



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Anomalies moléculaires au cours des mastocytoses : conséquences pronostiques et thérapeutiques

Molecular defects in mastocytosis: Prognostic and therapeutic implications

S. Bibi^a, F. Langenfeld^a, S. Jeanningros^a, O. Hermine^{b,c}, P. Dubreuil^{c,d,e,f,g}, M. Arock^{a,*,h}

^a Oncologie moléculaire et pharmacologie, LBPA CNRS UMR8113, École normale supérieure de Cachan, 94235 Cachan Cedex, France

^b Service d'hématologie adulte, faculté de médecine, université Paris Descartes, Paris Sorbonne université, AP-HP Necker-Enfants-Malades, 75743 Paris Cedex 15, France

^c Centre de référence des mastocytoses, faculté de médecine, AP-HP Necker-Enfants-Malades, 75743 Paris Cedex 15, France

^d Inserm, U1068, CRCM, signalisation, hématopoïèse et mécanismes de l'oncogenèse, 13009 Marseille, France

^e Institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France

^f Aix-Marseille université, UM 105, 13284 Marseille, France

^g CNRS, UMR7258, 13009 Marseille, France

^h Laboratoire central d'hématologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, université Paris VI, 75013 Paris, France

Résumé

Les mastocytoses sont un groupe de maladies rares caractérisées par l'accumulation anormale de mastocytes (MC) dans un ou plusieurs organes. Chez la plupart des patients adultes, une atteinte systémique est diagnostiquée, alors que chez l'enfant la maladie est le plus souvent limitée à la peau. Les mastocytoses systémiques (SM) sont divisées en formes indolentes et en formes avancées. L'évolution clinique et le pronostic des sous-catégories de SM varient grandement entre les groupes de patients, bien que la plupart d'entre eux présentent la mutation *KIT* D816V dans leurs mastocytes anormaux, indiquant que des anomalies moléculaires additionnelles indépendantes de *KIT* pourraient être à l'origine de la progression chez certains patients. Ainsi, des lésions oncogéniques additionnelles, comme des mutations de *RAS*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *CBL* et *RUNX1* ont récemment été identifiées au cours des SM avancées, et pourraient conduire à l'utilisation de thérapies alternatives telles que des traitements ciblés combinés anti-signalisation ou la transplantation de cellules souches.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mastocytose systémique ; Mutation ; *KIT* ; *TET2* ; *ASXL1* ; *SRSF2* ; Thérapies ciblées

Abstract

Mastocytosis is a group of rare diseases characterized by abnormal accumulation of mast cells (MCs) in one or more organs. In most adult patients, the disease is systemic, whereas in children, the disease is usually limited to the skin. Systemic mastocytoses (SM) are divided into two forms, indolent and advanced. The clinical course and prognosis of these two subcategories of SM vary widely between these groups of patients. Whereas most of them have the *KIT* D816V mutation in their abnormal MCs, it is likely that additional molecular defects, independent of *KIT*, could be the cause of the progression of the disease in certain patients. Thus, the additional oncogenic lesions such as *RAS*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *CBL* and/or *RUNX1* mutations which have been recently identified in advanced SM might lead to the use of alternative therapies such as targeted combined anti-signaling treatments or transplantation of stem cells.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Systemic mastocytosis; Genetic mutations; *KIT*; *TET2*; *ASXL1*; *SRSF2*; Prognosis; Therapy

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : arock@ens-cachan.fr (M. Arock).

1. Introduction

Les mastocytoses sont un groupe hétérogène d'affections rares caractérisées par une accumulation anormale de mastocytes plus ou moins atypiques dans un ou plusieurs organes [1]. Elles sont schématiquement divisées en mastocytoses cutanées (CM) et systémiques (SM) [1]. Les mastocytoses cutanées sont généralement diagnostiquées dès l'enfance et sont le plus souvent bénignes [1]. En revanche, chez la plupart des patients adultes, la maladie est systémique et chronique [1]. Lors de l'atteinte systémique, le diagnostic est généralement établi par immunomarquage de la tryptase sur biopsie médullaire [2]. Cependant, en dehors de la moelle osseuse, d'autres organes, comme le foie ou le tractus gastro-intestinal, peuvent également être impliqués [1].

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2008 des hémopathies définit les catégories suivantes de SM : d'une part, les formes indolentes (ISM) et, d'autre part, les formes avancées, sous-catégorisées en SM associée à une hémopathie clonale non mastocytaire (SM-AHNMD), SM agressive (ASM) et leucémie à mastocytes (MCL) [3]. Elle englobe de plus les mastocytoses cutanées et les rares tumeurs mastocytaires localisées, comme le sarcome à mastocytes et le mastocytome extracutané [3].

