**



Zieler Jacobi "Lehrbuch und Atlas der Haut und Geschlechtskrankheiten" third edition from 1934.

# Manifestations cliniques paroxystiques: dégranulation

- La dégranulation mastocytaire peut résulter de 2 mécanismes :
  - **Le mécanisme immunologique** médié par les IgE, mais parfois également par certaines fractions du complément (C3a, C4a, C5a)
  - **Divers stimulus non immunologiques**
    - **Aliments** (alcool, poisson, œufs, chocolat, fraises, ananas, fruits exotiques, crustacés, poissons, tomates...)
    - **Médicaments** (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anticholinergiques, myorelaxants, opiacés, codéine, produits de contraste iodés. )
    - **Émotion, stress**
    - **Stimulus physiques** (chaud -froid), substance P

# Manifestations cutanées : le Flush



# Poussée congestive



# Manifestations cutanées fixes

- Peau : atteinte chronique chez l'adulte
- Sexe ratio : 1
- Atteinte du sujet pigmenté possible
- Plusieurs formes cliniques dépendant de l'âge du début :
  - Mastocytome (régression)
  - Urticaire pigmentaire
  - Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)
  - Mastocytose cutanée diffuse

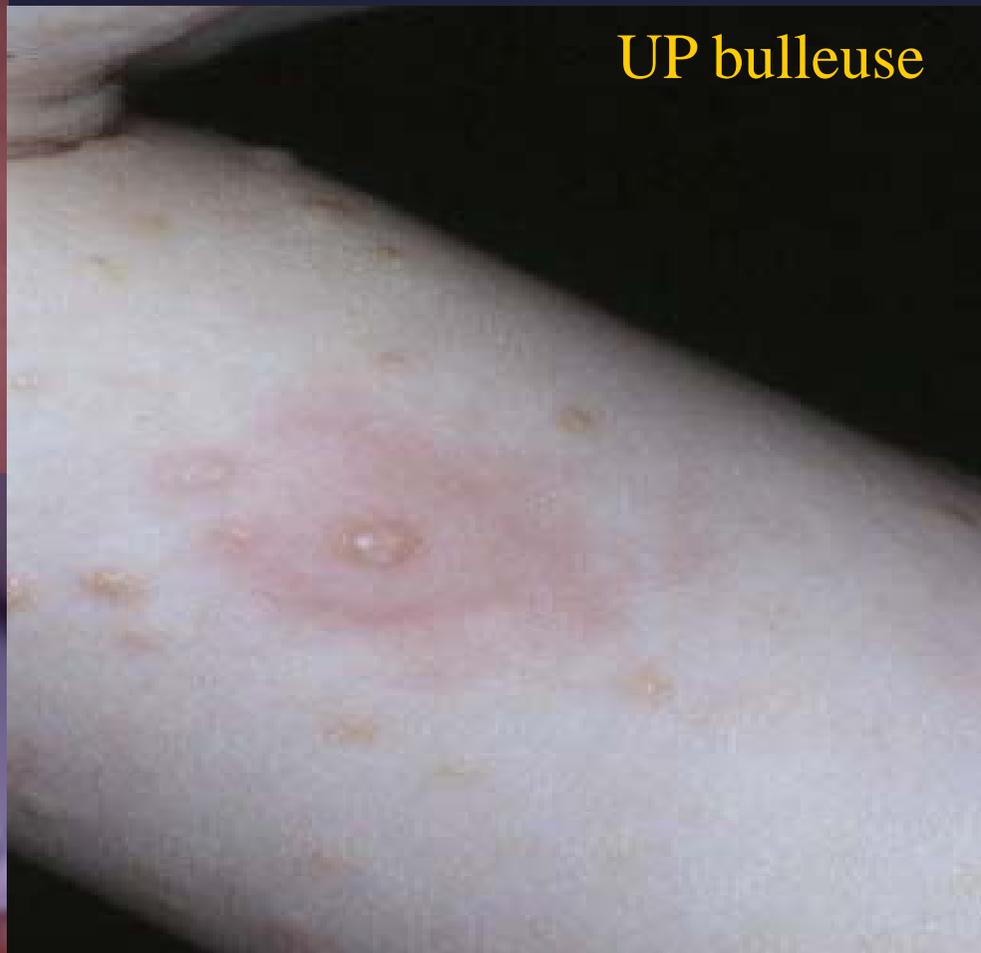
**Hartmann K et al. British Journal of Dermatology 2001; 144 : 682-695**

