

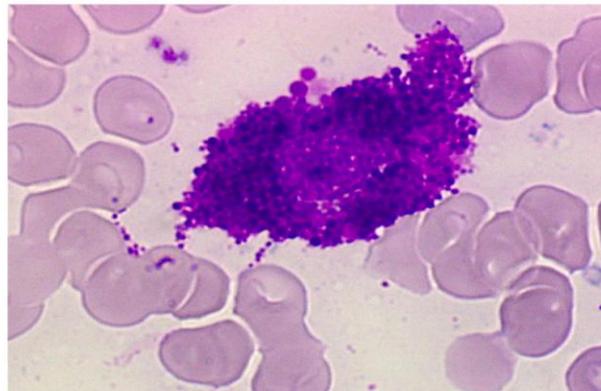
Mastocytoses – Syndrome d’activation mastocytaire & Allergie : quels liens?

Dr Olivia Chandesris, CEREMAST, Necker, Paris

On behalf of the CEREMAST study group

Coordination Pr Olivier Hermine – Pr Olivier Lortholary, Necker, Paris

avis.ceremast@nck.aphp.fr



Pas de conflit d'intérêt à déclarer

Centre de référence des mastocytoses

avis.ceremast@nck.aphp.fr

Coordonnateur

Pr O. HERMINE - Interniste-hématologue

Co-coordonnateurs

- Pr O. LORTHOLARY – Interniste infectiologue
- Pr C. BODEMER – Dermatologue pédiatre
- Dr S. BARETE – Dermatologue

Médecin référent

Dr MO. CHANDESRIS

Interniste-hématologue

Attachée de recherche clinique

Mme H BOUKTIT

Assistante de coordination

Mme AF. BELLAIS

Par mail: avis.ceremast@nck.aphp.fr

Par téléphone : 01 44 49 53 31 ou 32 ou 34

Par fax : 01 44 49 53 40

Service d'Hématologie Adulte

Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres 75015 Paris

Laboratoires de référence

- CNRS UMR 8147 (Necker): Pr O. HERMINE, Dr S. GEORGIN-LAVIALLE, Dr J. BRUNEAU
- INSERM U891 (Marseille): Pr P. DUBREUIL, K. HANSSSENS
- Anatomopathologie (Necker): Dr D. CANIONI, Dr S. FRAITAG
- Hématologie biologique (Necker): Dr V. ASNAFI, Dr C. BROUZES, Dr A. TRINQUAND
- Cytogénétique (Necker): Pr S. ROMANA