Le diagnostic de SM est basé sur des critères majeurs et mineurs. Le principal critère est l'infiltration multifocale de mastocytes dans la moelle osseuse ou d'autres organes extra-cutaneés (infiltrats de > 15 mastocytes agrégés identifiées par révélation immuno-histochimique de la tryptase ou par d'autres colorations dans des biopsies provenant de moelle osseuse ou d'autres organes extra-cutaneés) [4]. Les critères mineurs ont trait à la morphologie atypique des mastocytes en histologie et sur frottis de moelle osseuse, à l'expression aberrante de CD2 et/ou CD25 par les mastocytes néoplasiques, à un taux de tryptase sérique élevé (> 20 ng/mL) et à la présence d'une mutation activatrice de *KIT* au niveau du codon 816 [4]. Si le critère majeur et un critère mineur ou si 3 critères mineurs sont présents, le diagnostic est posé [4].

Des mutations activatrices de *KIT* sont rencontrées dans toutes les formes de SM, dont la plus fréquente est la mutation D816V [1]. Ce décalage entre récurrence de la même anomalie et présentation clinique variable a induit la recherche de défauts moléculaires associés en dehors de *KIT*, en particulier dans les formes avancées de la maladie. Ainsi, un certain nombre d'anomalies génétiques additionnelles ont été mises en évidence récemment, plus particulièrement dans les formes avancées de SM [5–7].

Dans cette revue, nous aborderons rapidement l'implication de *KIT* dans le développement et les fonctions du mastocyte. Nous décrirons ensuite les différents mutants de *KIT* trouvés dans les différentes sous-catégories de mastocytose et leurs conséquences sur le traitement. Enfin, nous développerons les anomalies génétiques additionnelles retrouvées chez certains patients et leur impact en termes de progression de la maladie.

2. Rôle de *KIT* dans le développement et la biologie des mastocytes

Les souris avec des mutations « perte de fonction » affectant la synthèse du ligand de Kit (le *stem cell factor* ou SCF) (souris Sl/Sld) ou celle de Kit (souris W/Wv) sont pratiquement dépourvues de mastocytes, démontrant l'importance de l'axe SCF/Kit dans le développement de ces cellules [8]. De plus, les mastocytes sont les seules cellules hématopoïétiques différenciées exprimant KIT, et le SCF favorise la différenciation, l'adhésion, la migration, la survie et l'activation de ces cellules [1].

KIT est un récepteur transmembranaire de type III à activité tyrosine kinase (RTK) de 145 kDa et 976 acides aminés. La molécule comprend une partie extracellulaire, une courte portion transmembranaire et une portion intracytoplasmique (Fig. 1). La partie extracellulaire est caractérisée par la présence de 5 sous-unités de type « Immunoglobulin-like » et contient un site de liaison du ligand (SCF pour KIT) (Fig. 1) [9].

La région cytoplasmique de KIT est constitué d'un domaine juxtamembranaire (JMD) auto-inhibiteur et d'un domaine kinase (KD) divisé en une extrémité proximale (boucle N) et une extrémité distale (boucle C) reliées par une région charnière (Fig. 1) [9].

La liaison du SCF induit la dimérisation de KIT, suivie de la transphosphorylation de résidus tyrosine spécifiques [9]. La partie intracellulaire de KIT présente 21 résidus tyrosine, dont au moins 10 sont phosphorylés après activation du récepteur [9]. Ces résidus phosphorylés lient des protéines de signalisation en aval, qui contrôlent la prolifération ou l'apoptose, l'activation et/ou la migration [10]. Parmi les voies de signalisation recrutées, les mieux documentées sont la voie PI3-kinase (PI3-K)/AKT/mTOR, la voie JAK2-STAT1/5, la voie des kinases de la famille SRC (SFK), la voie de la protéine kinase activée par le mitogène (MAPK) et les phospholipases (notamment la PLC- γ) (pour une revue, voir [11]).

3. Implication des anomalies de *KIT* au cours des mastocytoses

Le SCF étant la principale cytokine responsable de la prolifération des mastocytes, différentes équipes ont recherché si une augmentation de la sécrétion de cette molécule pouvait être impliquée dans la physiopathologie des mastocytoses. Sans données convaincantes, les recherches ont ensuite été effectuées sur le récepteur KIT et des anomalies récurrentes de la structure du gène ont alors été trouvées dans les mastocytes néoplasiques des patients atteints de SM et des enfants atteints de mastocytoses cutanées (principalement *KIT* D816V chez les adultes) (Fig. 1) [1].