Mastocytome



# Formes pédiatriques

UP bulleuse



Mastocytose diffuse

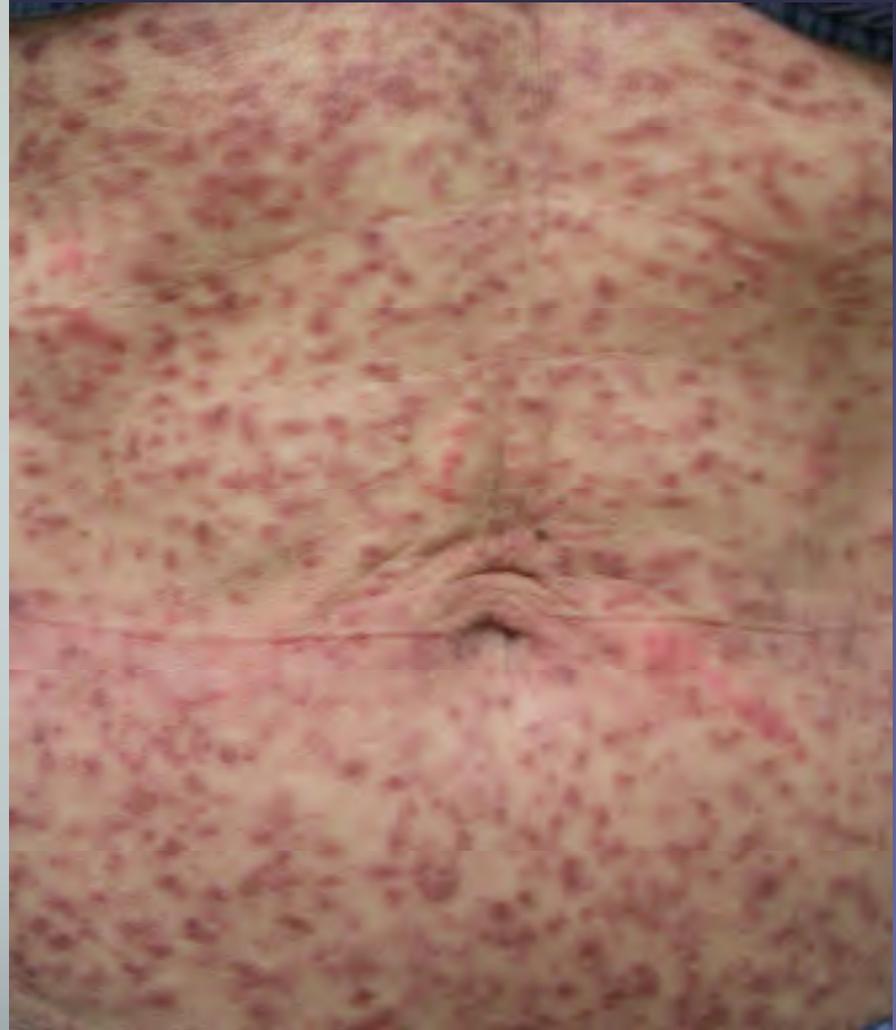


Collection Pr C Bodemer,  
dermatopédiatrie, Necker

# Urticaire pigmentaire



UP étendue



# Signe de Darier



# UP et peau pigmentée



# TMEP



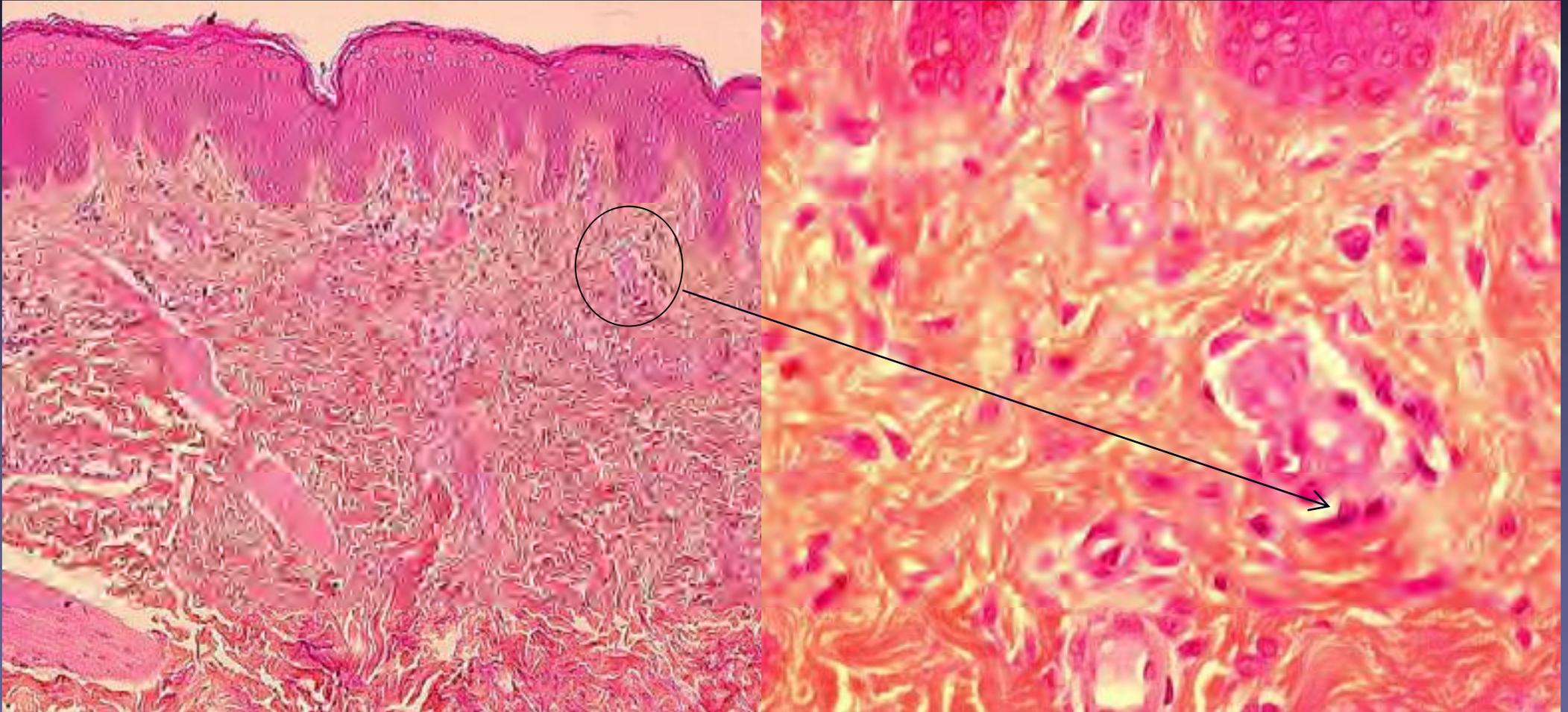
# Forme xanthélasmoïde



# Mastocytose cutanée diffuse

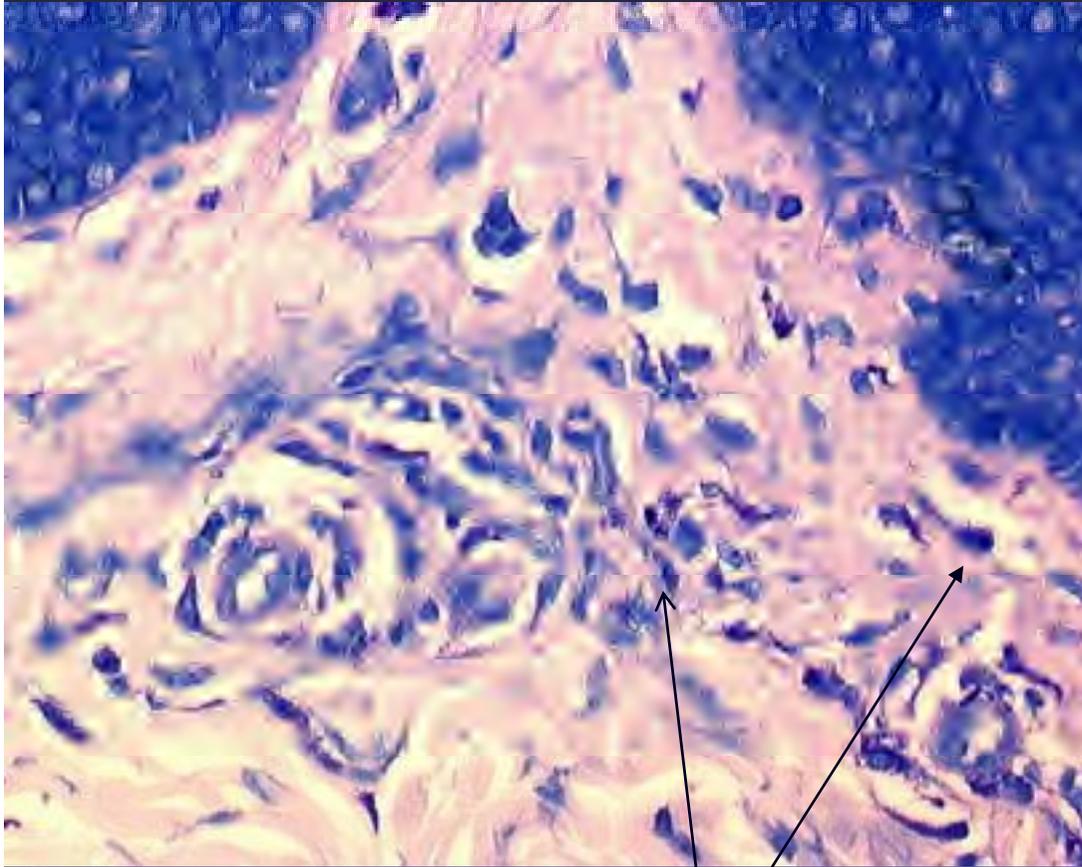


# Anatomopathologie

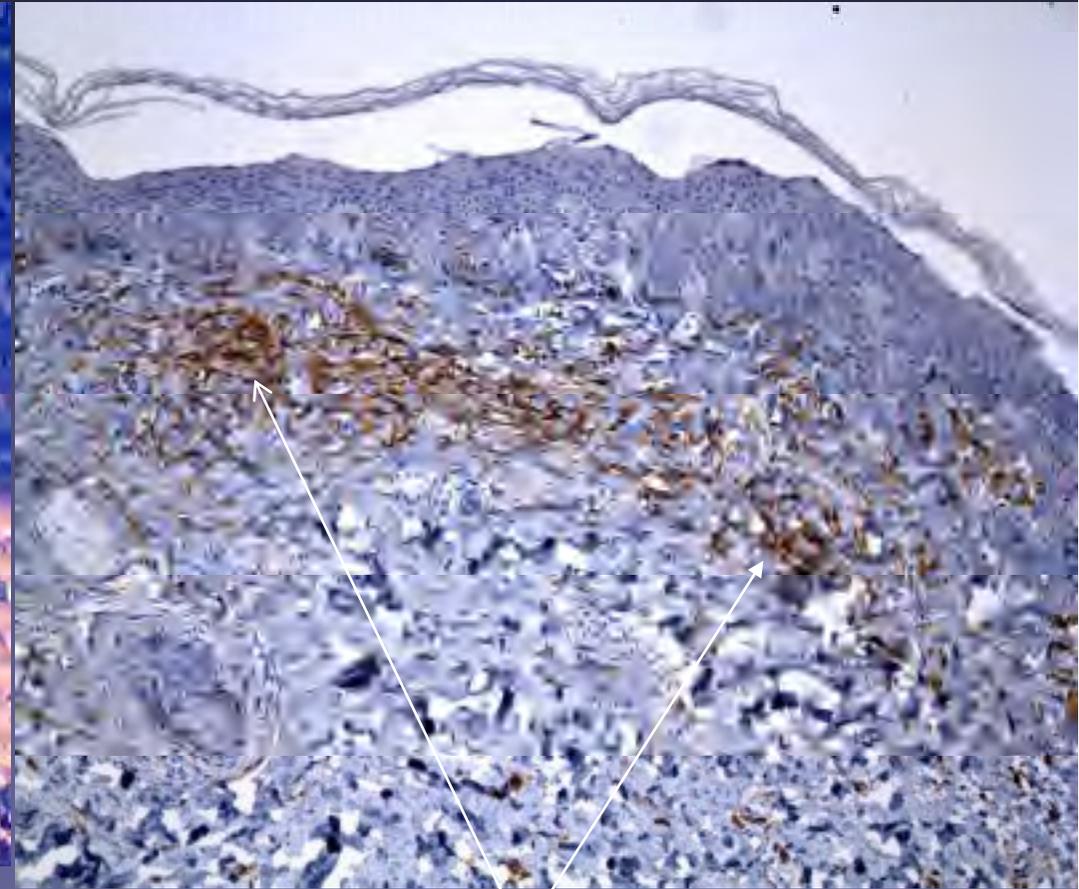


Histologie cutanée standard d 'UP en H&S

# Histochimie et immunohistochimie d'UP



Bleu de Toluidine



CD117 (c-kit)

# Manifestations extra-cutanées

## -Libération de médiateurs

Instabilité vasculaire (syncope, choc par anaphylaxie),  
bronchoconstriction,

Neurologiques (céphalée, perte de mémoire), Psychiatriques  
(anxiété , irritabilité...)

## -Infiltration d'organes

## -Les deux

# Manifestations osseuses

---

	N	Ostéoporose	Condensation	Mixte	Douleur osseuse
Travis 1988	58	28 %	19 %	10 %	
Grardel SFR 1992	32	85 %	15 %		
Barete 2010*	75	31 %	8 %	4 %	40 %

---

Intérêt d'une ostéodensitométrie systématique+++

\* Ann Rheum Diseases révision

## Tassement/Ostéoporose



## Ostéosclérose axiale



# Manifestations digestives

- Crampes abdominales avec hypersécrétion d'acide gastrique liée à une hyperhistaminémie
- Diarrhée intermittente (infiltrat mastocytaire possible)
- Ulcère
- Nausée/vomissements
- Hépatomégalie possible avec cholestase
  - Spécifique
  - Hémopathie associée