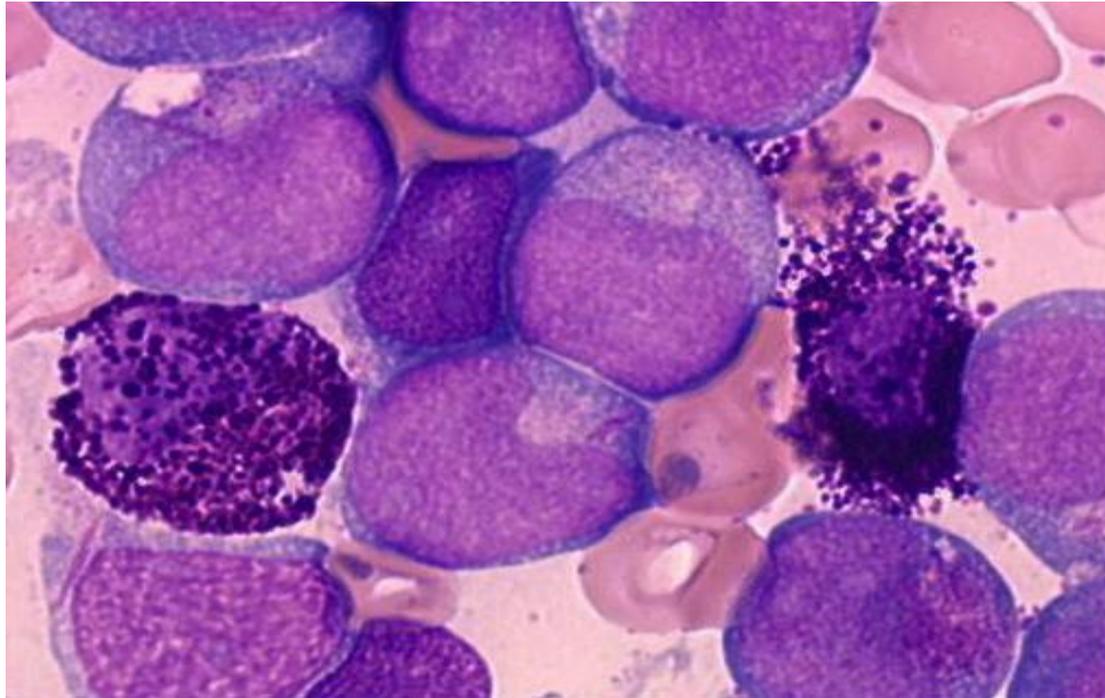
Référents cliniciens spécialistes

- Rhumatologie: Dr K. BRIOT (Cochin), Dr L. FRENZEL (Necker)
- Allergologie: Dr A. SORIA (Tenon)
- Anesthésie: Dr P. DEWACHTER (CHU Clermont-Ferrand)
- Hématologie: Dr G. DAMAJ (CHU Amiens)
- Psychiatrie: Dr R. GAILLARD (Sainte-Anne)
- Neurologie: Pr K. HOANG-XUAN (Pitié Salpêtrière)
- Gastroentérologie: Dr H. SOKOL (Saint-Antoine)
- Cardiologie: Dr L. SABBAAH (Necker)
- Pharmacie: Pr P. BOURGET (Necker)

Psychologues

Clinique: Me C REICHERT (Necker)

Mast cells and mast cell degranulation



Les manifestations de dégranulation mastocytaire observées lors des mastocytoses peuvent mimer voire être confondues avec des symptômes d'allergie, a fortiori si le diagnostic de mastocytose n'a pas encore été établi.

Bilan allergologique négatif en cas de réaction due uniquement à la mastocytose !

Mastocytoses

Maladie tumorale clonale hématologique de la famille des syndromes myéloprolifératifs dont le substratum moléculaire principale est une mutation activatrice de *KIT* (*D816V*), récepteur à activité tyrosine kinase responsable de la prolifération, l'accumulation tissulaire et l'activation du mastocyte de façon autonome, permanente et non régulée.

Allergie

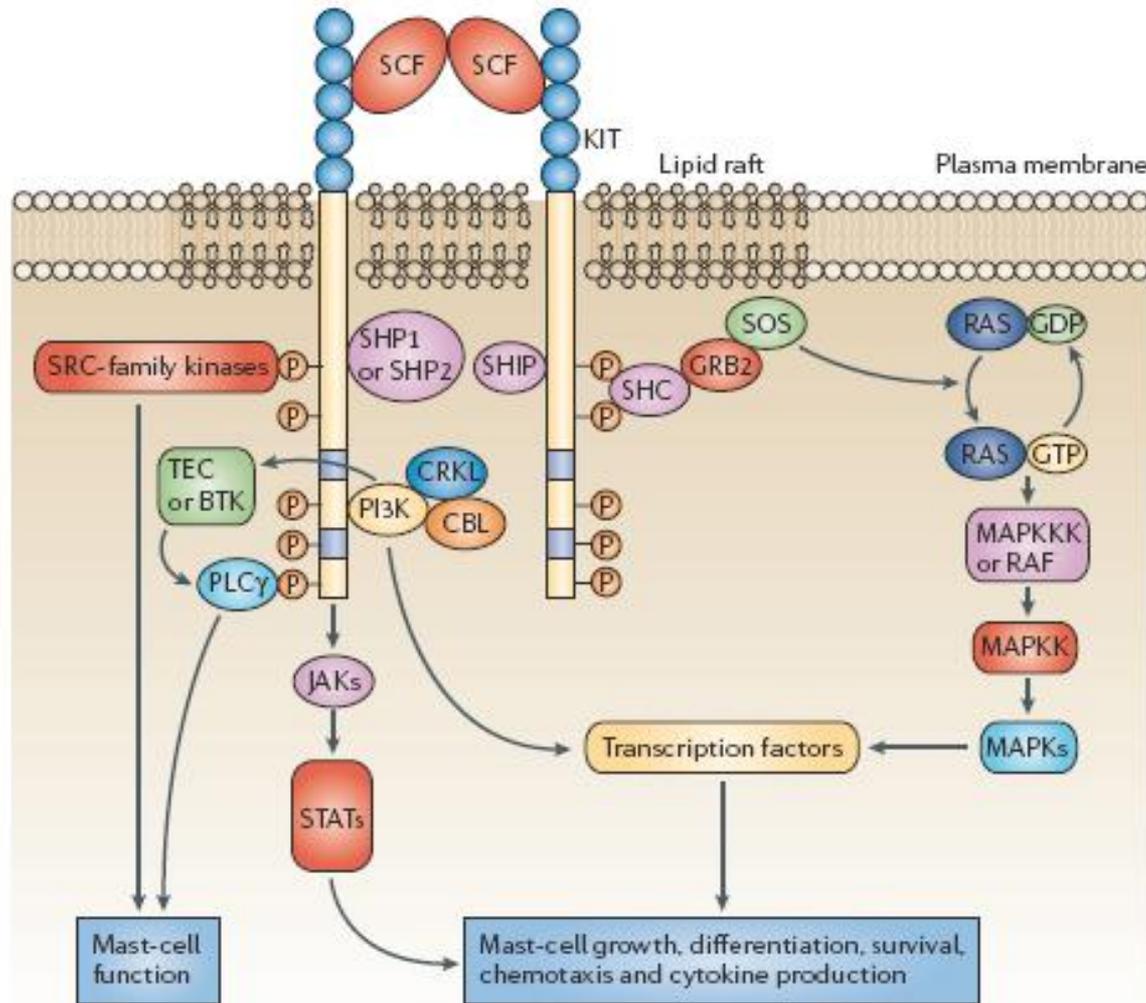
Maladie immunologique caractérisée par une réaction immunitaire anormale (excessive et inadaptée) ou hypersensibilité, pouvant être de nature humorale ou cellulaire, en réponse à une substance appelée allergène survenant après une étape de sensibilisation (immunisation spécifique)