3.1. Mastocytose pédiatrique cutanée

En 1998, Buttner et al. ont rapporté qu'aucun des 11 patients pédiatriques analysés n'avait une mutation au codon 816, ce qui suggérait que la mastocytose de l'enfance pouvait être réactive plutôt que clonale [12]. Plus tard, Yanagihori et al. ont trouvé

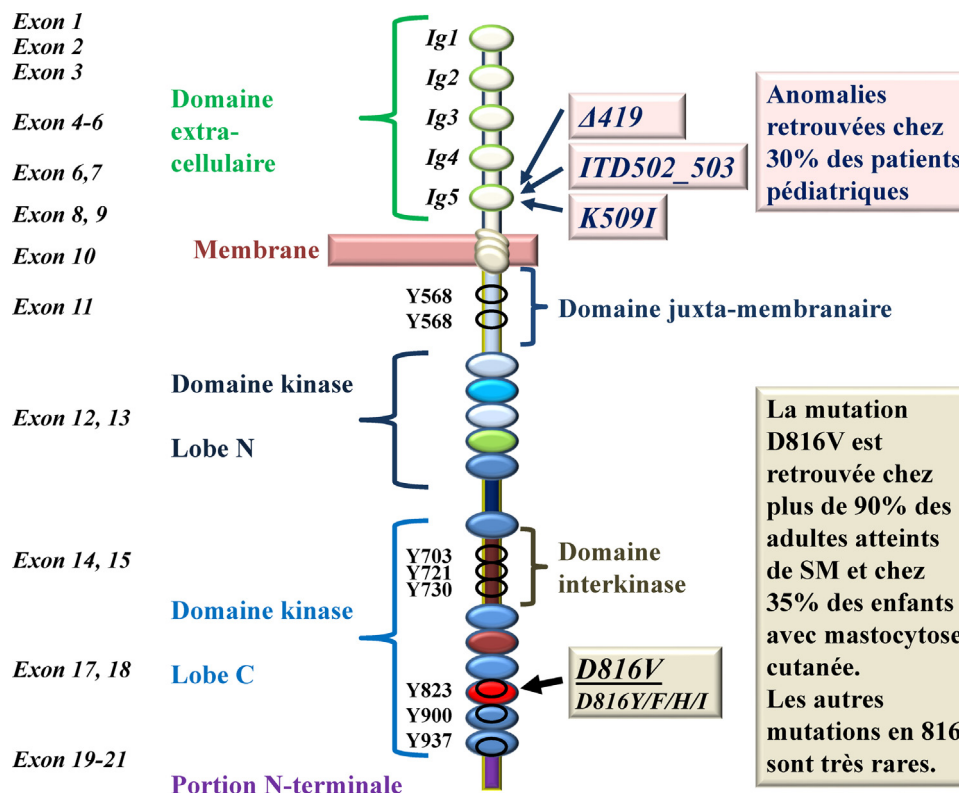


Fig. 1. Représentation de la structure de KIT, illustrant la fonction connue de ses domaines et la localisation des mutations les plus fréquemment observées chez les patients pédiatriques ou adultes atteints de mastocytose. Le gène *KIT*, situé sur le chromosome 4q12 chez l'homme, comprend 21 exons transcrits/traduits en un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase (RTK) de type III de 145 kDa et de 976 acides aminés. La structure de KIT est caractérisée par la présence de cinq sous-unités de type « Immunoglobulin-like » (Ig1 à Ig5) dans le domaine extracellulaire, qui contient un site de liaison du ligand (le *stem cell factor* ou SCF) et un site de dimérisation, et est lié à une région cytoplasmique par une courte hélice transmembranaire. La région cytoplasmique de KIT est constituée d'un domaine juxtamembranaire auto-inhibiteur et d'un domaine kinase séparé en une extrémité proximale (Lobe N) et une partie distale (Lobe C) reliées par une région charnière. Dans le KIT humain, le domaine interkinase (77 résidus) et le domaine juxtamembranaire (35 résidus) contiennent respectivement 3 et 2 résidus tyrosine. Le récepteur est présenté sous sa forme monomérique, mais il se dimérise après fixation de son ligand, le SCF. Les tyrosines (Y) potentiellement importantes pour la signalisation du récepteur sont représentées dans leur position intracytoplasmique. La mutation D816V située dans le domaine phosphotransférase est retrouvée chez plus de 90 % des patients adultes atteints de mastocytose systémique et 35 % des enfants atteints de mastocytose cutanée, tandis que les mutants du domaine extracellulaire sont retrouvés chez près de 40 % des enfants. Seuls les 3 mutants les plus fréquemment rencontrés chez les enfants sont représentés ici. Δ : délétion ; ITD : duplication en tandem.

des mutations dans le codon 816 chez 10 enfants sur 12 avec mastocytose [13] et Verzijl et al. ont constaté que 25 % des enfants atteints d'urticaire pigmentaire présentaient la mutation D816V [14].

