

2016-2017

# THÈSE

pour le

## DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Médecine Interne

### **Pronostic des mastocytoses systémiques indolentes**

### **Suivi longitudinal de 36 patients dans le service de Médecine interne du CHU d'Angers**

**LOZAC'H Pierre**

Né le 12/06/1988 à Concarneau (29)

Sous la direction de M. le Docteur LAVIGNE Christian

#### Membres du jury

Monsieur le Professeur LEGRAND Erick	Président
Monsieur le Docteur LAVIGNE Christian	Directeur
Madame la Professeure ROUSSELET Marie-Christine	Membre
Madame la Docteure BEAUVILLAIN Céline	Membre
Madame la Docteure DROUET Martine	Membre

Soutenue publiquement le :  
08 novembre 2017



UFR SANTÉ



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Pierre LOZAC'H  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant 08/10/2017

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

---

**Directeur de l'UFR** : Pr Nicolas LEROLLE

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric LAGARCE

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric ANNWEILER

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine

GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

ZAHAR Jean-Ralph  
ZANDECKI Marc

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Hématologie ; transfusion

Médecine  
Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

RIOU Jérémie  
ROGER Emilie  
SCHINKOWITZ Andréas  
SIMARD Gilles  
TANGUY-SCHMIDT Aline  
TRICAUD Anne  
TURCANT Alain

Biostatistique  
Pharmacotechnie  
Pharmacognosie  
Biochimie et biologie moléculaire  
Hématologie ; transfusion  
Biologie cellulaire  
Pharmacologie

Pharmacie  
Pharmacie  
Pharmacie  
Médecine  
Médecine  
Pharmacie  
Médecine

#### AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane  
AUTRET Erwan  
BRUNOIS-DEBU Isabelle  
CAVAILLON Pascal  
CHIKH Yamina  
FISBACH Martine  
LAFFILHE Jean-Louis  
LETERTRE Elisabeth  
O'SULLIVAN Kayleigh

Informatique  
Anglais  
Anglais  
Pharmacie Industrielle  
Économie-Gestion  
Anglais  
Officine  
Coordination ingénierie de formation  
Anglais

Médecine  
Médecine  
Pharmacie  
Pharmacie  
Médecine  
Médecine  
Pharmacie  
Médecine  
Médecine

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Erick Legrand qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Mesdames la Professeure Marie-Christine Rousselet, la Docteure Céline Beauvillain et la Docteure Martine Drouet, je vous remercie d'avoir accepté d'être membres de mon jury.

A Monsieur le Docteur Christian Lavigne, je vous remercie d'avoir dirigé ce travail, de m'avoir guidé et tant appris depuis le début de mon internat.

Au Dr Geoffrey Urbanski, Geoffrey tout court, je te remercie d'avoir été le vieil interne puis le chef, l'ami, qui m'a toujours poussé vers le haut et m'a beaucoup appris.

Aux Docteurs Anne-Bérangère Beucher et Alaa Ghali pour votre formation dans le service de Médecine interne et Maladies Vasculaires du CHU d'Angers.

Aux équipes paramédicales et aux secrétaires du service de Médecine interne et Maladies Vasculaires du CHU d'Angers pour tous ces moments passés ensemble dans le service.

A toute l'équipe des services de Gériatrie et de Rhumatologie du CH du Mans, des services des Maladies du Sang, de Néphrologie, de Réanimation médicale et de Dermatologie du CHU d'Angers, du laboratoire d'Immunologie et Allergologie du CHU d'Angers et du service de Médecine Interne du CHU de Lille, je vous remercie de m'avoir accueilli, formé et fait passer de bons moments.

A tous mes co-internes parce que l'internat de Médecine Interne n'est pas si long et finalement très sympa grâce à vous.

A Charlotte et Matthieu et la découverte de l'internat (du Mans...),

A Aurélie et son (sacré) caractère,

A Rafaël, Cédric, Damien et Sarah et cette première immersion dans le milieu de la Médecine Interne,

A Aline, Jojo, Benoît et Jérôme et toutes ces soirées ensemble,

A Emilie, Martin et Marie et ces \*\*\*\*\* d'astreintes,

A Jojo (encore !), Lucie, Aurélien, Adrien, Pierre, Maxime, Charlotte, Marina et la tranquillité de la réanimation,

A Tanguy, Kévin, Marlène et Marion et ce come-back en Médecine interne,

A Kéké, Xavier et Caroline et la prescription d'émollients...,

A Samuel et Yacine et la découverte de l'univers du laboratoire d'Immunologie,

A Céline, Charles, Brice, Zoé, Benjamin, Zélie, Victor, Fred, Farah, Louis et la découverte de Lille (enfin surtout du 4<sup>e</sup> étage aille est de l'Hôpital Huriez).

A toutes ces autres rencontres faites durant l'internat : le golden boat, les berlinois, ptit Guigui et Amélie, Popo et Paul, Greg...

A mes amis de plus longue date : les frères du sud, ptit Filou, ptit Féc, Flo, Anne cha, Quentin, Marine.

A mes parents, Karine, Julien, je vous remercie d'être toujours présents.

A tout le reste de la famille.

A tous, je dédie cette thèse



## Liste des abréviations

ASM	Mastocytose systémique agressive (Aggressive systemic mastocytosis)
ISM	Mastocytose systémique indolente (Indolent systemic mastocytosis)
MCL	Leucémie à mastocytes (Mast cell leukemia)
MS	Mastocytose systémique
SAM	Signes d'activation mastocytaire
SM-AHNMD	Mastocytose systémique associée à une autre hémopathie (Systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non mast-cell lineage disease)
SSM	Mastocytose systémique borderline (Smouldering systemic mastocytosis)

# **Plan**

## **INTRODUCTION**

- 1. Mastocytose : définition, classification**
- 2. Mastocytose systémique indolente et signes d'activation mastocytaire**
- 3. Mastocytose systémique indolente et anaphylaxie**
- 4. Mastocytose systémique indolente et manifestations osseuses**
- 5. Objectifs**

## **PATIENTS ET METHODES**

- 1. Population**
- 2. Données recueillies**
- 3. Paramètres d'évaluation**
- 4. Tests statistiques**

## **RÉSULTATS**

- 1. Caractéristiques à l'inclusion**
  - 1.1. Données démographiques et type de mastocytose
  - 1.2. Signes d'activation mastocytaire et anaphylaxie
  - 1.3. Manifestations osseuses
  - 1.4. Données biologiques
- 2. Suivi de la cohorte**
  - 2.1. Données générales
  - 2.2. Evolution des signes d'activation mastocytaire
  - 2.3. Evolution des manifestations anaphylactiques
  - 2.4. Evolution de l'atteinte osseuse
  - 2.5. Données biologiques
  - 2.6. Comparaison entre les patients présentant des SAM et les autres

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **LISTE DES FIGURES**

## **LISTE DES TABLEAUX**

## **TABLE DES MATIERES**

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La mastocytose systémique indolente a un impact sur la qualité de vie en raison de nombreux signes liés à l'activation mastocytaire mais aussi en raison de chocs anaphylactiques et de manifestations osseuses. Nous avons voulu décrire l'évolution de ces différentes manifestations.

**Sujets et Méthodes :** Tous les patients présentant une mastocytose systémique indolente selon les critères de Valent étaient inclus. Les données étaient recueillies au diagnostic puis lors de chaque évaluation.

**Résultats :** Trente-six patients dont 23 hommes (63,9%) d'âge médian de 45,5 [35-56] ont été inclus avec un suivi médian de 4 ans [3-7]. Vingt-deux (61,1%) patients présentaient des signes d'activation mastocytaire (SAM) qui étaient des flushes pour 16, une diarrhée pour 12, un prurit pour 9 et des nausées ou vomissements pour 6. Treize de ces 22 patients (59,1%) pouvaient arrêter le traitement symptomatique ou étaient considérés comme asymptomatiques. Douze des 14 patients indemnes de SAM au diagnostic restaient asymptomatiques au cours du suivi. Ces SAM se sont aggravés et ont nécessité un traitement cytoréducteur chez 3 (8,3%) patients. Aucun paramètre clinique ou biologique n'était associé à l'évolution favorable des SAM. Les patients présentant des SAM étaient plus jeunes (41 ans contre 56,5 ans,  $p=0,004$ ), leur tryptase sérique au diagnostic est plus élevée (36,5 contre 22,5,  $p=0,003$ ) et ils présentent moins de chocs anaphylactiques (41,7% contre 83,3%,  $p=0,009$ ) que ceux qui n'en présentent pas. Vingt-deux (61,1%) patients présentaient une atteinte osseuse, ostéoporotique pour 7 (19,4%). 4 patients ont présenté une fracture au cours du suivi dont 2 étaient ostéopéniques initialement. Aucune progression vers une mastocytose agressive n'a été observée.

**Conclusion :** L'évolution des SAM est favorable dans la majorité des cas mais peut s'aggraver et nécessiter un traitement cytoréducteur chez quelques patients. Il existe un risque fracturaire au cours des mastocytoses systémiques indolentes, y compris si l'évaluation initiale montre une ostéopénie.

## ABSTRACT

**Introduction:** Indolent systemic mastocytosis has an impact on the quality of life due to the release of mast cell-derived mediators, anaphylaxis and bone complications. We aimed to describe the incidence of these manifestations.