L'activation mastocytaire

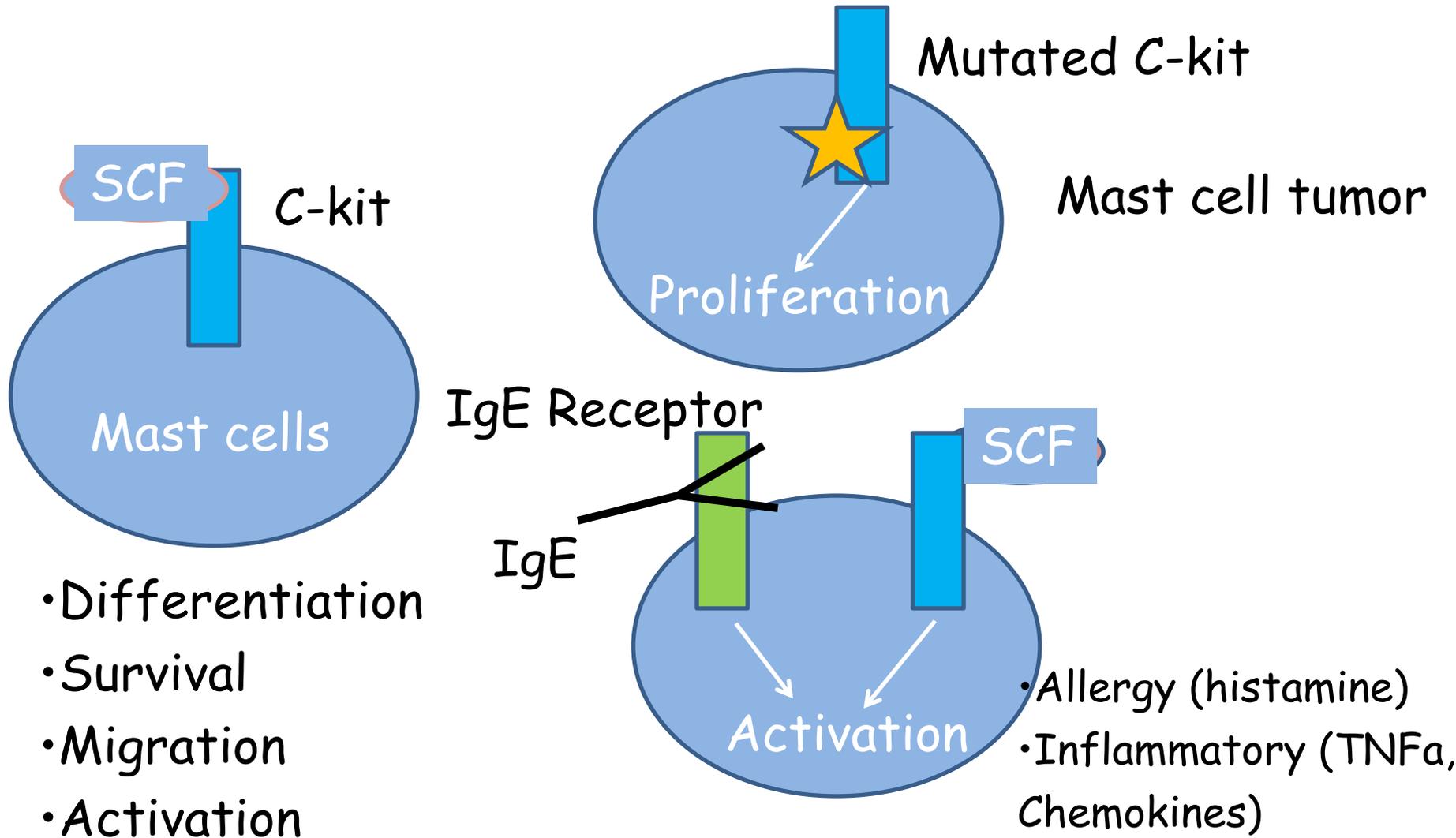
Les mastocytoses ne sont pas une
maladie allergique!