Plus récemment, nous avons examiné la présence de mutations de *KIT* chez 50 enfants de moins de 16 ans [15]. Nous avons trouvé 18 enfants (36 %) avec la mutation D816V et 3 enfants avec d'autres mutations dans le codon 816 (D816Y [$n = 2$] et D816I [$n = 1$]). Par ailleurs, environ 40 % des enfants restants présentaient des mutations différentes, principalement situés dans les exons 8 et 9 (Δ417-418, D419Y, C443Y, S476I, ITD502-503, K509I, D572A) (dont certaines sont décrites dans la Fig. 1). Ainsi, 76 % des patients pédiatriques présentent des altérations de *KIT*, faisant aussi de la mastocytose de l'enfant une maladie clonale, avec un spectre de mutations de *KIT* moins restreint que chez les adultes.

3.2. Mastocytose systémique indolente (ISM)

Le mutant *KIT* D816V est l'anomalie la plus fréquente au cours des ISM, touchant près de 100 % des patients [16]. Chez

certain patients avec ISM, la présence de la mutation *KIT* D816V dans les lignées hématologiques non mastocytaires semble être un facteur prédictif du risque de progression [16].

3.3. Mastocytose systémique agressive (ASM)

L'ASM a une évolution progressive et un mauvais pronostic (survie médiane de 41 mois) [17]. Des défaillances organiques peuvent y être retrouvées [17]. La plupart des patients avec ASM présentent la mutation *KIT* D816V, qui est, dans ce cas, généralement retrouvée dans toutes les lignées myéloïdes [17].

3.4. Mastocytose systémique associée à une maladie hématologique clonale non mastocytaire (SM-AHNMD)

Les SM-AHNMD sont un ensemble de SM hétérogènes au niveau biologique et clinique. Le compartiment SM peut être une ISM, une ASM ou une leucémie à mastocytes, tandis que l'AHNMD est d'origine myéloïde dans la plupart des cas [1]. Cependant, les AHNMD peuvent comprendre tous types d'hémopathies, y compris des lymphomes [1].

L'existence d'une relation clonale entre les deux composantes de la maladie est restée longtemps inexplorée. Néanmoins, une étude récente a testé 48 patients avec SM-AHNMD pour la présence du mutant de *KIT* dans le compartiment mastocytaire et le composant AHNMD de la maladie [18]. Le mutant *KIT* D816V a ici été retrouvé dans le compartiment mastocytaire chez presque tous les patients, exceptés ceux qui avaient une leucémie à éosinophiles associée, et dans les cellules non mastocytaires de la plupart des patients avec leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), suggérant que le mutant *KIT* D816V apparaît dans un précurseur commun mastocyte/monocyte, contrairement aux patients avec d'autres hémopathies myéloïdes associées où *KIT* D816V est moins fréquemment détectable dans le compartiment malin non mastocytaire. Enfin, aucun des patients présentant une SM avec lymphome associé n'avait la mutation *KIT* D816V dans les cellules lymphomateuses [18].

3.5. Leucémie à mastocytes (MCL)

La structure de *KIT* a été analysée chez 28 des 51 patients avec MCL publiés, et la mutation *KIT* D816V n'a été détectée que chez 13 de ces 28 patients (46 %), ce qui contraste avec la haute fréquence de cette mutation dans les autres formes de SM [19].

3.6. Sarcome mastocytaire

Le sarcome à mastocytes est une tumeur agressive extrêmement rare, se présentant comme une masse solitaire composée de mastocytes malins très atypiques [20]. La structure de *KIT* a été étudiée dans de très rares cas et a montré soit l'absence de mutation, soit la présence de mutations non 816 [20].