## Gastrointestinal Involvement and Manifestations in Systemic Mastocytosis

*Harry Sokol, MD, PhD,\* Sophie Georjin-Lavialle, MD,<sup>†</sup> Catherine Grandpeix-Guyodo, MD,<sup>‡</sup>  
Danielle Canioni, MD,<sup>‡</sup> Stéphane Barete, MD,<sup>†</sup> Patrice Dubreuil, PhD,<sup>§</sup> Olivier Lortholary, MD, PhD,<sup>¶</sup>  
Laurent Beaugerie, MD, PhD,\* and Olivier Hermine, MD, PhD<sup>†</sup> *Inflamm Bowel Dis* 2010*

# Manifestations hématologiques

- Splénomégalie
- Adénopathies périphériques et profondes plus rares, présentes si forme agressive
- Éosinophilie associée+++
  - 20% pour **Miranda RN et al Human Pathol 1994** (frottis moelle et sang)
  - Rare détection du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRalpha
- Hémopathies associées+++

## Case-Control Cohort Study of Patients' Perceptions of Disability in Mastocytosis

Olivier Hermine<sup>1,2,3\*</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Phillip S. Leventhal<sup>4</sup>, Adeline Catteau<sup>4</sup>, Frédérique Soppelsa<sup>4</sup>, Cédric Baude<sup>2</sup>, Annick Cohen-Akenine<sup>2</sup>, Fabienne Palmérini<sup>3,4,6</sup>, Katia Hanssens<sup>3,4,6</sup>, Ying Yang<sup>4</sup>, Hagay Sobol<sup>6</sup>, Sylvie Fraytag<sup>5</sup>, David Ghez<sup>1,2</sup>, Felipe Suarez<sup>2</sup>, Stéphane Barete<sup>1,7</sup>, Philippe Casassus<sup>3,8</sup>, Beatrice Sans<sup>9</sup>, Michel Arock<sup>10</sup>, Jean Pierre Kinet<sup>3</sup>, Patrice Dubreuil<sup>3,4,6</sup>, Alain Moussy<sup>3</sup>

# Autres symptômes handicapant de la mastocytose

Table 3. Disability by symptom: patients vs. controls.