La dégranulation mastocytaire des
mastocytoses est autonome, permanente,
non régulée du fait de la mutation
activatrice de KIT

C-kit activation pathway



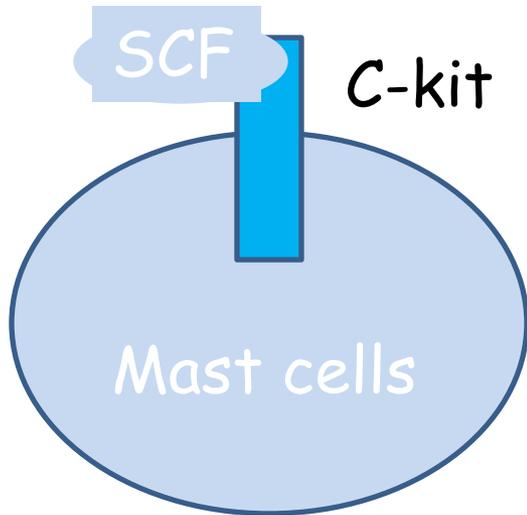
C-kit and mast cells in disease



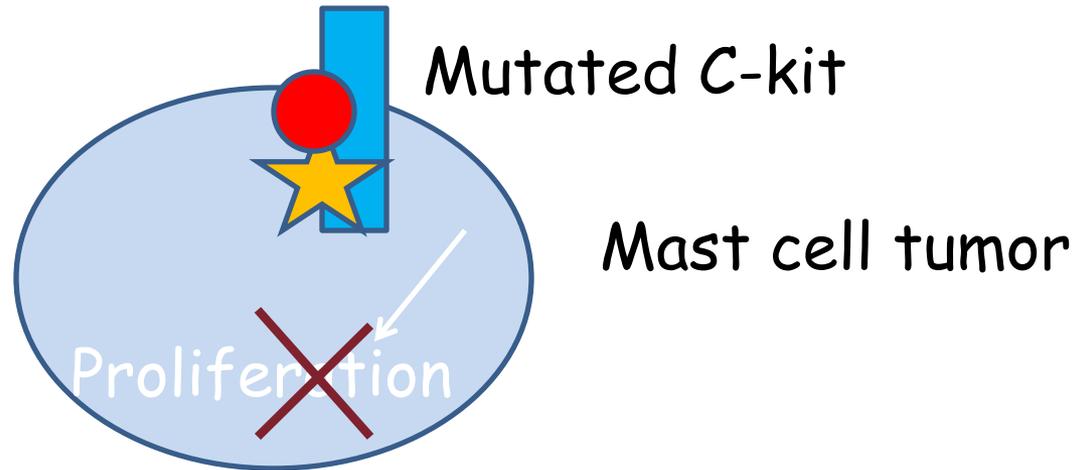
C-kit and mast cell diseases



TKI

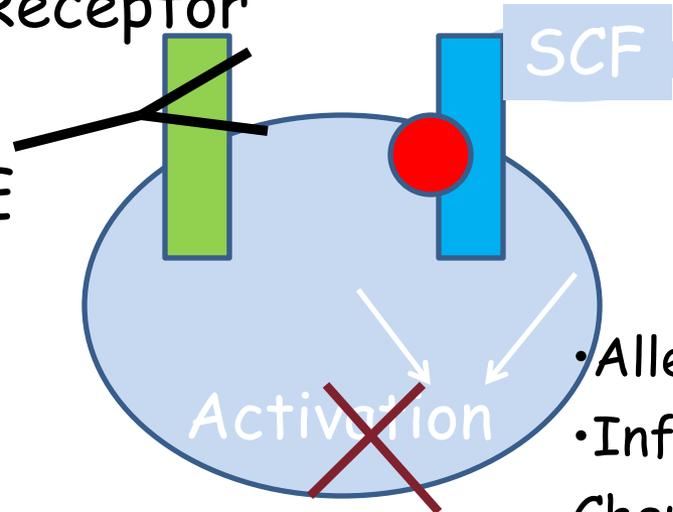


- Differentiation
- Survival
- Migration
- Activation



IgE Receptor

IgE



- Allergy (histamine)
- Inflammatory (TNF α , Chemokines)

Mastocytoses

Etat d'activation mastocytaire de base permanent, indépendant de tout facteur déclenchant.