3.7. Formes familiales de mastocytose

Des cas familiaux de mastocytose ont été rapportés dans plus de 50 familles depuis le milieu des années 1880. La plupart des cas étaient des mastocytoses cutanées pédiatriques sans mutations de *KIT* ou avec des anomalies rares (K509I, A533D, N822I, M835K, S849I, Δ419 ou Δ559-560) [21]. La plupart du temps, l'anomalie de *KIT* était de nature germinale et certaines de ces mutations étaient sensibles à l'imatinib, au moins in vitro.

4. Conséquences thérapeutiques des diverses anomalies de *KIT*

Il existe de fortes variations de la sensibilité des mutants de *KIT* aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de type II (par exemple l'imatinib) par rapport au *KIT* sauvage [22]. Ainsi, avant d'utiliser une thérapie ciblée visant à inhiber l'activité TK de *KIT* pour le traitement de chaque patient, il est obligatoire de connaître son statut mutationnel. Cependant, même avec un ciblage adéquat du mutant de *KIT*, une rémission complète est rarement obtenue, en particulier dans les formes avancées.

4.1. Mutants du domaine phosphotransférase (PTD) de *KIT*

Les mutations en 816 induisent une résistance importante de *KIT* à l'imatinib in vitro, ainsi qu'ex vivo sur des cellules de patients [22]. Compte tenu de cette résistance du mutant le plus fréquemment rencontré vis-à-vis de l'imatinib, d'autres ITK, plus ou moins ciblés, ont été testés in vitro et dans des études cliniques chez des patients à un stade avancé de SM.

Le dasatinib, un puissant inhibiteur des kinases de la famille SRC (SFK), qui sont des médiateurs importants de l'activité de *KIT*, inhibe le mutant *KIT* D816 in vitro et ex vivo, mais s'est montré inefficace chez les quelques patients avec ASM traités à ce jour [23].

La midostaurine (PKC412) inhibe la protéine kinase C, VEGFR-2, PDGFRα, FLT3 et *KIT*. Cette molécule diminue la phosphorylation de *KIT* dans la lignée mastocytaire leucémique humaine *KIT* D816V+ HMC-1.2, ainsi que dans les cellules des patients *KIT* D816V+, à des concentrations pharmacologiques in vitro [24]. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour examiner les effets de cet inhibiteur multi-kinases qui semble bien toléré et capable d'induire un taux élevé de réponses [25].

4.2. Mutants des domaines juxtamembranaire, transmembranaire ou extracellulaire

La mutation juxtamembranaire V560D/G augmente la sensibilité du récepteur aux inhibiteurs de *KIT* [26]. Ainsi, l'imatinib inhibe à des concentrations faibles la prolifération de la lignée HMC-1.1, clone ne présentant que la mutation *KIT* V560G [26]. Cependant, ce mutant est très rarement observé dans les SM.

Une mutation du domaine transmembranaire de *KIT* est exceptionnelle dans les SM. En effet, à ce jour, seul un cas d'un patient de 25 ans avec une SM et une mutation *KIT* F522C germinale a été publié [27]. Chez ce patient, le traitement par imatinib a induit une amélioration spectaculaire de l'infiltration mastocytaire et des symptômes cliniques [27].

Par ailleurs, la plupart des mutants de *KIT* trouvés dans le domaine extracellulaire du récepteur, en particulier ceux décrits chez les enfants, se sont révélés très sensibles à l'imatinib, au moins in vitro [15].

Enfin, dans les très rares cas de SM sans anomalie de *KIT* (*KIT* WT), l'imatinib a démontré une activité significative in vivo [28].

5. Autres anomalies moléculaires rencontrées au cours des mastocytoses systémiques

Les anomalies additionnelles les plus fréquemment rencontrées au cours des SM, surtout dans les formes avancées, touchent *TET2*, *SRSF2* et *ASXL1*. Elles seront développées par la suite. Les autres anomalies plus rares sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1

Distribution des mutations de *NRAS*, *KRAS*, *CBL*, *DNMT3A*, *ETV6*, *EZH2*, *RUNX1* ou *SETBP1* à travers les 4 cohortes de patients testés.