Symptom	Rank <sup>a</sup>	Controls		Patients		P-value <sup>b</sup>			
		n	Any disability <sup>c</sup>	Severe or intolerable disability <sup>d</sup>	n	Any disability <sup>c</sup>	Severe or intolerable disability <sup>d</sup>	Any disability <sup>c</sup>	Severe or intolerable disability <sup>d</sup>
Psychological impact	1	90	9 (10%)	1 (1%)	363	261 (72%)	120 (33%)	<0.0001	<0.0001
Asthenia	2	90	34 (38%)	3 (3%)	362	296 (82%)	102 (28%)	<0.0001	<0.0001
Pruritus	3	90	25 (28%)	3 (3%)	363	299 (82%)	82 (23%)	<0.0001	<0.0001
Food allergy/intolerance	4	90	9 (10%)	0 (0%)	363	222 (61%)	97 (27%)	<0.0001	<0.0001
Erythematous crisis	5	90	17 (19%)	1 (1%)	363	293 (81%)	69 (19%)	<0.0001	<0.0001
Muscle and joint pain, cramps	6	90	36 (40%)	3 (3%)	363	276 (76%)	71 (20%)	<0.0001	0.0002
Pollakiuria	7	90	58 (64%)	6 (7%)	362	263 (73%)	64 (18%)	0.12	0.0098
Drug allergy	8	90	16 (18%)	0 (0%)	363	205 (56%)	70 (19%)	<0.0001	<0.0001
Aerophagia/eructation	9	90	43 (48%)	1 (1%)	363	229 (63%)	62 (17%)	0.0080	<0.0001
Dyspnea/bronchoreactivity	10	90	15 (17%)	3 (3%)	362	154 (43%)	94 (26%)	<0.0001	<0.0001

# Diagnostic des mastocytoses de l'adulte?

- Facile lors d'une atteinte caractéristique cutanée
- Biopsie cutanée avec colorations appropriées
- Difficile en l'absence de signes cutanés
- Caractère systémique?
  - En dehors d'organomégalie et d'AEG: peu de signes
  - Médiateurs mastocytaires : Taux de Tryptase+++  
sérique >20ng/ml
  - Histologie : Biopsie médullaire+++, digestive, hépatique...
  - Atteinte osseuse: radiographies rachis et os longs et DMO

# Critères diagnostiques des MS reconnues par l' OMS

Valent et al. Leuk Res 2001; 25: 603-25

## Critères majeurs

Infiltrat dense multifocal de mastocytes (>15 mastocytes agrégés) sur BOM et/ou sur autres organes atteints.

## Critères mineurs

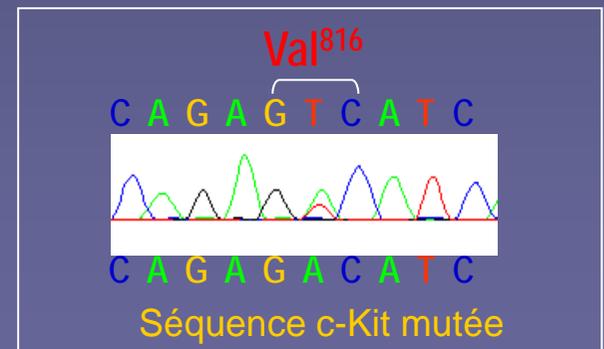
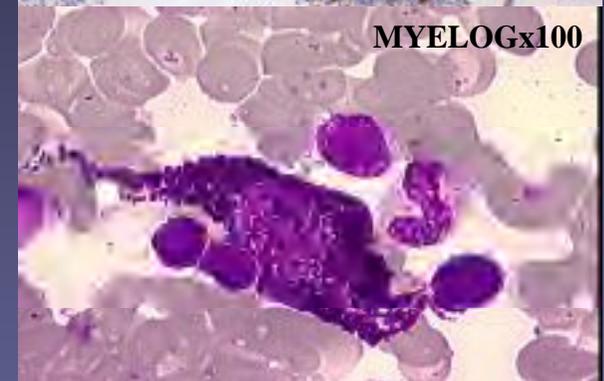
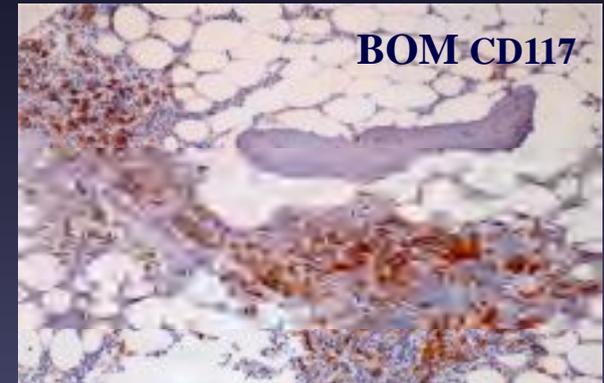
a. plus de 25% de cellules fusiformes dans BOM ou dans organes extra-cutanés atteints ou plus de 25% de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur myélogramme.

b. mutation du codon 816 du c-kit dans la moelle ou les autres organes extra-cutanés analysés

c. Détection de mastocytes Kit<sup>+</sup> 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.*



# Classification OMS 2001

- **IA Mastocytose indolente**
- **IB Mastocytose smoldering** (masse tumoral élevée: B-findings)
  
- **II Mastocytose associée à une hémopathie**
  - A Syndrome myéloprolifératif
  - B Syndrome myélodysplasique
  
- **III Mastocytose agressive (C-findings)**
  
- **IV Leucémie à mastocytes**
- **V Sarcome à mastocytes**

Pour OMS: Agressive si Critère C

## critères B

### Infiltration mastocytaire sans dysfonction organique

- **Importante infiltration mastocytaire** : infiltration > 30% sur la BOM et taux de Tryptase sérique >200ng/ml
- **Dysmyélopoïèse** : hypercellularité médullaire. Discrets signes de myélodysplasie ou de myéloprolifération, mais NFS normale ou discrètement altérée sans aggravation progressive
- **Organomégalie** : hépatomégalie sans ascite ou autre signe d'altération des fonctions hépatiques et/ou Adénopathies palpables ou à l'échographie ou au scanner et/ou Splénomégalie sans hypersplénisme

