



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx-xxx

Quel bilan pour quelle mastocytose ?

Which work-up for which mastocytosis?

D. Launay ^{a,*,b}

^a Service de médecine interne, centre national de référence des maladies autoimmunes et systémiques rares, université Lille-Nord-de-France, CHRU de Lille, hôpital Claude-Huriez, 59037 Lille cedex, France

^b EA2686, IMPRT IFR 114, université Lille-Nord-de-France, 59000 Lille, France

Résumé

Les mastocytoses systémiques sont des maladies hétérogènes mais toutes caractérisées par une prolifération clonale de mastocytes anormaux s'accumulant dans plusieurs organes. L'allergologue peut être amené à évoquer une mastocytose systémique devant une anaphylaxie inexpliquée ou aux piqûres d'insecte ou encore devant des symptômes de dégranulation mastocytaire sans allergie vraie. S'il est relativement aisé d'évoquer, puis de faire le diagnostic de mastocytose en cas de signes cutanés typiques tel l'urticaire pigmentaire, il faut garder à l'esprit que l'absence de ces signes cutanés ne doit pas faire éliminer le diagnostic. Ce diagnostic repose sur un algorithme et des critères précis qu'il faut respecter. Parmi ces critères, le dosage de la tryptase, le myélogramme, l'immunophénotypage et la biologie moléculaire sont fondamentaux. Une fois le diagnostic de mastocytose systémique posé, il faut en faire le bilan de l'extension et du retentissement afin d'en établir l'activité, le sous-type, le pronostic et les indications thérapeutiques.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Mastocytose ; Urticaire pigmentaire ; Tryptase ; Anaphylaxie ; Hyménoptères

Abstract

Systemic mastocytosis is a heterogeneous group of diseases characterized by clonal proliferation of abnormal mast cells which accumulate in one or more organs. Systemic mastocytosis should be suspected by allergists in cases of unexplained anaphylaxis or insect-induced anaphylaxis or symptoms of mast cells degranulation without true allergy. While it is rather easy to suspect this disease in a patient with typical urticaria pigmentosa, one must keep in mind that the absence of cutaneous signs does not rule out the diagnosis of mastocytosis. The diagnosis is based on a strict algorithm and international criteria. Among these criteria, the tryptase level, a myelogram, mast cell immunophenotyping and molecular biology are key data. Once a diagnosis of systemic mastocytosis is made, a work-up is mandatory to assess the burden of the disease, its activity, subtype, prognosis and the appropriate therapy.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Mastocytosis; Anaphylaxis; Urticaria pigmentosa; Diagnosis; Tryptase; Hymenoptera

1. Introduction

Les mastocytoses se définissent par la prolifération clonale de mastocytes anormaux s'accumulant dans un ou plusieurs organes [1]. L'allergologue peut être amené à évoquer le diagnostic de mastocytose principalement devant une anaphylaxie aux piqûres d'insecte [2] ou idiopathique ou alors devant des manifestations

non spécifiques pouvant être observées au cours de l'allergie telle que l'angioedème, un prurit, un urticaire (non pigmentaire), c'est-à-dire des signes de dégranulation mastocytaire [3]. L'enjeu est alors d'en faire le diagnostic, d'en établir le pronostic et d'envisager les implications thérapeutiques.

2. Diagnostic des mastocytoses

Plusieurs notions sont fondamentales à comprendre. La première est qu'on distingue au sein des mastocytoses 2 sous-groupes différents :

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : david.launay@chru-lille.fr.

- les mastocytoses purement cutanées, fréquentes chez l'enfant mais exceptionnelles chez l'adulte, avec une tendance à la régression spontanée ;
- les mastocytoses systémiques qui sont principalement celles qui vont donner les anaphylaxies et les manifestations mimant l'allergie liées à la dégranulation des mastocytes.

La seconde notion fondamentale est que les patients ayant une anaphylaxie au cours d'une mastocytose systémique n'ont le plus souvent pas le signe classique de la mastocytose systémique, c'est-à-dire l'urticaire pigmentaire [3,4]. Autrement dit, s'il est relativement aisé d'évoquer une mastocytose systémique devant un urticaire pigmentaire chez un patient adressé pour une anaphylaxie, il est plus difficile mais cependant indispensable d'évoquer ce diagnostic même en l'absence d'urticaire pigmentaire. La troisième notion fondamentale est que le diagnostic de mastocytose systémique repose sur des critères stricts internationaux de l'OMS. Pour qu'un patient soit classé comme mastocytose systémique, il doit remplir le critère majeur (qui est la présence d'agrégats denses et multifocaux de mastocytes dans la moelle osseuse et/ou dans un organe extracutané) et 1 critère mineur ou alors 3 critères mineurs parmi les 4 qui sont :

- plus de 25 % de mastocytes anormaux parmi les mastocytes de la moelle ou des autres organes ;
- détection de la mutation cKIT dans le sang/moelle ou autre organe ;
- les mastocytes expriment le CD2 et/ou le CD25 ;
- la tryptase est > 20 ng/mL.