Études	Wilson et al. [30]	Traina et al. [5]	Schwaab et al. [7]	Hanssens et al. (sous presse)
Nombre et caractéristiques des patients de l'étude	Cohorte de 44 patients <i>KIT</i> D816V+ dont 27 avec ISM, 9 avec SSM, 4 avec SM-AHNMD et 4 avec ASM	Cohorte de 26 patients (15 ISM, 8 SM-AHNMD, 2 ASM et 1 sarcome mastocytaire)	Cohorte de 39 patients <i>KIT</i> D816V+ avec SM (dont 10 avec ISM, 2 avec SSM, 2 avec SM-AHNMD, 15 avec ASM et 7 avec MCL ; dans ces deux derniers cas la plupart des patients (15) ayant une AHNMD associée)	Cohorte de 72 patients (41 patients avec forme non agressive, dont 9 avec une AHNMD associée et 31 patients avec une forme agressive, dont 15 avec une AHNMD associée)
Mutations de <i>NRAS</i>	2 patients (1 avec ASM et 1 avec SM-LMMC)	Non testé	2 patients avec ASM	2 patients avec SM-AHNMD
Mutations de <i>KRAS</i>	Aucun patient positif	Non testé	4 patients dont 3 avec une ASM et 1 avec une MCL	Aucun patient positif
Mutations de <i>CBL</i>	Non testé	1 patient avec SM-AHNMD	8 patients dont 7 avec AHNMD et 1 avec ISM	1 patient
Mutations de <i>DNMT3A</i>	Non testé	3 patients dont 2 avec ISM et 1 avec SM-LMMC	Aucun patient positif	Aucun patient positif
Mutations d' <i>ETV6</i>	Non testé	Non testé	1 patient avec SM-AHNMD	Non testé
Mutations d' <i>EZH2</i>	Non testé	Aucun patient positif	2 patients dont 1 SM-AHNMD et 1 ASM-AHNMD	Aucun patient positif
Mutations de <i>RUNX1</i>	Non testé	Non testé	9 patients, tous avec une ASM, associée ou non à une AHNMD	Non testé
Mutations de <i>SETBP1</i>	Non testé	Non testé	1 patient avec ISM	Non testé

ISM : formes indolentes ; SM : mastocytoses systémiques ; SM-AHNMD : SM associée à une hémopathie clonale non mastocytaire ; ASM : SM agressive ; MCL : leucémie à mastocytes ; LMMC : leucémie myéломonozytaire chronique.

5.1. Mutations du gène *TET2*

Dans une première étude publiée en 2009 sur une cohorte de 48 patients avec SM, il a été rapporté que 29 % des patients avaient une mutation de *TET2* (15 % des patients ISM, 40 % des patients ASM et 35 % des patients avec SM-AHNMD) [29]. En outre, les auteurs ont montré une corrélation entre la présence d'une lésion de *TET2* et celle du mutant *KIT* D816V [29].

La présence de mutations du gène *TET2* dans les mastocytoses a ensuite été confirmée par deux autres études parues en 2012. La première étude menée sur une cohorte de 26 patients (15 ISM, 8 SM-AHNMD, 2 ASM et 1 sarcome mastocytaire) a retrouvée des mutations de *TET2* chez 6 patients (23 %), surtout ceux atteints de SM-AHNMD (5 patients sur 6) [5]. La deuxième étude, effectuée par notre équipe, a porté sur une cohorte de 74 patients atteints de mastocytose, catégorisés selon la classification de l'OMS en maladie agressive ($n = 32$) ou non agressive ($n = 42$) [6]. Nous avons détecté des mutations du gène *TET2* chez 15 (20,3 %) de nos patients, qui étaient tous mutés pour *KIT* et présentaient une forme agressive de mastocytose [6]. Nous avons en outre pu montrer, par analyse clonale effectuée de cellules médullaires chez 2 patients, que les mutations de *TET2* sont un événement précédant l'apparition de la mutation *KIT* D816V [6].

Plus récemment, Schwaab et al. ont étudié une cohorte de 39 patients *KIT* D816V+ avec SM (dont 10 avec ISM, 2 avec

SSM, 2 avec SM-AHNMD, 15 avec ASM et 7 avec MCL ; dans ces deux derniers cas la plupart des patients (15) ayant une AHNMD associée) [7]. Les auteurs ont trouvé 29 mutations de *TET2* identifiées chez 15 (38,5 %) des 39 patients, tous ayant une SM-AHNMD. En outre, les auteurs ont montré une diminution de la survie globale chez les patients porteurs de ces mutations [7].

Au total, il semble exister une coopération oncogénique entre *KIT* D816V et mutations du gène *TET2* et ces mutations de *TET2* constitueraient ainsi un marqueur potentiel pour diagnostiquer les formes graves de mastocytose.

5.2. Mutations de *SRSF2*

Chez l'homme, l'épissage de l'ARNm est réalisé par le spliceosome, constitué de différentes molécules, dont *SF3B1*, *U2AF1* et *SRSF2*. Des mutations dans ces molécules ont été retrouvées chez des patients atteints de différentes hémopathies.