**Patients and Method:** All patients were diagnosed with indolent systemic mastocytosis according to Valent criteria. Data were collected retrospectively at diagnosis and at each visit.

**Results:** Thirty-six patients (23 men, 63.9%) were included with a median age at diagnosis of 45.5 years [35-56]. The median follow-up was 4 years [3-7]. Twenty-two (61.1%) suffered from mast cell activation symptoms (MCAS) including flushing (16 patients), diarrhea (12), pruritus (9) and nausea or vomiting (6). Amongst these 22 patients, 13 patients (59.1%) discontinued their symptomatic treatment or became asymptomatic during the follow-up. For 3 patients (8.3%), MCAS worsened and a cytoreductive therapy was needed. Two patients shifted from no MCAS at the diagnosis into symptomatic patients. No clinical or biological characteristic, including serum tryptase variation, was associated with the occurrence of MCAS. Patients with MCAS were younger (41 vs 56.5 years-old,  $p=0.004$ ), their tryptase level at the diagnosis was higher (36.5 vs 22.5  $\mu\text{g/L}$ ,  $p=0.003$ ) and anaphylaxis was less common (41.7% vs 83.3%,  $p=0.009$ ) compared to patients with no MCAS. Twenty-two patients (61.1%) had bone complications, including osteoporosis for 7 patients. Four patients had bone fractures during the follow-up and 2 of them had osteopenia at diagnosis. No patient had disease progression.

**Conclusion:** The development of MCAS cannot be foreseen by specific clinical or biological features but is associated with a good outcome. Usually, only few patients need cytoreductive therapy. Patients with indolent systemic mastocytosis are at risk of osteoporotic fracture, even if initial bone evaluation shows osteopenia.

# INTRODUCTION

## 1. Mastocytose : définition, classification

La mastocytose est une pathologie définie par la prolifération et l'accumulation de mastocytes dans un ou plusieurs organes [1]. Cette prolifération est d'origine clonale avec la mise en évidence chez la majorité des patients d'une mutation du gène *KIT* [2]. Celle-ci conduit à une activation constitutive du c-kit, récepteur du Stem Cell Factor, déclenchant la différenciation, la migration et l'accumulation des mastocytes dans différents tissus.

On distingue la mastocytose cutanée de la mastocytose systémique (MS) où un infiltrat de mastocytes est mis en évidence dans au moins un tissu extra-cutané. Les critères diagnostiques de la mastocytose systémique (MS) sont notés dans le tableau I [3]. Les manifestations cliniques de la MS sont en lien soit avec la défaillance d'organe secondaire à leur envahissement par des mastocytes, soit à la dégranulation de médiateurs mastocytaires.

**Tableau I** : critères diagnostiques de la mastocytose systémique. Le diagnostic de MS est retenu si présence d'1 critère majeur et 1 critère mineur ou de 3 critères mineurs

Critères diagnostiques de mastocytose systémique	
Critère majeur	Infiltrat dense multifocal de mastocytes dans la moelle osseuse ou dans un autre organe extra-cutané, avec plus de 15 mastocytes par agrégat
Critères mineurs	1. Morphologie anormale des mastocytes médullaires ou d'un autre organe extra-cutané 2. Mutation de <i>CKIT</i> au codon 816 3. Mastocytes médullaires exprimant le CD2 et/ou le CD25 4. Taux de tryptase sérique > 20 µg/l

On distingue 4 types de MS selon l'association ou non à une autre hémopathie clonale et la présence ou non de signes B ou C [4]. Les signes C (« critical – consider cytoreductive therapy ») sont les signes correspondant à une dysfonction d'organe liée à l'envahissement par les mastocytes. Il s'agit dans la majorité des cas de cytopénies, d'une hépatomégalie associée à de l'ascite et/ou une insuffisance hépato-cellulaire, d'une splénomégalie avec hypersplénisme, d'un syndrome de malabsorption, de fractures pathologiques. Les signes B (« borderline ») sont les signes correspondant à une prolifération importante de mastocytes sans dysfonction d'organe. La mastocytose systémique indolente (indolent systemic mastocytosis, ISM) correspond une MS non associée à une autre hémopathie clonale et sans signes B ni C. La mastocytose borderline (smouldering systemic mastocytosis, SSM) est un sous-type d'ISM où il existe au moins 2 signes B mais pas de signes C. L'association de la MS à une autre hémopathie clonale non mastocytaire constitue une autre forme de MS (systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non mast-cell lineage disease, SM-AHNMD,). La mastocytose agressive (agressive systemic mastocytosis, ASM) correspond à la présence d'au moins un signe C. La leucémie à mastocytes (mast cell leukemia, MCL) correspond à la présence de plus de 20% de mastocytes sur un frottis médullaire. En plus des mastocytoses systémiques et cutanées, on distingue les sarcomes mastocytaires et les mastocytomes extra-cutanés qui correspondent à des tumeurs localisées de mastocytes ne remplissant pas les critères de MS. La tumeur est agressive et destructrice dans le sarcome mastocytaire alors qu'elle est bénigne dans les mastocytomes. Les différents types de mastocytose sont rappelés dans le tableau II.

**Tableau II** : classification OMS 2016 de la mastocytose [4]

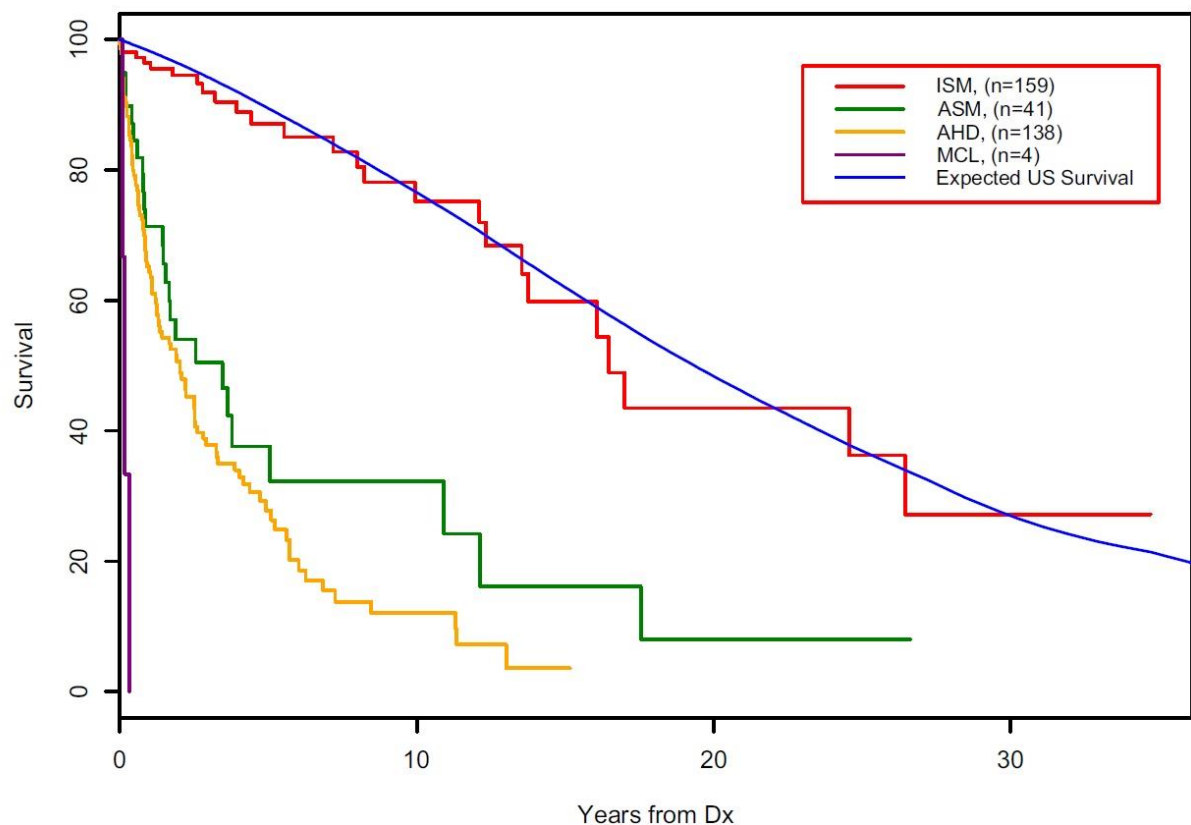
Classification de la mastocytose	Critères diagnostiques
Mastocytose cutanée <ul style="list-style-type: none"> <li>- Urticaire pigmentaire</li> <li>- Mastocytose cutanée diffuse</li> <li>- Mastocytome cutané</li> </ul>	Agrégat de plus de 15 mastocytes ou plus de 20 mastocyte par champ (40x) Absence de critère de mastocytose systémique
Mastocytose systémique (MS)  MS indolente (avec ou sans atteinte cutanée)  MS borderline ou peu active  MS agressive  MS associée à une autre hémopathie  Leucémie à mastocytes	Critères de MS  Pas de signes C** ou d'autre hémopathie  Présence de plus de 2 signes B*  Présence de signes C**  Présence d'une autre hémopathie clonale non mastocytaire  > 20% mastocytes sur frottis médullaire
Sarcome mastocytaire      Mastocytome extra-cutané	Critères de MS non remplis  Tumeur agressive de mastocytes peu différenciés    Critères de MS non remplis Tumeur bénigne de mastocytes

\*Signes B : liés à une infiltration mastocytaire sans dysfonction d'organe (> 30% mastocytes sur une histologie de moelle osseuse, tryptase > 200 µg/l, organomégalie et adénopathies non compliquées, dysmyélopoïèse sans retentissement sanguin significatif).