## critères C

### Dysfonction organique avec traduction clinico-biologique

- **Atteinte médullaire** avec PNN<1000/mm<sup>3</sup> et/ou Hb<10g/dl et/ou Pq<100000/mm<sup>3</sup>
- **Atteinte hépatique** : hépatomégalie palpable avec ascite, perturbation du bilan hépatique et/ou hypertension portale
- **Atteinte splénique** : splénomégalie palpable avec hypersplénisme
- **Atteinte digestive** : syndrome de malabsorption avec hypoalbuminémie et perte de poids
- **Atteinte osseuse** : ostéolyse et/ou ostéoporose sévère avec fractures pathologiques

## Défaillance d'organe

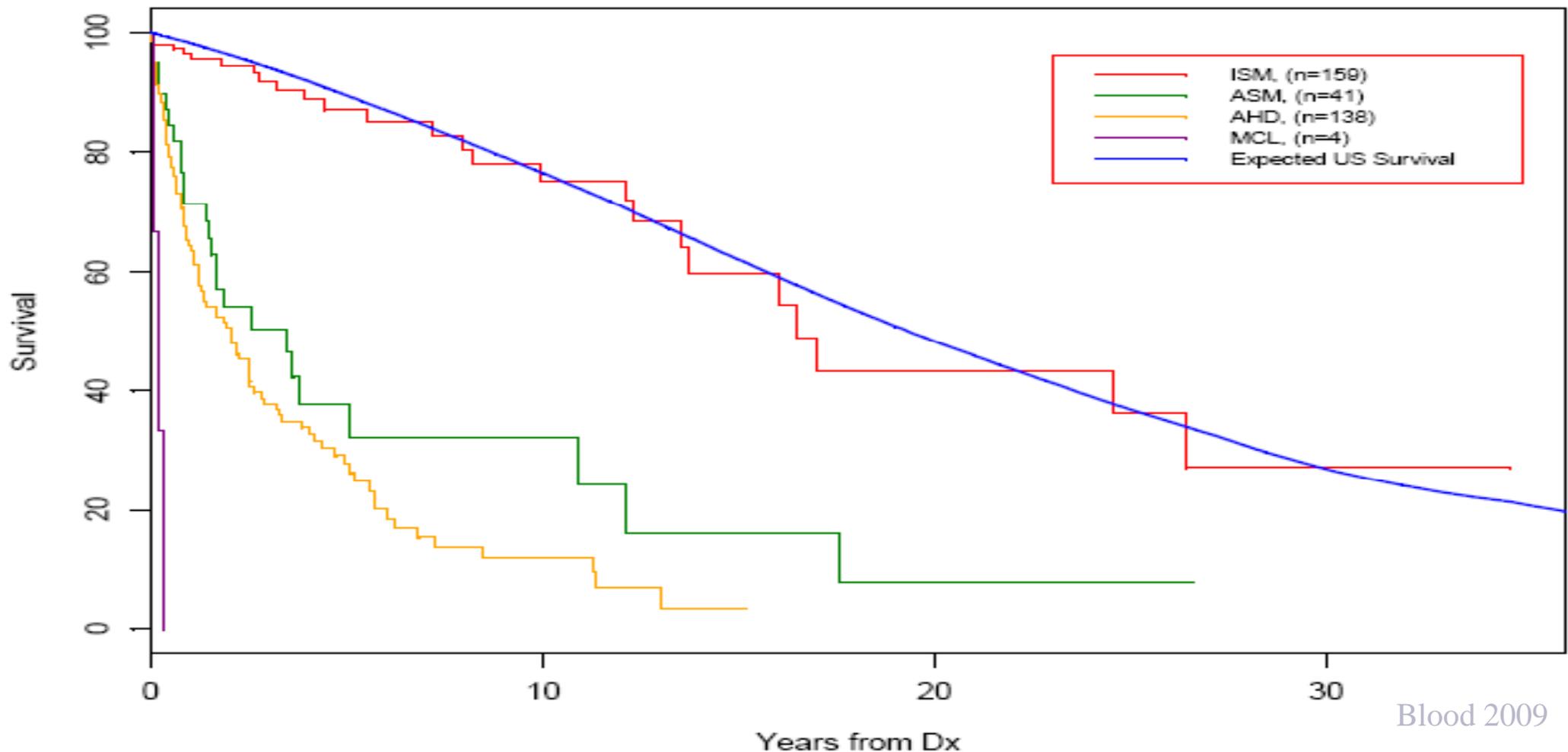
Pancytopenie sévère et progressive : PNN<500/mm<sup>3</sup> avec des infections récurrentes. Anémie et Nécessité de transfusions. Pq<20000/mm<sup>3</sup> avec hémorragie  
Altération progressive des fonctions hépatiques, avec insuffisance hépatocellulaire jusqu'au coma

# Pronostic

## Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors

Ken-Hong Lim, Ayalew Tefferi, Terra L. Lasho, Christy Finke, Mrinal Patnaik, Joseph H. Butterfield, Rebecca F. McClure, Chin-Yang Li and Animesh Pardanani

Figure 1b: The observed Kaplan-Meier survival for systemic mastocytosis patients classified by disease type ISM (red), ASM (green), AHNMD (yellow) and MCL (purple) compared with the expected age and gender matched US Population's survival (blue) for the entire cohort.



# Traitements

- Pas de traitement curatif reconnu
- Éviction des facteurs dégranulants
- Prévention des accidents anaphylactoides aux produits iodés et aux anesthésiques...
- Traitements symptomatiques au cas par cas et selon l'âge
- Prendre en compte la QDV<sub>+++</sub>

# Traitements symptomatiques

- Les anti-histaminiques anti-H1 (desloratadine, lévocétirizine ...) et anti-H2 (ranitidine, cimétidine)
- Le chromoglycate de sodium oral (Intercron®)
- Anti-leucotriènes (Montélukast-Singulair®)
- Corticoïdes à délitement entéral (Budesonide : Entocort® ou Rafton®)

Current concepts and treatment advances in systemic mastocytosis

S. Georjin-Lavialle<sup>a</sup>, S. Barete<sup>b</sup>, F. Suarez<sup>a</sup>, Y. Lepelletier<sup>a</sup>,  
C. Bodemer<sup>c</sup>, P. Dubreuil<sup>d</sup>, O. Lortholary<sup>e</sup>, O. Hermine<sup>a,\*</sup>

Rev Med Interne. 2008 Apr 9.