Les facteurs activateurs de la dégranulation ont en réalité bien plus une action amplificatrice qu'activatrice générant des crises sur un fond d'activation mastocytaire chronique (perçu cliniquement ou pas par le patient).

Allergie

L'exposition initiale à un allergène induit une sensibilisation spécifique.

Toute réexposition à l'allergène déclenche une réaction spécifique d'activation mastocytaire.

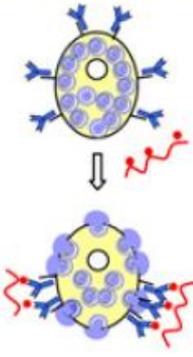
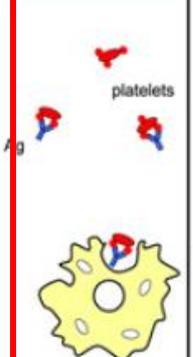
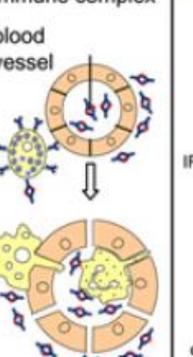
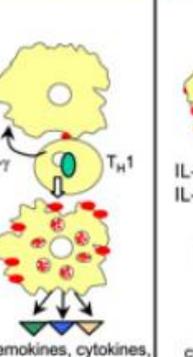
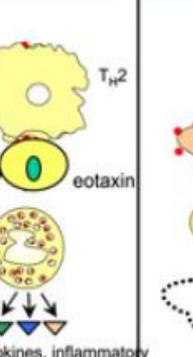
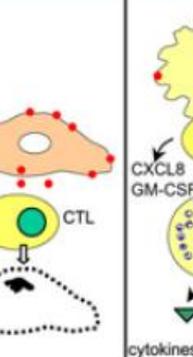
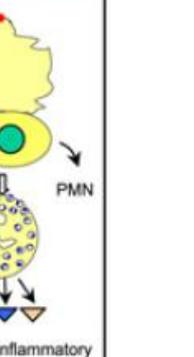
Eviction ciblée et stricte des facteurs identifiés d'activation mastocytaire

Les voies d'activation / de sur-activation mastocytaire sont multiples

- Les voies non immunologiques
 - Aliments
 - Médicaments
 - Facteurs de stress physique et psychique, effort, changement de température
- Les voies immunologiques d'activation : allergie
 - IgE médiée
 - IgG médiée
 - Via l'activation du TCR
 - Via la fixation d'immuns complexes

Classification Gell et Coombs modifiée

(Pichler et al. Medical Clinics of North America 2010)

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b c	Type IV	Type IV d
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?) GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Mast-cell activation	FcR $^+$ cells phagocytes, NK cells)	FcR $^+$ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

Les voies d'activation / de sur-activation mastocytaire sont multiples

• Les voies non immunologiques

Une mastocytose n'exclut pas la possibilité d'une allergie associée justifiant un bilan allergologique (médicaments / aliments / venins d'hyménoptères)