\*\*Signes C : liés une infiltration mastocytaire avec dysfonction d'organe (cytopénie, hypersplénisme, ascite, hypertension portale, signes de dénutrition liés à une malabsorption).

## 2. Mastocytose systémique indolente et signes d'activation mastocytaire

Contrairement aux autres formes de MS, l'ISM a un bon pronostic vital. Dans l'étude de Lim et al., la survie de l'ISM est similaire à la survie attendue de la population générale alors que la médiane de survie est de 41 mois dans l'ASM, 24 mois dans la SM-AHNMD et 2 mois dans la leucémie à mastocytes (cf figure 1) [5].



**Figure 1** : survie selon le type de mastocytose systémique comparée à des témoins appariés sur le sexe et l'âge (cohorte américaine, d'après Lim et al., [4])

La problématique au cours de l'ISM est donc l'altération de la qualité de vie en lien avec les signes secondaires à la dégranulation des médiateurs mastocytaires. Dans l'étude cas-témoins française de Hermine et al. comparant des patients présentant une mastocytose cutanée ou systémique à des témoins, 32 des 38 symptômes testés étaient plus fréquents chez les patients présentant une mastocytose [6]. Ces signes d'activation mastocytaire (SAM) sont variés et non spécifiques avec par exemple du prurit, des flushes, des bouffées de chaleur, des troubles digestifs (douleur abdominale, diarrhée, vomissements), des céphalées, des douleurs osseuses, des signes neuro-psychiatriques (anxio-dépression). Les signes retrouvés dans l'étude de Hermine et al. sont notés dans le tableau III. Il n'y avait pas de différence dans la symptomatologie selon le type de mastocytose, le statut mutationnel de KIT ou le taux de tryptase sérique. On ne connaît pas l'évolution de ces SAM au cours du temps, en l'absence d'étude longitudinale.

**Tableau III :** symptômes significativement associés à la mastocytose. D'après Hermine et al. [6]

Previously identified symptoms <sup>a</sup>	Symptoms not previously reported
Fatigue (asthenia)	Food and drug allergy/intolerance
Anaphylaxis	Muscle/joint pain and cramps
Sweating	Aerophagia/eructation
Flushing	Reduced sexual relations
Pruritus	Ocular discomfort
Erythematous crises	Tinnitus
Epigastric pain	Pseudo-occlusive syndrome
Diarrhea	Infections (bronchitis, rhinitis, and conjunctivitis)
Dyspnea/bronchoreactivity	Olfactive intolerance
Nausea/vomiting	Reduced mobility
Bone pain	Hemorrhoidal inflammation
Headache	Cough
Memory loss	Ear/nose/throat inflammation
Difficulty with social interactions	General pain
Reduced performance status	
Depression	



### 3. Mastocytose systémique indolente et anaphylaxie

L'anaphylaxie est fréquente au cours de la MS. La prévalence est évaluée dans la population danoise à 6,5 [4,7-8,6] pour 1000 patients-années en cas de MS contre 0,9 [0,8-1] dans la population générale, soit un hazard-ratio de 7,23 [5,26-9,93] [7]. La présentation de l'anaphylaxie dans la mastocytose est singulière avec l'absence de signes cutanéomuqueux d'hypersensibilité (urticaire, angio-œdème) dans la majorité des cas et une gravité importante avec des syncopes ou des chocs hémodynamiques pouvant évoluer jusqu'au décès. [8-11]. dans la cohorte espagnole de Alvarez-Twose *et al.* [10] Le facteur déclenchant de l'anaphylaxie était une piqûre d'hyménoptère dans 53% des cas. un médicament dans 23% des cas mais restait inconnu dans 35% des cas. L'anaphylaxie est plus fréquente au cours de l'ISM qu'au cours des ASM, l'importance de la prolifération mastocytaire n'a donc probablement pas de rôle dans le déclenchement de cette manifestation [12,13].

### 4. Mastocytose systémique indolente et manifestations osseuses

L'atteinte osseuse dans la MS peut être sévère avec de larges plages d'ostéolyse qui constituent alors un signe C classant la pathologie en ASM. Tous les types de MS peuvent être associés à une ostéoporose précoce. Dans l'ISM, des prévalences de 18 à 31% de l'ostéoporose ont été rapportées [14-17]. Une ostéopénie ou des lésions ostéocondensantes (nodule condensant ou ostéosclérose diffuse) sont aussi décrites. Quarante-neuf pour cent des patients avaient des anomalies soit au bilan radiographique (fractures ou lésions condensantes) soit à la densité minérale osseuse dans l'étude de Barete *et al.* [14]. Il existe une augmentation des marqueurs du remodelage osseux au cours des MS [18,19]. Un rôle des molécules sécrétées par

l'activation mastocytaire, notamment l'histamine ou l'héparine, est évoqué pour expliquer ce type d'atteinte [17,20].

## **5. Objectifs**

L'objectif principal de ce travail était de décrire l'évolution des SAM au cours du temps chez les patients présentant une ISM suivis dans le service de Médecine Interne et Maladies Vasculaires du CHU d'Angers. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le risque d'évolution vers un autre type de MS, l'évolution de l'atteinte osseuse et d'étudier les différences entre les patients présentant des SAM et les autres.

## **PATIENTS ET METHODES**

### **1. Population**

Nous avons recueilli de façon rétrospective les données de tous les patients majeurs suivis entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2015 dans le service de Médecine Interne et Maladies Vasculaires du CHU d'Angers et présentant une ISM selon les critères de Valent de 2001. Les SSM étaient donc également incluses car considérées selon ces critères comme un variant de l'ISM. Les patients majeurs sous protection et ceux refusant de participer à l'étude étaient exclus.

### **2. Données recueillies**

Les données démographiques, les critères diagnostiques et la date de début de la symptomatologie étaient recueillis lors du diagnostic. Les signes cutanés spécifiques (urticaire

pigmentaire), la présence et le type de SAM (notamment prurit, malaises, flushes, troubles digestifs), les manifestations anaphylactiques (recueillies de façon séparée des autres SAM), la présence ou non d'hépatomégalie ou splénomégalie, d'adénopathies, les événements et évaluations osseux (épisodes cliniques de fracture, données radiographiques et ostéodensitométriques), les données biologiques (tryptase sérique, hémogramme, électrophorèse des protéines sériques, transaminases et TP) et les traitements utilisés étaient recueillis au diagnostic puis lors de chaque évaluation.

### **3. Paramètres d'évaluation**

L'évolution des SAM était classée en 2 catégories : favorable et persistants. Une évolution favorable des SAM était définie par la possibilité d'arrêter le traitement symptomatique des SAM ou le fait que le patient soit considéré comme asymptomatique par le médecin référent. Les autres patients étaient classés dans le groupe « SAM persistants ». On distinguait dans ce groupe les patients ayant eu une aggravation des SAM nécessitant l'utilisation d'un traitement cytoréducteur. Les patients qui ne présentaient pas de SAM au diagnostic mais qui en ont présenté au cours du suivi ont été classés dans ces 2 groupes selon les mêmes modalités. Le groupe de patients « Absence de SAM » était défini par l'absence de SAM au diagnostic et au cours du suivi.

L'évolution vers une forme agressive de MS était définie par l'apparition d'un signe C ou d'une hémopathie clonale non mastocytaire.

Pour l'évaluation osseuse, l'ostéoporose était définie par un T-score  $\leq 2,5$  en site lombaire ou fémoral chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans ou par un Z-score  $\leq 2,5$  chez les autres patients [21,22]. Un antécédent ou la survenue de fracture d'allure ostéoporotique classait les patients dans le groupe ostéoporose fracturaire. L'ostéopénie était

définie par un T-score chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans (Z-score chez les autres) entre -1 et -2,5.

## 4. Tests statistiques

Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées sous forme de médiane avec les interquartiles (médiane [Q1-Q3]).

Les données qualitatives étaient comparées à l'aide du test exact de Fisher. Les données quantitatives étaient comparées à l'aide du test de Student. Les droites de régression linéaires ont été obtenues par méthode des moindres carrés.

# RÉSULTATS

## 1. Caractéristiques à l'inclusion

Les principales données à l'inclusion sont notées dans le tableau IV.

### 1.1. Données démographiques et type de mastocytose

Trente-six patients ont été inclus dont 23 hommes (63,9%). L'âge médian au diagnostic était de 45,5 ans [35-56] et l'âge médian de début des signes systémiques était de 40 ans [27,5-53,5].

Trente-quatre (94,4%) patients avaient une ISM et 2 (5,6%) une SSM. La MS était classée SSM en raison d'une hépatosplénomégalie pour un patient et en raison d'une tryptase > 200 µg/L associée une infiltration par plus de 30% de mastocytes sur l'histologie médullaire chez un autre patient.

La mutation D816V de KIT était présente chez 16 patients : 13 des 14 patients (92,9%) chez qui une recherche sur un tissu extra-cutané (duodénum et moelle osseuse pour un patient, moelle osseuse uniquement pour les autres patients) a été réalisée présentaient cette mutation ; 3 autres patients présentaient la mutation au niveau cutané.