# Traitements dermatologiques

- **PUVAthérapie**
  - **Traitement classique**
  - **Limitation des symptômes: prurit++**
  - **Réduction des lésions D'UP peu fréquentes**
  - **Diminution quantitative des mastocytes**
  - **Bronzage masquant les lésions**

# Traitements osseux

- **Protecteurs osseux**

- Supplément vitamine D et calcium en cas d'ostéopénie

- Intérêt des biphosphonates en cas d'ostéoporose+++

# Traitements cytoréducteurs

- **Interféron alpha 2b** **Casassus et al. Br J Haematol 2002; 119 : 1090-1097**
  - Formes hématologiques, Choc anaphylactoïdes répétés
  - Étude Phase II prospective :
    - Efficacités sur clinique et % infiltration mastocytaire (BM)
      - 0% RC
      - 65% RP +RM [infiltration médullaire idem mais réduction marqueurs (p<0.05)]
  - Effet suspensif anti-dégranulant (effet précoce sur les flushs)
- **Cladribine (2cd-a)** **Tefferi A et al. NEJM 2001; 244 : 307-30**  
**Lim KH et al. Am J Hematol 2009; 84 :790-794**
  - Formes hématologiques en échec interféron, formes indolentes et peut être forme cutanée tumorale

# Évolution sous traitement par 2-cda



- Réponse globale sur n= 22: 53% Lim KH et al. Am J Hematol 2009; 84 :790-794
- Amélioration de l'état général, Prise de poids
- Diminution des chocs anaphylactoides
- Amélioration de l'état cutané (30-50%) (données CEREMAST)
- Diminution des signes digestifs et respiratoires
- Amélioration des signes hépatiques (Ascite, Cytolyse)
- Diminution de la tryptase
- Peu d'effet sur l'infiltration hépatosplénique et médullaire

# Traitements moléculaires ciblés

- **Inhibiteur d'abl-bcr et c-kit**
  - Mésilate d' imatinib (Glivec®) utilisé dans la LMC (AMM 2001)
- **In vitro avec imatinib: Zermati et al. Oncogene 2003; 22 : 660-4**
  - Pas d'effet inhibiteur des mastocytes avec c-kit muté en 816
- **Etude ouverte de 10 patients: Pardanani A et al. Lancet 2003; 362 : 535-537**
  - Traitement per os de 100 à 400 mg/j pdt 3 mois
  - 5/10 (50%) réponse au Glivec® dont 2 RC
  - Les patients non répondeurs : mutés en D816V
  - Intérêt du génotypage des patients pour proposer ce traitement en l'absence de c-kit muté en D816V

# Perspectives

- **Inhibiteurs du c-kit et autres inhibiteurs multi-kinases chez les patients mutés en D816V**
  - dasatinib
  - nilotinib, l'AP23464 et l'AP23848
  - PKC412
  - sunitinib
  - Masitinib (Phase 3, France, Europe, USA)
- **Autres inhibiteurs des voies de signalisation de c-kit**
  - Voie AKT/mTOR par la rapamycine
  - Voie des STAT 3-STAT 5: EXEL-0862
  - NF-kappa-B par le 17-AAG
  - Thalidomide

# Conclusion

- L'étude des Mastocytoses a permis une meilleure connaissance du mastocyte, cellule d'avenir qui interviendrait dans beaucoup de processus pathologiques...
- L'avenir thérapeutique des **inhibiteurs de tyrosines kinases** est ouvert pour les patients adultes atteints de mastocytoses avec handicap. Bénéfice/risque et toxicité à court et long terme à évaluer.
- Constitution et suivi de cohorte en cours et à poursuivre (centres de référence Necker et Tenon)

# Remerciements



**CNRS UMR 8147**

**Pr Olivier HERMINE**

**Dr Sophie Georgin-Lavialle**

**Dr Frédéric Feger**

**Michel dy**



**INSERM UMR 891**

**Patrice Dubreuil**

**Fabienne palmérini**

AFIRMM <http://www.afirmm.com>

## Cliniciens:

**Pr Camille Francès**

**Dr Felipe Suarez**

**Dr Gandhi Damaj**

**Dr Christian de Gennes**

**Dr Catherine Grandpeix**

**Pr Christine Bodemer**

**Pr Olivier Lortholary**



# Traitement des mastocytoses systémiques

Current concepts and treatment advances in systemic mastocytosis

S. Georgin-Lavialle<sup>a</sup>, S. Barete<sup>b</sup>, F. Suarez<sup>a</sup>, Y. Lepelletier<sup>c</sup>,  
C. Bodemer<sup>c</sup>, P. Dubreuil<sup>d</sup>, O. Lortholary<sup>e</sup>, O. Hermine<sup>a,d</sup>

Rev Med Interne. 2008 Apr 9.