Schwaab et al. ont analysé la présence de mutations de *SRSF2* dans leur cohorte de 39 patients [7]. Fait intéressant, les auteurs ont trouvé 14 patients (35 %) présentant une mutation de *SRSF2* [7]. Nous avons également testé une cohorte de 72 patients (41 patients avec forme non agressive, dont 9 avec une AHNMD associée et 31 patients avec une forme agressive, dont 15 avec une AHNMD associée) pour la présence de la

mutation *SRSF2*. Nous avons constaté que la mutation classique *SRSF2* au résidu P95 était présente chez 23,6 % des patients (Hanssens et al., sous presse). De plus, nous avons constaté une forte corrélation entre présence de la mutation *SRSF2*-P95 et la présence d'une AHNMD. Enfin, nous avons trouvé un lien statistiquement significatif entre la présence d'une mutation de *TET2* et de celle d'une mutation de *SRSF2*-P95 (Hanssens et al., sous presse).

5.3. Mutations d'*ASXL1*

La protéine *ASXL1* semble être impliquée dans le remodelage de la chromatine. Des mutations d'*ASXL1* se produisent fréquemment dans diverses hémopathies myéloïdes dont elles aggravent le pronostic.

En 2012, le groupe de Traina et al. a séquencé le gène *ASXL1* dans sa cohorte de 26 patients (voir plus haut). Les auteurs ont trouvé 3 mutations hétérozygotes d'*ASXL1* sur leurs 26 patients (12 %) [5]. Fait intéressant, un des patients positifs avait une ISM et n'avait pas d'autre anomalie (à l'exception d'une mutation de *KIT* D816V), tandis que les 2 autres patients atteints, qui présentaient une SM-AHNMD, étaient également positifs pour une mutation de *TET2* [5]. Plus récemment, Schwaab et al. ont retrouvé des mutations d'*ASXL1* chez 8 (20,5 %) des 39 patients analysés [7]. En outre, tous les patients positifs avaient une SM-AHNMD. De plus, 4 de ces 8 patients avaient en plus une mutation de *TET2* [7]. Les auteurs ont par ailleurs montré un effet négatif des mutations d'*ASXL1* sur la survie globale des patients [7].

5.4. Mutations plus rares : *NRAS*, *KRAS*, *CBL*, *DNMT3A*, *ETV6*, *EZH2*, *RUNX1* ou *SETBP1*

Dans les mastocytoses systémiques, ces mutations se trouvent généralement à des fréquences inférieures à celles de *TET2*, d'*ASXL1* ou de *SRSF2*, et plus fréquemment dans les patients avec SM-AHNMD. Comme peu de données sont disponibles, il est difficile de caractériser leur impact sur le pronostic, la réponse au traitement ou la survie globale des patients. L'occurrence de ces différentes mutations trouvées dans les différentes études menées est représentée dans le Tableau 1.

6. Conclusion

Dans les mastocytoses systémiques (SM), le mutant *KIT* D816V est détecté dans la très grande majorité des cas (> 90 %). Néanmoins, l'agressivité de la maladie est variable selon les patients. Ceci pourrait être en rapport avec la présence d'anomalies génétiques additionnelles pouvant influencer la sévérité et la progression de la maladie. Les données résumées ici confirment que cette complexité génétique existe dans les SM. Ainsi, dans les formes avancées de la maladie, la plupart des patients présentent une ou plusieurs anomalies génétiques additionnelles. Certaines de ces anomalies sont rarement rencontrées, d'autres sont relativement fréquentes et retrouvées dans une proportion importante des patients testés. Ceci est

particulièrement le cas pour les mutants de *TET2* (± 30 % des patients). En outre, des mutations de *SRSF2* et d'*ASXL1* sont présentes dans une proportion significative de patients testés et sont liées à une maladie plus agressive. Par ailleurs, une proportion importante de patients avec forme avancée présente 2 à > 5 mutations additionnelles.

Ainsi, ces données suggèrent que la mastocytose systémique indolente pourrait être une maladie essentiellement liée à la présence du mutant *KIT* D816V, tandis que des anomalies génétiques additionnelles pourraient être responsables de la progression dans les phases avancées de SM. Bien que ces anomalies génétiques soient d'une importance pronostique évidente, leur intérêt thérapeutique reste à explorer dans un futur proche.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

L'équipe (Siham Bibi, Florent Langenfeld, Sylvie Jeannin-gros et Michel Arock) est soutenue par la Fondation de France ; l'équipe (Patrice Dubreuil) est soutenue par la Ligue nationale contre le cancer (équipe labellisée) et l'INCa ; Florent Langenfeld est soutenu par une bourse de la Ligue nationale contre le cancer.