Dix-neuf patients (52,8%) présentaient une urticaire pigmentaire ; il n'y avait pas d'autre atteinte cutanée spécifique (notamment télangiectasique ou papulo-nodulaire).

## **1.2. Signes d'activation mastocytaire et anaphylaxie**

Vingt-deux patients (61,1%) présentaient des SAM au diagnostic. Il s'agissait de flushes pour 16 (72,7%), de diarrhée pour 12 (54,5%), de prurit pour 9 (40,9%), de nausées ou vomissements pour 6 (27,3%), d'urticaire pour 6 (27,3%) associée à des épisodes d'angio-œdème chez un patient et de pollakiurie pour 2 (9,1%).

Dix-huit patients (50%) ont présenté un choc anaphylactique avant le diagnostic de MS.

Les facteurs déclenchants des SAM et des chocs anaphylactiques étaient classiques (cf tableau IV).

## **1.3. Manifestations osseuses**

Au premier bilan de la mastocytose systémique, 22 patients (61,1%) des patients présentaient une atteinte osseuse. Six (16,7%) patients présentaient une manifestation ostéocondensante ; tous avaient des nodules condensants radiologiques et un seul avait un T-score >2 (T-score à 2,5 chez ce patient). Sept patients (19,4%) présentaient une ostéoporose ; elle était fracturaire chez 5 patients. Douze patients (33,3%) présentaient une ostéopénie. 3 patients présentaient à la fois des nodules ostéocondensants et une ostéoporose.

#### **1.4. Données biologiques**

La tryptase sérique médiane était de 32,9 [21,5-54,3] µg/L. Elle était inférieure à 20µg/L chez 6 patients dont 4 avaient une valeur normale < 13,5µg/L.

Aucun patient ne présentait de cytopénie, de cytolyse hépatique ou de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire.

**Tableau IV** : caractéristiques des patients à l'inclusion

Patients inclus	36
Dont ISM	34 (94,4%)
Dont SSM	2 (5,6%)
Sex-ratio	23 (63,9%) hommes – 13 (36,1%) femmes
Mutation KIT D816V	16 (44,4%)
extra-cutanée	13/14 (92,9%)
cutanée	9/12 (75%)
Urticaire pigmentaire	19 (52,8%)
Signes d'activation mastocytaire	22 (61,1%)
Flushes	16/22 (72,7%)
Diarrhée	12/22 (54,5%)
Prurit	9/22 (40,9%)
Nausées/vomissements	6/22 (27,3%)
Facteurs déclenchants des SAM *	
Alimentaire	11/22 (50%)
Stress	8/22 (36,4%)
Chaleur	6/22 (27,3%)
Médicament	5/22 (22,7%)
Insecte	4/22 (18,2%)
Chocs anaphylactiques	18 (50%)
Facteurs déclenchants des chocs anaphylactiques*	
Piqûre d'hyménoptère	13/18 (72,2%)
Piqûre d'autre insecte	3/18 (16,7%)
Anesthésie/per-opératoire	2/18 (11,1%)
Alimentaire	2/18 (11,1%)
Atteinte osseuse	22 (61,1%)
Ostéoporose	7 (19,4%)
Dont ostéoporose fracturaire	5 (13,9%)
Ostéopénie	12 (33,3%)
Atteinte ostéocondensante	6 (16,7%)
Hépatomégalie (en échographie)	8 (22,2%)
Hépatomégalie (à l'examen clinique)	1 (2,8%)
Splénomégalie (en échographie)	3 (8,3%)
Splénomégalie (à l'examen clinique)	1 (2,8%)
Tryptase sérique (µg/L)	32,9 [21,5-54,3]
Tryptase sérique >20 µg/L	30 (83,3%)
13,5 ≤ Tryptase sérique ≤ 20 µg/L	2 (5,6%)
Tryptase sérique <13,5 µg/L	4 (11,1%)

\*Somme supérieure à 100% car les patients pouvaient présenter plusieurs facteurs déclenchants distincts

## **2. Suivi de la cohorte**

### **2.1. Données générales**

Le suivi médian a été de 4 ans [3-7]. Il n'y a eu aucune évolution vers une autre forme de MS. Un seul patient est décédé, le décès n'avait pas de lien avec l'ISM (carcinome hépatocellulaire compliquant une cirrhose d'origine éthylique).

### **2.2. Evolution des signes d'activation mastocytaire**

Seul le prurit, les troubles digestifs et les flushes ont été analysés, les données des autres types de SAM n'étaient pas systématiquement recherchées ou rapportées dans le dossier.

Parmi les 22 patients qui présentaient des SAM au diagnostic, 13 (59,1%) ont eu une évolution favorable de la symptomatologie permettant de devenir asymptomatique ou d'arrêter les traitements symptomatiques jusqu'à la fin du suivi.

Les 9 autres patients ont eu des SAM persistants. Deux des 14 patients indemnes de SAM au diagnostic en ont présenté au cours du suivi qui ont persisté jusqu'à la fin du suivi. Il s'agissait d'un prurit pour l'un et des flushes pour l'autre. Le groupe « SAM persistants » est constitué de ces 11 patients.

Les SAM persistants étaient une diarrhée seule pour 2 patients, des flushes pour 3 patients, l'association de diarrhée et flushes pour 4 patients, un prurit pour 2 patients. Deux de ces patients sont restés symptomatiques pendant 4 et 5 ans puis sont devenus asymptomatiques avant de voir les SAM récidiver.

Dans ce groupe « SAM persistants », les SAM se sont aggravés et ont nécessité un traitement cytoréducteur pour 3 (13,6%) patients. Les 3 patients présentaient à la fois un prurit,



des flushes et une diarrhée. Ce sont les troubles digestifs qui prédominaient chez un patient, le traitement cytoréducteur par interféron a permis une régression de la diarrhée. Il ne persistait à la fin de l'étude qu'un prurit peu invalidant. Les flushes pluriquotidiens étaient la manifestation la plus invalidante chez les 2 autres, le traitement (interféron) a été introduit lors de la dernière évaluation pour les 2 patients et n'a donc pas pu être évalué.

Les caractéristiques des patients selon l'évolution des SAM figurent dans le tableau V. Il n'y avait aucune différence significative entre les patients ayant une évolution favorable et ceux ayant une persistance des SAM. En comparant les 3 patients ayant nécessité un traitement cytoréducteur aux patients ayant une évolution favorable, il n'y a pas de différence significative non plus. Il y a une tendance à une tryptase sérique plus élevée chez les patients nécessitant un traitement cytoréducteur (tryptase sérique moyenne au diagnostic 95,3 µg/L vs 47,3,  $p=0,12$ ).

**Tableau V :** caractéristiques des patients selon l'évolution des SAM

	SAM d'évolution favorable	SAM persistants	P value
Nombre de patients	13	11	
Sexe-ratio	8 hommes (61,5%) / 5 femmes (38,5%)	6 hommes(54,5%)/ 5 femmes (45,5%)	1
Age (ans)	37 [29-56]	42 [35,5-46]	0,64
Tryptase sérique au diagnostic (µg/L)	34,8 [23,7-62,4]	42 [25,1-115]	0,25
Urticaire pigmentaire	9 (69,2%)	5 (45,5%)	0,41
Choc anaphylactique	6 (46,2%)	4 (36,4%)	0,70
Dont secondaire à piqûre d'hyménoptère	5 (38,5%)	1 (9,1%)	0,17
Atteinte osseuse	10 (76,9%)	7 (63,6%)	0,66
Ostéoporose	4 (30,8%)	1 (9,1%)	0,33
Dont ostéoporose fracturaire	3 (23,1%)	1 (9,1%)	0,60
Osteopénie	4 (30,8%)	5 (44,5%)	0,68
Atteinte ostéocondensante	4 (30,8%)	2 (18,2%)	0,65

### 2.3. Evolution des manifestations anaphylactiques

Trois patients ont présenté un nouveau choc anaphylactique au cours du suivi. Le facteur déclenchant était identique au choc anaphylactique initial pour 2 d'entre eux (piqûre d'hyménoptère) et différent pour le troisième (choc per-opératoire alors qu'il n'y avait pas de facteur déclenchant trouvé au premier choc anaphylactique).