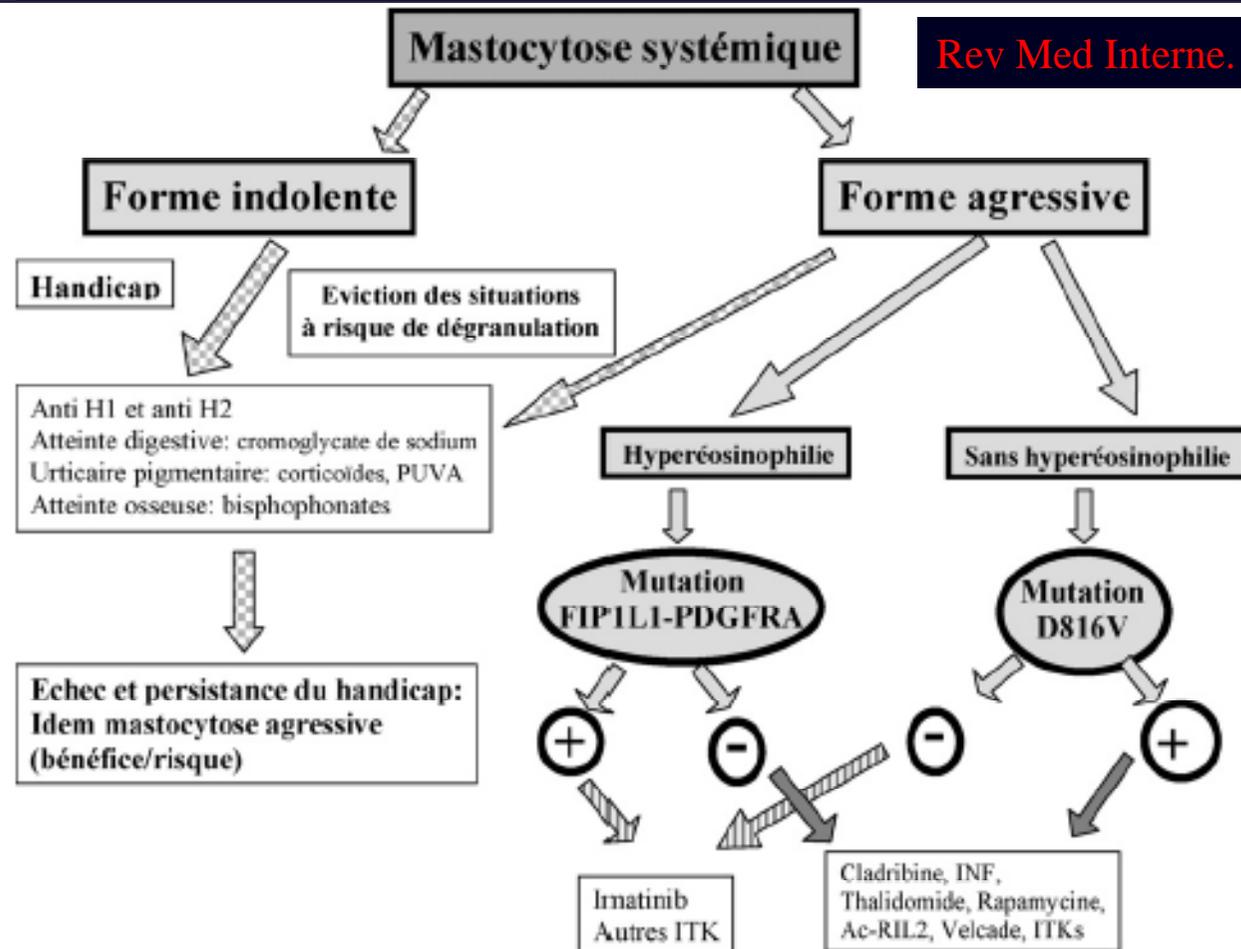


Fig. 2. Traitement proposé selon le type d'atteintes. D'après Tefferi et al. [51,59].

Mastocytose indolente : mastocytose systémique sans arguments en faveur d'une mastocytose systémique grave et âge de survenue supérieur à deux ans.

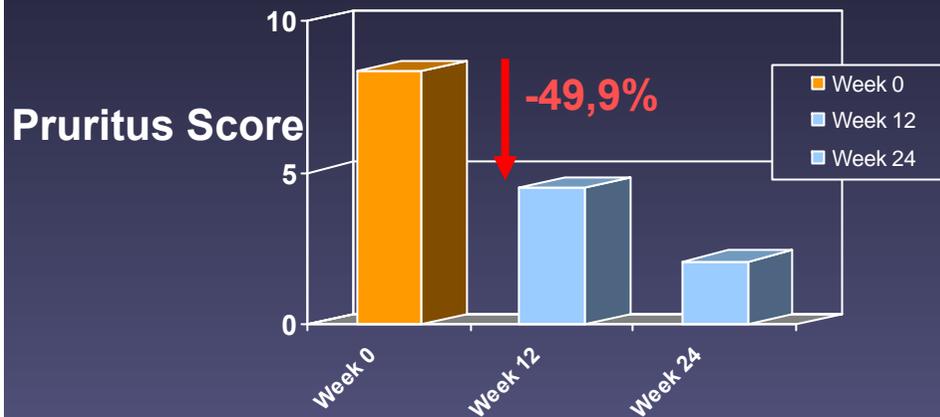
Mastocytose agressive : mastocytose systémique avec signes témoignant d'une défaillance d'organe secondaire à l'infiltration mastocytaire (signes C : insuffisance médullaire ; insuffisance hépatique avec ascite ; splénomégalie avec hypersplénisme ; ostéolyses et fractures pathologiques ; atteinte du tractus digestif avec malabsorption et amaigrissement). ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; INF : interféron ; RIL : récepteur interleukine.

# Etude AB1010 (masitinib), ouverte pour le traitement des mastocytoses avec handicap sans mutation de c-kit

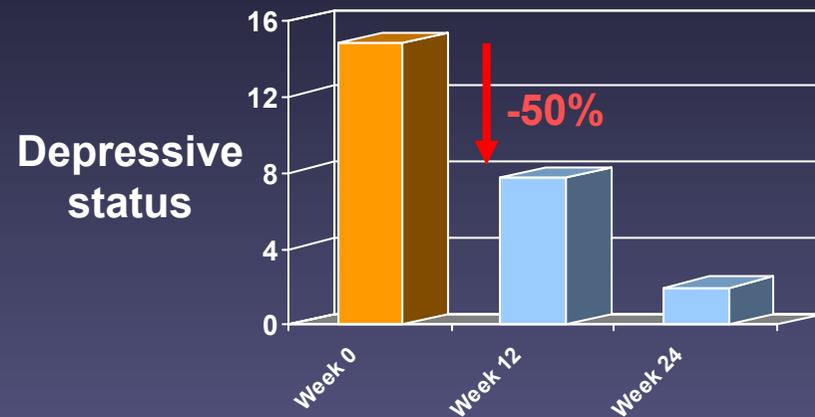
	Initial dose	
	3 mg/kg/day (n=12)	6 mg/kg/day (n=11)
Age, mean (range)	41 (22-59)	48 (28-76)
Weight, mean (range) kg	67 (45-86)	66 (49-82)
Female, Nb (%)	7 (58%)	9 (82%)
<b>Symptoms (n= patients with handicap)</b>		
Pruritus (n=15)	6.7 ± 2.5	7.8 ± 3.0
Flushes (n=19)	2.2 ± 1.6	2.1 ± 2.6
Hamilton score (n=14)	12.4 ± 3.9	10.0 ± 7.5
Diarrhea (n=10)	2.8 ± 2.5	3.2 ± 3.3
Mictions (n=10)	8.1 ± 4.5	7.9 ± 4.8
AFIRMM score	182.2 ± 86.2	143.6 ± 80.2

# AB1010 démontre une efficacité sur le handicap associé à la mastocytose : 60% de patients répondeurs à 3 mois

patients with pruritus score  $\geq 6$  (n=14)



patients with Hamilton score  $\geq 10$  (n=13)



patients with at least 1 flush/day (n=16)