On voit donc qu'une simple tryptase élevée n'est qu'un critère et n'est pas suffisant à elle seule pour faire le diagnostic de mastocytose. De même, la constatation d'un excès de mastocyte dans un organe ne signifie pas nécessairement mastocytose systémique car il faut que les critères soient remplis et le caractère clonal des mastocytes avéré. En pratique, lorsqu'une mastocytose systémique est suspectée, il est recommandé de doser la tryptase et de faire un myélogramme pour compter le % de mastocytes et le % de mastocytes anormaux au sein des mastocytes, ainsi que pour faire un immunophénotypage des mastocytes et la recherche de la mutation cKIT, dont la meilleure sensibilité est sur la moelle [1,5]. Le débat porte sur l'indication de la biopsie ostéoméduculaire systématique. La plupart des experts internationaux recommandent cette biopsie de manière systématique car c'est la seule à donner le critère majeur et à permettre de rechercher une autre maladie hématologique associée. D'autres ne retiennent son indication qu'en cas d'échec diagnostique des examens précédents, de doute sur une autre hémopathie, devant des cytopénies ou en cas de mastocytose systémique devant bénéficier d'un traitement spécifique cytoréducteur.

3. Classification des mastocytoses systémiques

Une fois le diagnostic de mastocytose systémique posée, il faut classer le patient en mastocytose systémique indolente,

mastocytose systémique agressive, mastocytose systémique *smoldering* et mastocytose systémique associée à une autre maladie hématologique clonale, notamment un syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique. La première étape de ce classement est de voir si le patient répond aux critères OMS des autres maladies hématologiques. En particulier, en cas d'hyperéosinophilie, on recherchera le transcrite de fusion FIP1L1-PDGRFA. La seconde étape est de voir si le patient a plus de 20 % de mastocytes sur le myélogramme, on parle alors de leucémie à mastocytes. Si la réponse est négative à ces 2 questions, on cherche alors à savoir si le patient a au moins un critère C (on parle alors de mastocytose systémique agressive), pas de critères C mais au moins 2 critères B (on parle alors de mastocytose systémique *smoldering*) ou aucun critère C ou 0 ou 1 critère B (on parle de mastocytose systémique indolente). Les critères B sont :

- plus de 30 % d'infiltration de la moelle osseuse par des mastocytes sur la biopsie ostéoméduculaire ou une tryptase > 200 ng/mL ;
- des signes de myéloprolifération ou myélodysplasie des cellules non mastocytaires insuffisants pour remplir les critères d'une autre maladie hématologique clonale ;
- hépatomégalie sans anomalie du bilan hépatique et/ou splénomégalie palpable mais sans hypersplénisme et/ou adénopathies palpées ou à l'imagerie.

Les critères C sont :

- des cytopénies ;
- une hépatomégalie avec anomalies du bilan hépatique et/ou ascite et/ou hypertension portale ;
- atteinte ostéolytique ou fractures pathologiques ;
- splénomégalie palpée avec hypersplénisme ;
- malabsorption avec perte de poids [1].

Une fois le diagnostic de mastocytose systémique posé, et une fois la leucémie à mastocytes et la pathologie hématologique maligne clonale associée écartées, le bilan doit donc être complété par un bilan hépatique, une numération formule sanguine (NFS), une albuminémie, une protidémie, une densitométrie osseuse, des radiographies de squelettes, et un scanner thoracoabdominopelvien afin de collecter la présence de critères B ou C [5].

4. Retentissement de la mastocytose

Dans la poursuite de la prise en charge des patients ayant une mastocytose systémique et une fois le bilan ci-dessus réalisé, le clinicien ayant en charge le patient va chercher à évaluer le retentissement de la maladie. L'ensemble de ces démarches a pour but d'établir un pronostic, d'évaluer le retentissement viscéral et fonctionnel et donc de mieux cibler les indications thérapeutiques. Parmi les scores d'évaluation de la mastocytose systémique, le score de prurit et le score de dépression sont parmi les plus importants.

Enfin, et bien entendu, une collaboration étroite entre l'allergologue et le clinicien prenant en charge la mastocytose (si ce sont 2 personnes différentes) est indispensable pour comprendre au mieux les mécanismes de l'anaphylaxie ou des manifestations présentées par le patient car un patient ayant une mastocytose systémique peut également avoir une allergie vraie et qu'il faut bien sûr discuter au cas par cas de l'indication et des modalités de la désensibilisation chez ces patients.

5. Conclusion

Le diagnostic de mastocytose systémique doit être porté sur des arguments précis et qui sont parfaitement codifiés. Une fois le diagnostic fait, un bilan d'extension est nécessaire afin d'établir l'activité de la maladie et permettre les décisions thérapeutiques adaptées. Une collaboration étroite est nécessaire pour dépister les allergies vraies et les mécanismes de l'anaphylaxie et ainsi permettre une prise en charge allergologique adaptée à la mastocytose systémique.

Déclaration d'intérêts

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Références

- [1] Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2013 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2013.
- [2] Alvarez-Twose I, Bonadonna P, Matito A, Zanotti R, Gonzalez-De-Olano D, Sanchez-Munoz L, et al. Systemic mastocytosis as a risk factor for severe hymenoptera sting-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:614–5.
- [3] Gulen T, Hagglund H, Dahlen B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - A single-centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014;44:121–9.
- [4] Alvarez-Twose I, Zanotti R, Gonzalez-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* 2013.
- [5] Georgin-Lavialle S, Barete S, Suarez F, Lepelletier Y, Bodemer C, Dubreuil P, et al. [Current concepts and treatment advances in systemic mastocytosis]. *Rev Med Interne* 2009;30:25–34.