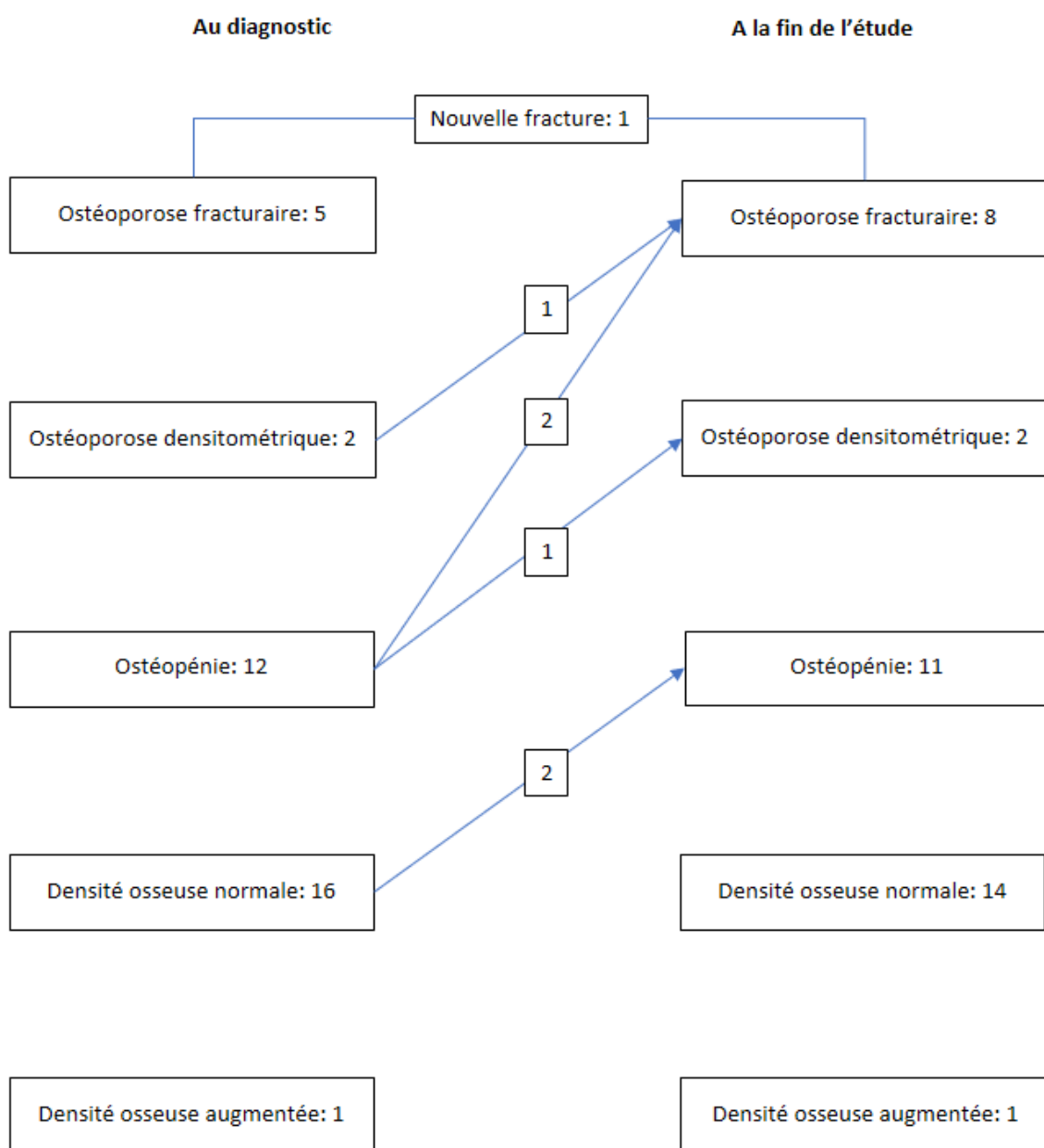
Deux patients ont présenté un premier choc anaphylactique au cours du suivi. Le premier patient était asymptomatique depuis le diagnostic de l'ISM, le diagnostic avait été fait sur une biopsie osseuse réalisée dans le bilan d'une hyperparathyroïdie. Il a présenté un choc

anaphylactique suite à une piqûre d'hyménoptère. Le deuxième patient a présenté un choc per-opératoire, l'ISM avait été diagnostiquée suite à la découverte d'une urticaire pigmentaire, il n'y avait aucun SAM.

## **2.4. Evolution de l'atteinte osseuse**

L'évolution de l'atteinte osseuse est rapportée dans la figure 2.

Au cours du suivi, 4 patients ont présenté une fracture vertébrale. Un patient présentait déjà une ostéoporose fracturaire au diagnostic, un patient avait une ostéoporose ostéodensitométrique et les 2 autres une ostéopénie au bilan initial. Il n'y a pas eu de fracture extra-rachidienne. 3 des 4 patients ayant présenté une fracture vertébrale au cours du suivi prenaient un traitement par bisphosphonates. Aucun patient n'a présenté de nouvelle lésion ostéocondensante mais leur recherche n'était pas systématique.



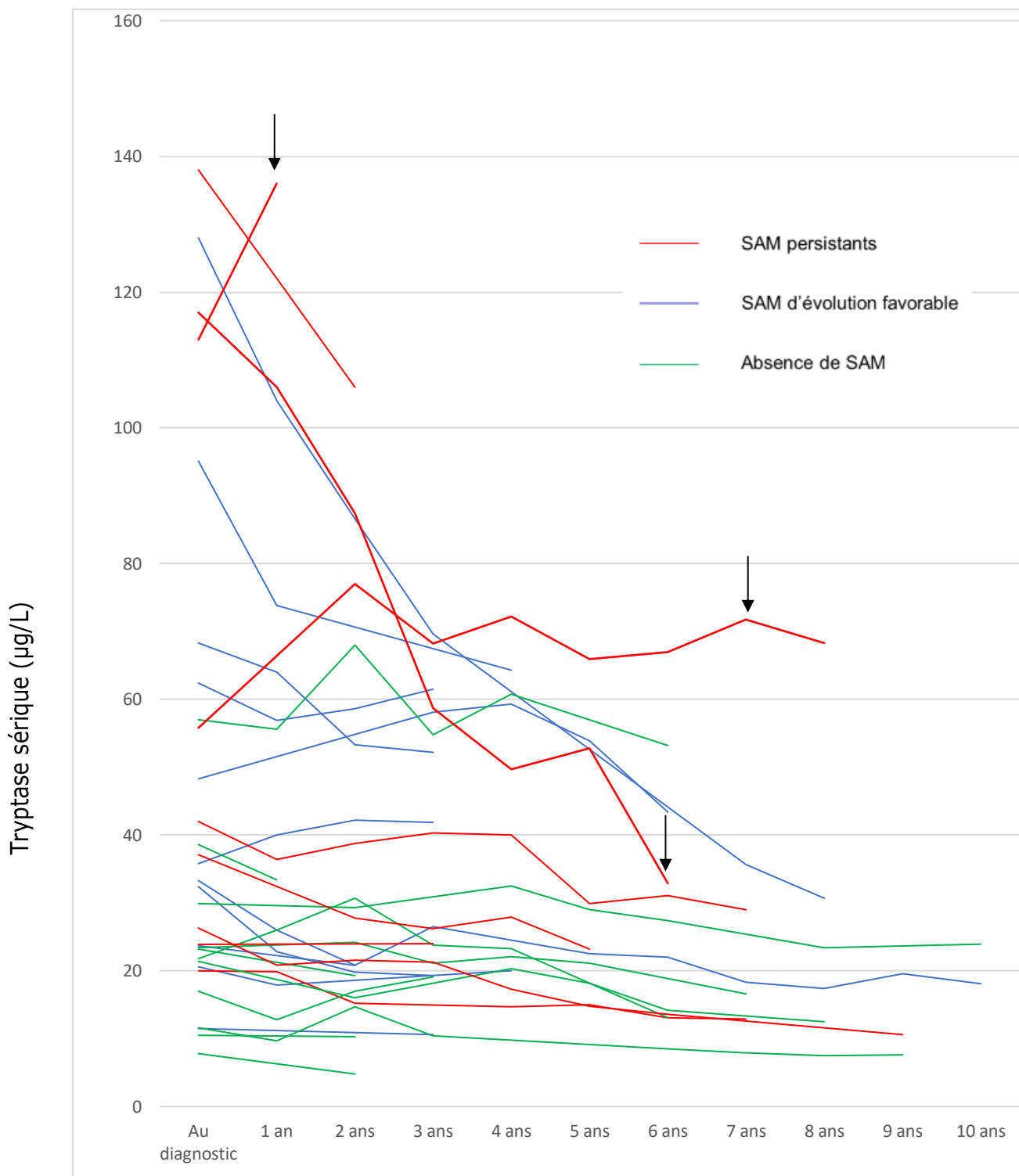
**Figure 2 :** évolution de l'atteinte osseuse entre le diagnostic de la MS et la fin de l'étude