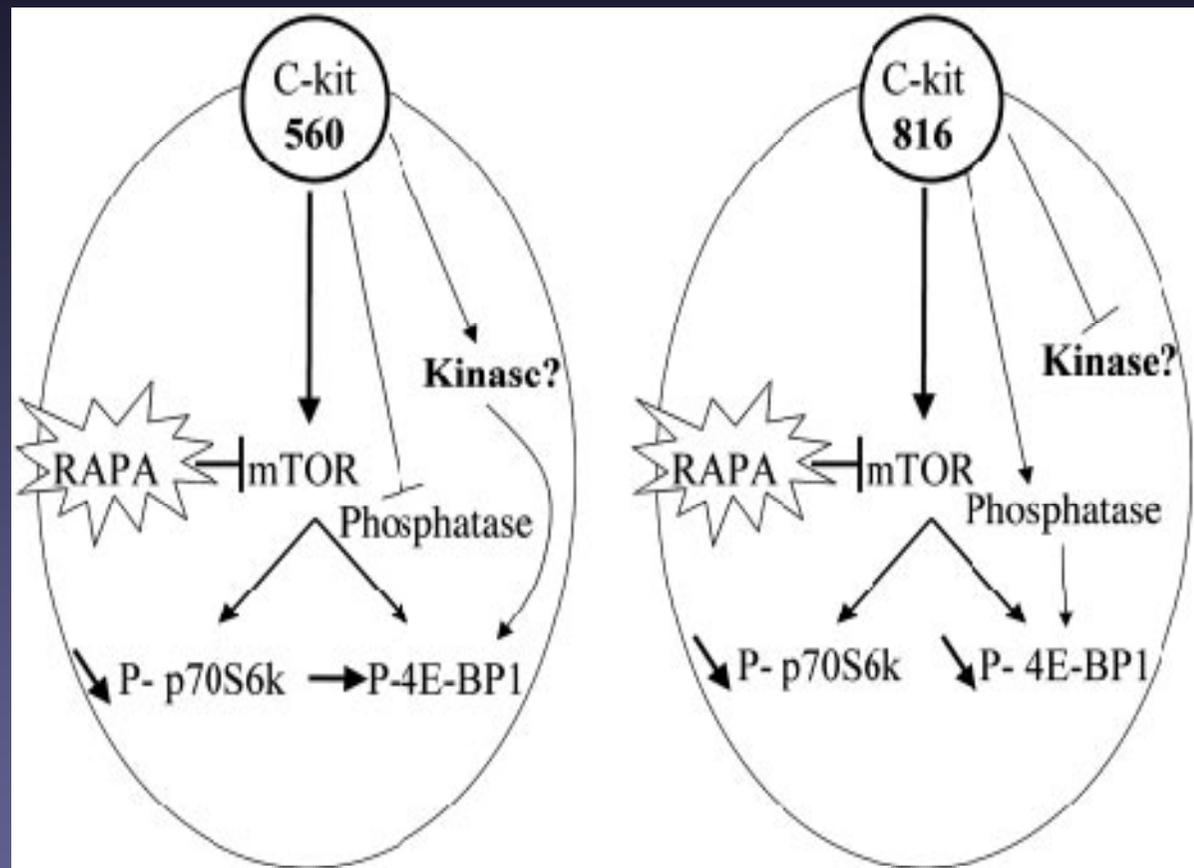
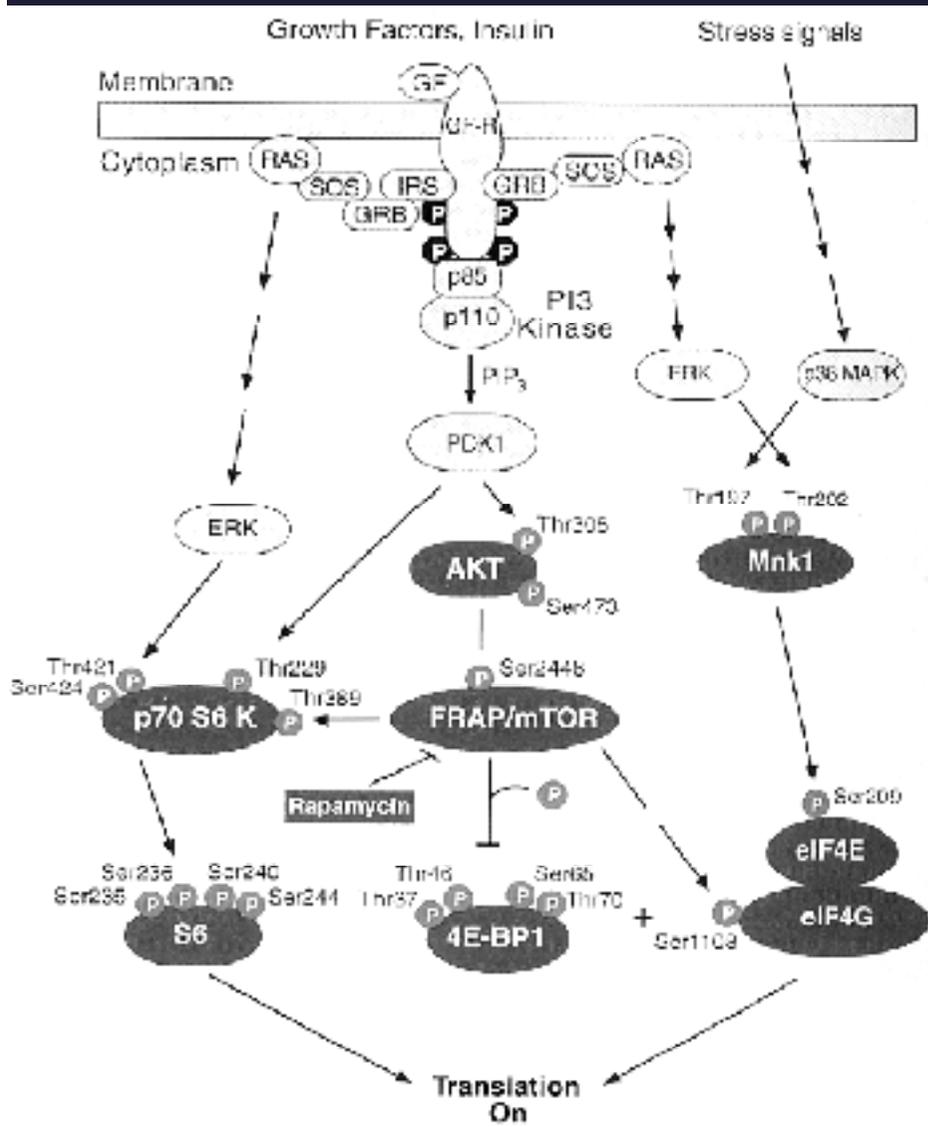


patients with pollakiuria: miction  $\geq 8$ /Jour (n=7)



Tendance à une meilleur réponse avec une dose de 6 mg/kg/j

# Voie de signalisation PI-3k/Akt/mTOR : inhibition de kit muté par la rapamycine



Gabillot-Carre M et al. Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):1065-72. Epub 2006 Apr 4

# Association thérapeutique: pour le futur...

	PKC412	AMN107	Imatinib	2CdA	IFN- $\alpha$
PKC412		+	+	+	-
AMN107	±		+	+	-
Imatinib	nt	±		nt	nt
2CdA	±	±	nt		nt
IFN- $\alpha$	-	-	nt	nt	

Gleixner et al. Blood, 107:759 (2006)

# Protocoles en cours

- **Protocoles thérapeutiques finalisés à Tenon en 2007: ITK (masitinib)**
  - **AB1010 pour MS et MC avec handicap qq soit le statut c-kit : phase III multicentrique européenne (Février 2009)**
- **Centre de référence maladies rares sur les mastocytoses (CEREMAST) à Necker en 2007 (Pr O. Hermine) et Tenon (Pr C. Francès)**