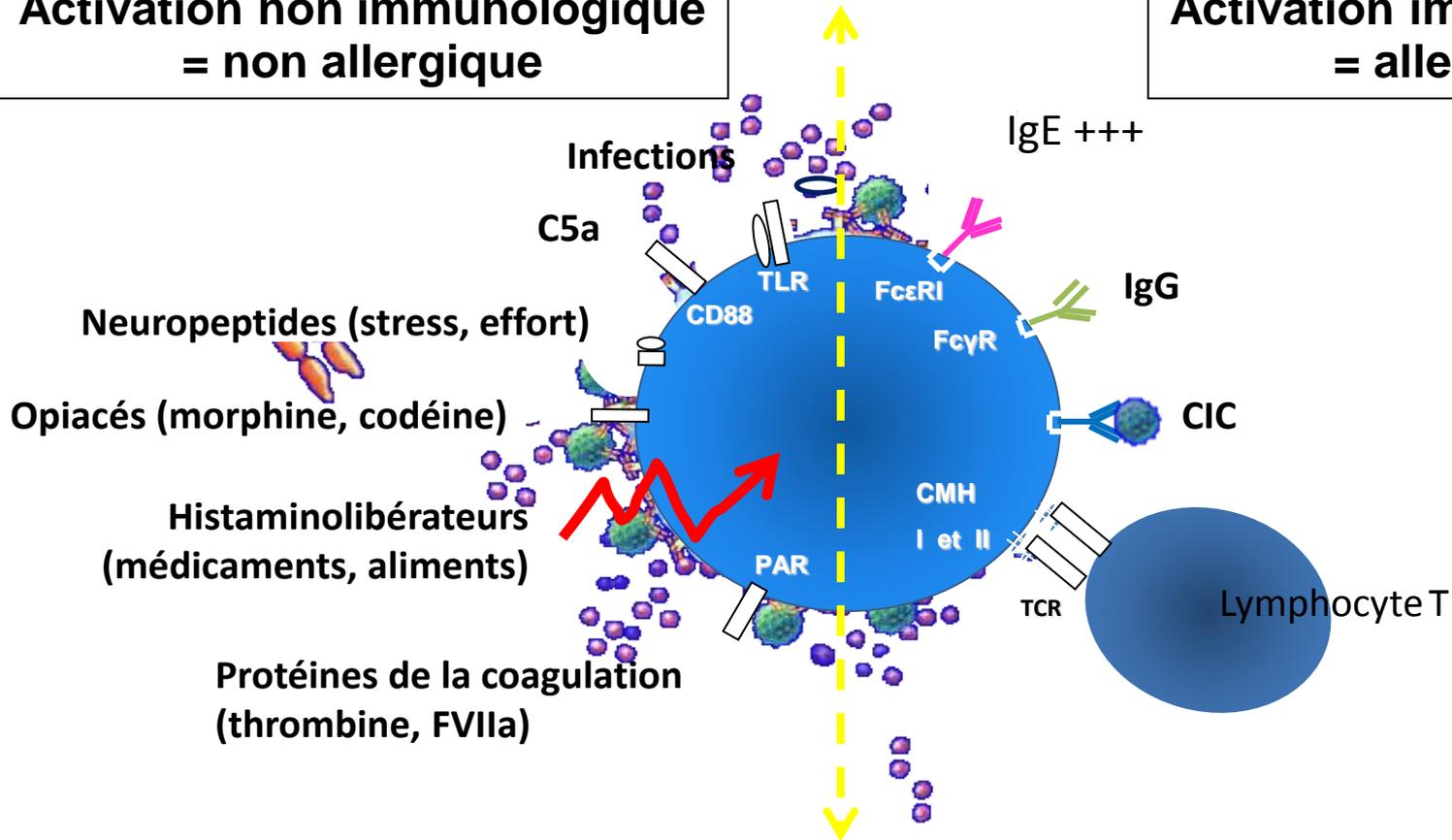
Fréquence de l'allergie / atopie identique à celle de la population générale

- via l'activation du TCR
- Via la fixation d'immuns complexes

Activation mastocytaire

**Activation non immunologique
= non allergique**

**Activation immunologique
= allergique**



Mastocytose/SAMA

Anaphylaxie

Causative agents or stimuli leading to Mast cell degranulation in Mastocytosis

Food: alcohol, peanuts, walnuts, chocolate, sea food

Un allergie = 1 allergène donné

En Mastocytose

* La liste est infinie et le profil de tolérance évolutif !

** Le plus souvent un ensemble de cofacteurs

* In some cases indicated

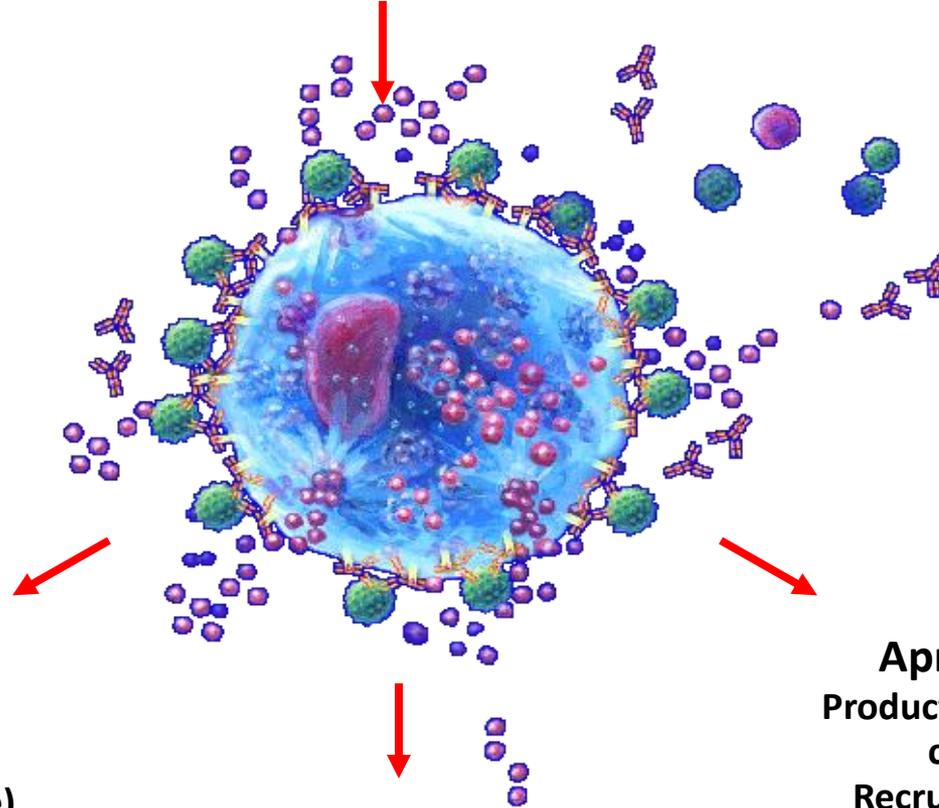
Causative agents or stimuli leading to Mast cell degranulation in Mastocytosis