## 2.5. Données biologiques

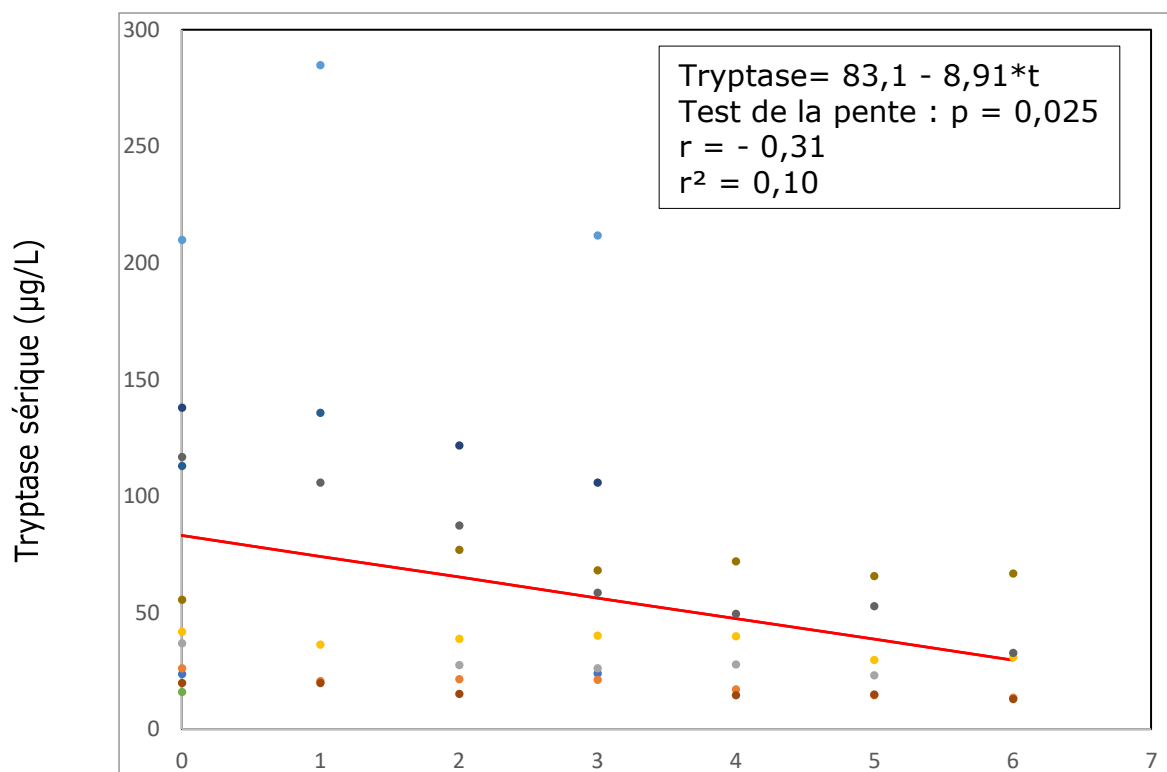
Les taux de tryptase sérique étaient disponibles chez 32 patients au cours du suivi. La tryptase sérique a baissé au cours du temps chez 26 (81,3%) patients, cette baisse était supérieure à 15% chez 18 patients (56,3%). La tryptase sérique devenait inférieure à 20 µg/L chez 12 (37,5%) patients dont 7 (21,9%) chez qui elle devenait inférieure à 13,5 µg/L. La tryptase sérique a augmenté chez 6 patients (18,9%), l'augmentation était supérieure à 15% chez 3 (9,4%) patients.

L'évolution de la tryptase sérique dans l'ensemble de la population est représentée dans les figures 3A.

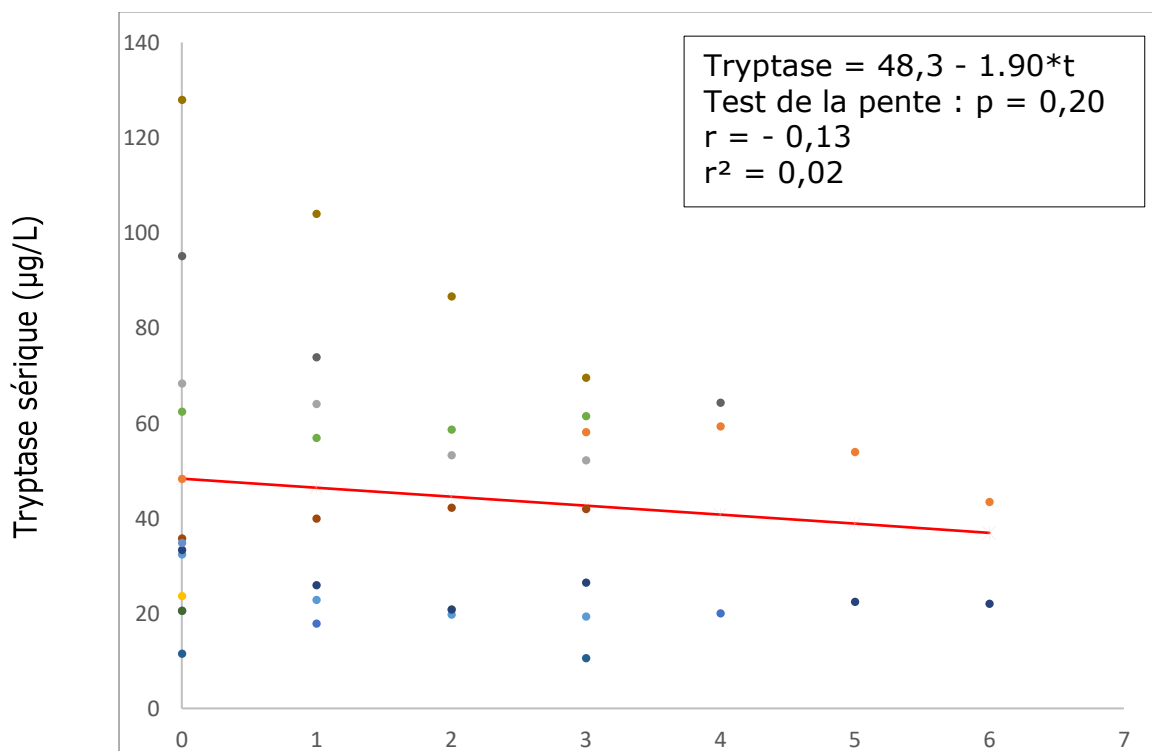
Les droites de régression linéaire de la tryptase sérique en fonction du temps dans les différents groupes sont présentés dans les figures 4A à 4C. Une baisse significative de la tryptase au cours du temps ( $p=0,025$ ) est observée dans le groupe « SAM persistants » mais avec un coefficient de corrélation faible ( $r = -0,31$ ). Il n'y a pas d'association entre le temps et la tryptase sérique dans les 2 autres groupes.



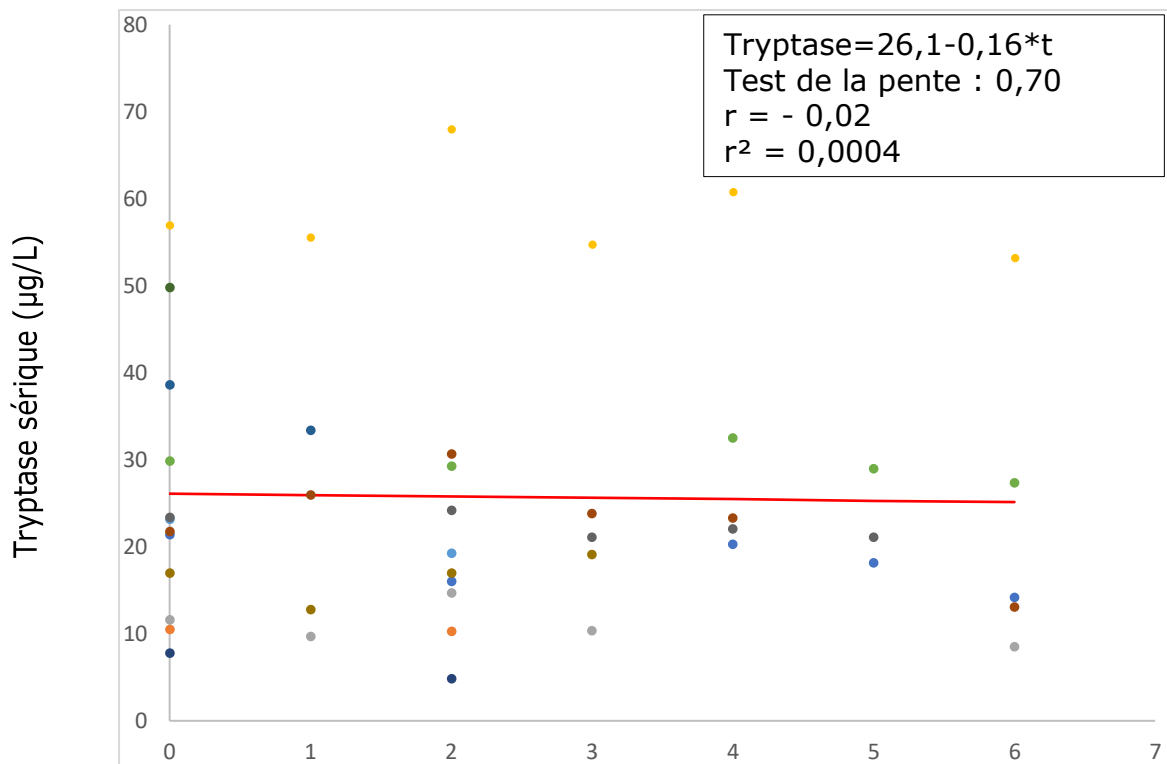
**Figure 3 :** évolution de la tryptase sérique au cours du temps dans l'ensemble de la population (à l'exception d'un patient du groupe SAM persistant en raison d'une tryptase élevée > 200µg/L). Les 3 patients ayant nécessité un traitement cytoréducteur sont représentés avec un trait plus épais et la flèche représente l'introduction du traitement cytoréducteur.



**Figure 4A :** régression linéaire de la tryptase sérique en fonction du temps dans le groupe « SAM persistants »



**Figure 4B :** régression linéaire de la tryptase sérique en fonction du temps dans le groupe « SAM d'évolution favorable »



**Figure 4C :** régression linéaire de la tryptase sérique en fonction du temps dans le groupe « Absence de SAM »

## 2.6. Comparaison entre les patients présentant des SAM et les autres

Le tableau VI montre les comparaisons entre les 24 patients ayant présenté des SAM au cours du suivi (groupe « SAM persistants » + groupe « SAM d'évolution favorable ») et les 12 patients n'ayant jamais présenté de SAM.