Références

- [1] Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010;3:497–516.
- [2] Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res* 2013;3:159–72.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed., Lyon, France: WHO; 2008.
- [4] Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603–25.
- [5] Traina F, Visconte V, Jankowska AM, Makishima H, O'Keefe CL, Elson P, et al. Single nucleotide polymorphism array lesions, *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* and *CBL* mutations are present in systemic mastocytosis. *PLoS One* 2012;7:e43090.
- [6] Soucie E, Hanssens K, Mercher T, Georgin-Lavialle S, Damaj G, Livideanu C, et al. In aggressive forms of mastocytosis, *TET2* loss cooperates with c-KITD816V to transform mast cells. *Blood* 2012;120:4846–9.
- [7] Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, Walz C, Fabarius A, Pfirrmann M, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013;122:2460–6.
- [8] Morii E. Development of mast cells: analysis with mutant mice. *Int J Hematol* 2007;86:22–6.
- [9] Roskoski Jr R. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase—the stem cell factor receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338:1307–15.
- [10] Roskoski Jr R. Signaling by Kit protein-tyrosine kinase—the stem cell factor receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;337:1–13.
- [11] Lennartsson J, Ronnstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev* 2012;92:1619–49.

- [12] Buttner C, Henz BM, Welker P, Sepp NT, Grabbe J. Identification of activating c-kit mutations in adult-, but not in childhood-onset indolent mastocytosis: a possible explanation for divergent clinical behavior. *J Invest Dermatol* 1998;111:1227–31.
- [13] Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F. c-kit Mutations in patients with childhood-onset mastocytosis and genotype-phenotype correlation. *J Mol Diagn* 2005;7:252–7.
- [14] Verzijl A, Heide R, Oranje AP, van Schaik RH. C-kit Asp-816-Val mutation analysis in patients with mastocytosis. *Dermatology* 2007;214:15–20.
- [15] Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804–15.
- [16] Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006;108:2366–72.
- [17] Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013;121:2393–401.
- [18] Sotlar K, Colak S, Bache A, Berezowska S, Krokowski M, Bultmann B, et al. Variable presence of KITD816V in clonal haematological non-mast cell lineage diseases associated with systemic mastocytosis (SM-AHNMD). *J Pathol* 2010;220:586–95.
- [19] Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandesris MO, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood* 2013;121:1285–95.
- [20] Georgin-Lavialle S, Aguilar C, Guieze R, Lhermitte L, Bruneau J, Fraitag S, et al. Mast cell sarcoma: a rare and aggressive entity—report of two cases and review of the literature. *J Clin Oncol* 2013;31:e90–7.
- [21] Fett NM, Teng J, Longley BJ. Familial urticaria pigmentosa: report of a family and review of the role of KIT mutations. *Am J Dermatopathol* 2013;35:113–6.
- [22] Gotlib J. KIT mutations in mastocytosis and their potential as therapeutic targets. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:575–92.
- [23] Aichberger KJ, Sperr WR, Gleixner KV, Kretschmer A, Valent P. Treatment responses to cladribine and dasatinib in rapidly progressing aggressive mastocytosis. *Eur J Clin Invest* 2008;38:869–73.
- [24] Gleixner KV, Mayerhofer M, Sonneck K, Gruze A, Samorapoompichit P, Baumgartner C, et al. Synergistic growth-inhibitory effects of two tyrosine kinase inhibitors, dasatinib and PKC412, on neoplastic mast cells expressing the D816V-mutated oncogenic variant of KIT. *Haematologica* 2007;92:1451–9.
- [25] Ustun C, DeRemer DL, Akin C. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2011;35:1143–52.
- [26] Frost MJ, Ferrao PT, Hughes TP, Ashman LK. Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant. *Mol Cancer Ther* 2002;1:1115–24.
- [27] Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004;103:3222–5.
- [28] Alvarez-Twose I, Gonzalez P, Morgado JM, Jara-Acevedo M, Sanchez-Munoz L, Matito A, et al. Complete response after imatinib mesylate therapy in a patient with well-differentiated systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2012;30:e126–9.
- [29] Tefferi A, Levine RL, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, et al. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFRα correlates. *Leukemia* 2009;23:900–4.
- [30] Wilson TM, Maric I, Simakova O, Bai Y, Chan EC, Olivares N, et al. Clonal analysis of NRAS activating mutations in KIT-D816V systemic mastocytosis. *Haematologica* 2011;96:459–63.