- Food : alcool, peanuts, wallnuts, chocolate, sea food
- Physical stimulation : traumatisms (surgery, accident, ...), physical excercice, thermic variations (cold and hot baths)
- Psychological : emotions, stress, fatigue...
- Animal venons : insects, snakes, fish...
- Drugs
 - aspirin* et NSAI
 - anticholinergics
 - opioids
 - curares (tubocurarine, succinylcholine), halothan
 - procaïne, lidocaïne
 - ATP
 - interferon alpha*
 - dextran
 - contrast products iode
 - quinin
 - amphotricine B, colistin, néomycine
 - antihypertensive drugs : reserpine, hydralazine

* In some cases indicated

Conséquences de l'activation mastocytaire

Activation (immunologique ou non)



Libération immédiate
Dégranulation :
Histamine
(TNF- α , Protéases, Héparine)

De 3 à 6 heures
Médiateurs lipidiques :
Prostaglandines
Leucotriènes

Après 6 heures
Production de cytokines,
chimiokines
Recrutement infiltrat
inflammatoire

Médiateurs mastocytaires

- **Médiateurs préformés:**

- Histamine
- Major Basic Protein (MBP)
- Sérotonine
- Héparine et/ou chondroïtine sulfate
- Protéases neutres: Tryptase, Chymase, Carboxypeptidase et Cathepsine G
- Hydrolases acides
- Peroxidases

- **Médiateurs néoformés:**

- Essentiellement dérivés lipidiques: leucotriènes, prostaglandines et PAF obtenus après stimulation
- Phospholipase A2 qui génère Acide arachidonique et Lyso-PAF
- Leucotriènes et prostaglandines issus de la métabolisation de l'acide arachidonique de la membrane cellulaire via 2 voies:
 - * Cyclo-oxygénase: PGD₂, PGE₂
 - * Lipo-oxygénase: LTC₄ (+++) et LTB₄ (+)
- PAF issu de l'acétylation du lyso-PAF (Acétyltransférase)

- **Médiateurs synthétisés:**

- Cytokines: IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-4 (peu) IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25, TGF- β , TNF- α ,...
- Facteurs de croissance: SCF, GM-CSF, NGF, VEGF, FGF
- CC-Chimiokines: MIP-1 α , RANTES, Eotaxine

Médiateurs mastocytaires

- Médiateurs préformés:

- Histamine
- Major Basic Protein (MBP)
- Sérotonine
- Héparine et/ou
- Protéases neutre
- Hydrolases acide
- Peroxidases

- Manifestations d'allure allergique
- Hémodynamique / vasodilatation

- Médiateurs

- Essentiellement
- Phospholipase A₂
- Leucotriènes et
* Cyclo-o
- * Lipo-ox
- PAF issu de l'a

- Inflammation
- Hémostase
- Douleur
- Manifestations neuro-psychiques
- Métabolisme osseux

- Médiateurs

- Cytokines: IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25,
TGF- β , TNF- α , ...
- Facteurs de croissance: SCF, GM-CSF, NGF, VEGF, FGF
- CC-Chimiokines: MIP-1 α , RANTES, Eotaxine