Les patients présentant des SAM étaient plus jeunes (41 ans contre 56,5 ans,  $p=0,004$ ), leur tryptase sérique au diagnostic était plus élevée (36,5 contre 22,5 µg/l,  $p=0,003$ ) et ils étaient moins nombreux à avoir présenté un choc anaphylactique (41,7% contre 83,3%,  $p=0,009$ ). L'urticaire pigmentaire était plus fréquente et la prédominance masculine était moins marquée mais ces différences n'étaient pas significatives.



**Tableau VI** : comparaisons entre les patients ayant présenté des SAM au cours du suivi et ceux n'ayant jamais présenté de SAM.

	Patients ayant présenté des SAM au cours du suivi	Patients n'ayant jamais présenté de SAM	p value
Nombre de patients	24	12	
Sexe-ratio	14 hommes (58,3%) / 10 femmes (41,7%)	9 hommes (75%) / 3 femmes (25%)	0,47
Age (ans)	41 [31,3-51,3]	56,5 [46,3-65]	0,004
Tryptase sérique (µg/L)	36,5 [23,9-75]	22,5 [15,7-32,1]	0,003
Urticaire pigmentaire	14 (62,5%)	4 (33,3%)	0,29
Choc anaphylactique	10 (41,7%)	10 (83,3%)	0,009
Dont secondaire à piquûre d'hyménoptère	6 (27,3%)	8 (66,6%)	0,03
Atteinte osseuse	17 (70,8%)	7 (58,3%)	0,48
Ostéoporose	5 (20,8%)	5 (41,7%)	0,25
Dont ostéoporose fracturaire	4 (16,7%)	4 (33,3%)	0,40
Ostéopénie	9 (37,5%)	2 (16,7%)	0,27
Atteinte ostéocondensante	6 (25%)	0	0,08

## DISCUSSION ET CONCLUSION

L'évolution des SAM au cours du temps est peu étudiée dans la littérature, contrairement à la survie et à la survie sans progression [5,23]. Il existe une fluctuation des SAM au cours de l'évolution des ISM avec une majorité des patients dans notre étude qui deviennent asymptomatiques au cours du temps. Il est toutefois important de noter qu'après une période de plusieurs années sans symptôme, deux de nos patients ont de nouveau présenté des SAM. Aucun paramètre clinique ou biologique ne permettait de prédire l'évolution des SAM, favorable ou vers une aggravation nécessitant l'utilisation de traitement cytoréducteur. Il n'y avait pas de différence en termes d'atteinte cutanée spécifique, d'atteinte osseuse ou de tryptase sérique initiale. L'absence de différence significative pourrait être expliquée par la faiblesse des effectifs.

Contrairement à l'étude de Matito *et al.* où l'augmentation de plus de 15% de la tryptase sérique 48 mois après le diagnostic d'ISM était associée au développement d'une ostéosclérose diffuse, d'hépto-splénomégalie et d'évolution vers une forme agressive de MS, l'évolution de la tryptase n'était pas associée à un profil clinique défavorable des patients dans notre étude [24]. Au contraire, la tryptase sérique baissait significativement au cours du temps dans le groupe des patients restant symptomatiques. Le suivi plus court dans notre étude pourrait en partie expliquer cette différence mais le profil évolutif de la tryptase sérique semble également être différent: la tryptase sérique baissait au cours du suivi chez 78,8% (26/33) de nos patients contre seulement 22% dans l'étude espagnole. Les critères d'inclusion étaient pourtant similaires dans les deux études.

Nous avons choisi d'analyser de façon séparée les chocs anaphylactiques des autres SAM car les facteurs déclenchants nous semblent différents et les SAM ont une évolution chronique, survenant souvent au quotidien, par opposition aux chocs anaphylactiques, de survenue aléatoire, rares mais graves. Cette distinction n'est jamais faite dans la littérature. Les patients présentant des SAM étaient plus jeunes et présentaient moins de chocs anaphylactiques

notamment secondaires aux piqûres d'hyménoptères. Alvarez-Twose *et al.* ont déjà identifié cette caractéristique avec une approche différente, au sein d'une cohorte de patients ayant une ISM. En comparant des patients ayant des SAM déclenchés par une piqûre d'insecte, des patients ayant des SAM déclenchés par d'autres facteurs et des patients ayant uniquement une atteinte cutanée spécifique, ils ont montré une prédominance masculine, une tryptase sérique plus basse, une moindre fréquence des flushes, de l'urticaire aiguë, des douleurs abdominales, de la diarrhée, des céphalées et de rhino-conjonctivite chez les patients ayant des SAM déclenchés par les piqûres d'hyménoptères. Dans 80% des cas, ces derniers restaient asymptomatiques entre les épisodes de piqûres d'insecte. Comme dans notre étude, il n'y avait pas de différence concernant la présence ou non d'une ostéoporose. Alvarez-Twose *et al.* notaient également une présentation histologique et génétique particulière de ces patients : un infiltrat dense de mastocytes dans la moelle osseuse n'était mis en évidence que dans 46% des cas contre 70% et 81% dans les 2 groupes de comparaison (ISM sans atteinte cutanée spécifique et sans réactivité aux insectes et ISM avec atteinte cutanée spécifique) ; la mutation de KIT était toujours limitée aux mastocytes alors qu'elle pouvait concerner plusieurs lignées myéloïdes ou lymphoïdes chez 9 et 26% des patients des autres groupes.

Aucun patient n'a évolué vers une forme plus agressive de MS dans notre cohorte. Cette évolution de la maladie est une éventualité possible mais rare, elle est par exemple estimée à 1,7% à 10 ans dans l'étude de Escribano *et al.* [15].

La prévalence de l'atteinte osseuse (61,1%), notamment ostéoporotique (19,4%), est comparable aux données de la littérature : l'ostéoporose est présente dans 20% des cas dans l'étude de Rossini *et al.* et dans celle de Guillaume *et al.*, 31% des cas dans celle de Barete *et al.* et 37% des cas dans celle de van der Veer *et al.* [14,16,17,18]. La présence de l'atteinte osseuse n'était associée à aucune autre manifestation clinique dans notre étude. Certains travaux

suggèrent une association de l'atteinte osseuse à l'importance de la prolifération mastocytaire en raison de marqueurs du remodelage osseux plus élevés dans les ASM que dans les ISM [18] mais d'autres études n'ont pas trouvé de différence de prévalence de l'ostéoporose entre les différents types de mastocytose [14]. Comme le montre notre étude, le risque fracturaire existe dès le stade d'ostéopénie. Deux de nos patients ostéopéniques au diagnostic ont en effet présenté une fracture vertébrale au cours du suivi. Le fait que le risque fracturaire soit déjà présent au stade d'ostéopénie pourrait être expliqué par des anomalies de la microarchitecture osseuse provoquée par la MS. En effet, plusieurs de nos patients ont bénéficié de biopsies osseuses montrant de telles anomalies (données non publiées). Nos patients ont d'ailleurs bénéficié d'un traitement par bisphosphonates indépendamment des résultats de densité minérale osseuse.

Nous n'avons pas pu étudier l'ensemble des manifestations présentées au cours de la MS car beaucoup de ces manifestations n'étaient pas systématiquement recherchées ou notifiées dans le dossier. L'intensité des manifestations n'était pas évaluée de façon quantitative.

En conclusion les signes d'activation mastocytaires ont un pronostic favorable dans la majorité des cas. La surveillance doit être poursuivie chez les patients asymptomatiques car ces SAM peuvent réapparaître, y compris après plusieurs années d'évolution sans symptôme. Par ailleurs, les manifestations osseuses ne semblent pas associées à la présence de SAM et justifient donc la poursuite du dépistage y compris chez les patients asymptomatiques. Les patients ayant présenté un choc anaphylactique suite à une piqûre d'hyménoptère ne présentent pour la plupart aucun autre signe d'activation mastocytaire. Nous allons poursuivre le suivi de ces patients de

façon prospective en évaluant les différents SAM de façon quantitative avec des échelles ou questionnaires validés.<sup>a</sup>

---

<sup>a</sup> Ce travail a fait l'objet d'une communication orale au congrès de la SNFMI de juin 2017. Une partie des résultats est mentionnée dans l'article « Mastocytose et anaphylaxie aux venins d'hyménoptères » (Lavigne C, Lozac'h P, Drouet M), qui est accepté pour publication dans la Revue Française d'Allergologie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2014;34(2):207-18.
2. Lanternier F, Cohen-Akenine A, Palmerini F, Feger F, Yang Y, Zermati Y, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *PLoS ONE.* 9 avr 2008;3(4):e1906.
3. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res.* juill 2001;25(7):603-25.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2391-405.
5. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 4 juin 2009;113(23):5727-36.
6. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE.* 28 mai 2008;3(5):e2266.
7. Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H, Hermann AP, Møller MB, Mortz CG, Kristensen TK, Bindslev-Jensen C, Sørensen HT, Frederiksen H. Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: A nationwide population-based study. *Am J Hematol.* 2016;91(11):1069-1075.
8. Wagner N, Fritze D, Przybilla B, Hagedorn M, Ruëff F. Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146(2):162-3.

9. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:153-4.
10. Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2010;125(6):1269-1278.e2.
11. Potier A, Lavigne C, Chappard D, Verret JL, Chevaillier A, Drouet M. Cutaneous manifestations in hymenoptera and diptera anaphylaxis : Relationship with basal serum tryptase. *Clinical Exp Allergy* 2009;39:717-25.
12. van Anrooij B, van der Veer E, de Monchy JGR, van der Heide S, Kluin-Nelemans JC, van Voorst Vader PC, et al. Higher mast cell load decreases the risk of Hymenoptera venom-induced anaphylaxis in patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):125-30.
13. Wimazal F, Geissler P, Shnawa P, Sperr WR, Valent P. Severe life-threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(4):399-405.
14. Barete S, Assous N, de Gennes C, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis.* oct 2010;69(10):1838-41.
15. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2009;124(3):514-21.

16. Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, Artuso A, Caruso B, Schena D, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone*. oct 2011;49(4):880-5.
17. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JGR, Kluin-Nelemans HC, van Doormaal JJ. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy*. mars 2012;67(3):431-8.
18. Guillaume N, Desoutter J, Chandesris O, Merlusca L, Henry I, Georgin-Lavialle S, et al. Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics. *Am J Med*. janv 2013;126(1):75.e1-7.
19. Seitz S, Barvencik F, Koehne T, Priemel M, Pogoda P, Semler J, et al. Increased osteoblast and osteoclast indices in individuals with systemic mastocytosis. *Osteoporos Int*. août 2013;24(8):2325-34.
20. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res*. 2008;122(3):293-8.
21. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone*. déc 2008;43(6):1115-21.
22. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. nov 1994;4(6):368-81.
23. Pieri L, Bonadonna P, Elena C, Papayannidis C, Grifoni FI, Rondoni M, et al. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. *Am J Hematol*. juill 2016;91(7):692-9.
24. Matito A, Morgado JM, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Pedreira CE, Jara-Acevedo M, et al. Serum tryptase monitoring in indolent systemic mastocytosis:



association with disease features and patient outcome. PLoS ONE. 2013;8(10):e76116.

25. Alvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, Bonadonna P, Vega A, Matito A, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. J Allergy Clin Immunol. févr 2014;133(2):520-8.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : survie selon le type de MS comparée à des témoins appariés sur le sexe et l'âge...	13
Figure 2: évolution de l'atteinte osseuse entre le diagnostic de la MS et la fin de l'étude.....	26
Figure 3: évolution de la tryptase sérique au cours du temps dans l'ensemble de la population .....	28
Figure 4A: régression linéaire de la tryptase sérique en fonction du temps dans le groupe « SAM persistants ».....	29
Figure 4B: régression linéaire de la tryptase sérique en fonction du temps dans le groupe « SAM d'évolution favorable ».....	29
Figure 4: régression linéaire de la tryptase sérique en fonction du temps dans le groupe « Absence de SAM ».....	30

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I: critères diagnostiques de la mastocytose systémique.....	10
Tableau II: classification OMS 2016 de la mastocytose.....	12
Tableau III: symptômes significativement associés à la mastocytose. D'après Hermine et al....	14
Tableau IV: caractéristiques des patients à l'inclusion.....	21
Tableau V: caractéristiques des patients selon l'évolution des SAM.....	24
Tableau VI: comparaisons entre les patients ayant présenté des SAM au cours du suivi et ceux n'ayant jamais présenté de SAM.....	31

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
1. <b>Mastocytose : définition, classification .....</b>	<b>10</b>
2. <b>Mastocytose systémique indolente et signes d'activation mastocytaire .....</b>	<b>13</b>
3. <b>Mastocytose systémique indolente et anaphylaxie .....</b>	<b>15</b>
4. <b>Mastocytose systémique indolente et manifestations osseuses .....</b>	<b>15</b>
5. <b>Objectifs .....</b>	<b>16</b>
<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>16</b>
1. <b>Population .....</b>	<b>16</b>
2. <b>Données recueillies .....</b>	<b>16</b>
3. <b>Paramètres d'évaluation .....</b>	<b>17</b>
4. <b>Tests statistiques .....</b>	<b>18</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>18</b>
1. <b>Caractéristiques à l'inclusion .....</b>	<b>18</b>
1.1. Données démographiques et type de mastocytose.....	18
1.2. Signes d'activation mastocytaire et anaphylaxie .....	19
1.3. Manifestations osseuses .....	19
1.4. Données biologiques .....	20
2. <b>Suivi de la cohorte .....</b>	<b>22</b>
2.1. Données générales .....	22
2.2. Evolution des signes d'activation mastocytaire .....	22
2.3. Evolution des manifestations anaphylactiques .....	24
2.4. Evolution de l'atteinte osseuse.....	25
2.5. Données biologiques.....	27
2.6. Comparaison entre les patients présentant des SAM et les autres .....	30
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>36</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>40</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>41</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>42</b>



**Pronostic des mastocytoses systémiques indolentes : suivi longitudinal de 36 patients dans le service de Médecine interne du CHU d'Angers**

RÉSUMÉ

Introduction : La mastocytose systémique indolente a un impact sur la qualité de vie en raison de nombreux signes liés à l'activation mastocytaire mais aussi en raison de chocs anaphylactiques et de manifestations osseuses. Nous avons voulu décrire l'évolution de ces différentes manifestations.

Sujets et Méthodes : Tous les patients présentant une mastocytose systémique indolente selon les critères de Valent étaient inclus. Les données étaient recueillies au diagnostic puis lors de chaque évaluation.

Résultats : Trente-six patients dont 23 hommes (63,9%) d'âge médian de 45,5 [35-56] ont été inclus avec un suivi médian de 4 ans [3-7]. Vingt-deux (61,1%) patients présentaient des signes d'activation mastocytaire (SAM) qui étaient des flushes pour 16, une diarrhée pour 12, un prurit pour 9 et des nausées ou vomissements pour 6. Treize de ces 22 patients (59,1%) pouvaient arrêter le traitement symptomatique ou étaient considérés comme asymptomatiques. Douze des 14 patients indemnes de SAM au diagnostic restaient asymptomatiques au cours du suivi. Ces SAM se sont aggravés et ont nécessité un traitement cytoréducteur chez 3 (8,3%) patients. Aucun paramètre clinique ou biologique n'était associé à l'évolution favorable des SAM. Les patients présentant des SAM étaient plus jeunes (41 ans contre 56,5 ans,  $p=0,004$ ), leur tryptase sérique au diagnostic est plus élevée (36,5 contre 22,5,  $p=0,003$ ) et ils présentent moins de chocs anaphylactiques (41,7% contre 83,3%,  $p=0,009$ ) que ceux qui n'en présentent pas. Vingt-deux (61,1%) patients présentaient une atteinte osseuse, ostéoporotique pour 7 (19,4%). 4 patients ont présenté une fracture au cours du suivi dont 2 étaient ostéopéniques initialement. Aucune progression vers une mastocytose agressive n'a été observée.

Conclusion : L'évolution des SAM est favorable dans la majorité des cas mais peut s'aggraver et nécessiter un traitement cytoréducteur chez quelques patients. Il existe un risque fracturaire au cours des mastocytoses systémiques indolentes, y compris si l'évaluation initiale montre une ostéopénie.

**Mots-clés : mastocytose systémique indolente, anaphylaxie, hyménoptère, tryptase**

**Prognostic in indolent systemic mastocytosis : longitudinal follow-up of 36 patients in CHU Angers**

ABSTRACT

Introduction: Indolent systemic mastocytosis has an impact on the quality of life due to the release of mast cell-derived mediators, anaphylaxis and bone complications. We aimed to describe the incidence of these manifestations.

Patients and Method: All patients were diagnosed with indolent systemic mastocytosis according to Valent criteria. Data were collected retrospectively at diagnosis and at each visit.

Results: Thirty-six patients (23 men, 63.9%) were included with a median age at diagnosis of 45.5 years [35-56]. The median follow-up was 4 years [3-7]. Twenty-two (61.1%) suffered from mast cell activation symptoms (MCAS) including flushing (16 patients), diarrhea (12), pruritus (9) and nausea or vomiting (6). Amongst these 22 patients, 13 patients (59.1%) discontinued their symptomatic treatment or became asymptomatic during the follow-up. For 3 patients (8.3%), MCAS worsened and a cytoreductive therapy was needed. Two patients shifted from no MCAS at the diagnosis into symptomatic patients. No clinical or biological characteristic, including serum tryptase variation, was associated with the occurrence of MCAS. Patients with MCAS were younger (41 vs 56.5 years-old,  $p=0.004$ ), their tryptase level at the diagnosis was higher (36.5 vs 22.5  $\mu\text{g/L}$ ,  $p=0.003$ ) and anaphylaxis was less common (41.7% vs 83.3%,  $p=0.009$ ) compared to patients with no MCAS. Twenty-two patients (61.1%) had bone complications, including osteoporosis for 7 patients. Four patients had bone fractures during the follow-up and 2 of them had osteopenia at diagnosis. No patient had disease progression.

Conclusion: The development of MCAS cannot be foreseen by specific clinical or biological features but is associated with a good outcome. Usually, only few patients need cytoreductive therapy. Patients with indolent systemic mastocytosis are at risk of osteoporotic fracture, even if initial bone evaluation shows osteopenia.

**Keywords : indolent systemic mastocytosis, anaphylaxis, hymenoptera, tryptase**