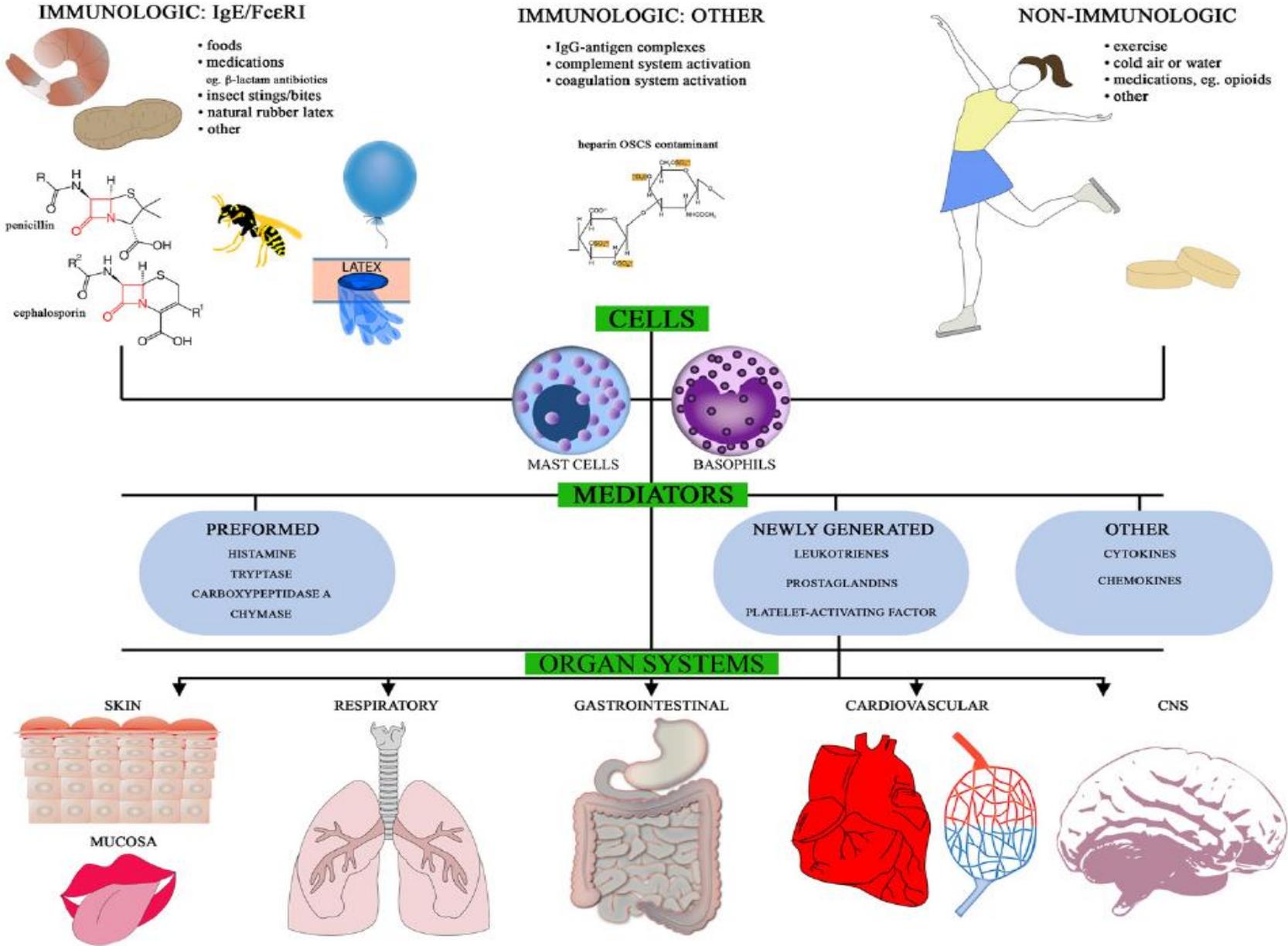
ion

brane cellulaire via 2 voies:

-15, IL-16, IL-18, IL-25,

MECHANISMS AND TRIGGERS

Simons JACI 2009



Symptômes systémiques de dégranulation mastocytaire associés aux mastocytoses

- Symptômes non spécifiques d'organe:
 - Asthénie très fréquente (> 80%)
 - Œdème de Quincke, **choc anaphylactique**, intolérance à divers médicaments, aliments et autres
- Peau: signe de Darier, **prurit** (avec ou sans atteinte cutanée), **flush**
- Tube digestif: **douleurs**, diarrhée, reflux, éructations, ballonnements ...
- Cardio-vasculaire: hypotension, palpitations, défaillance cardiaque
- Poumon et ORL: toux, broncho-constriction, rhinite, conjonctivite...
- Uro-génital: **pollakiurie** (cystite interstitielle), troubles de la libido
- Ostéo-articulaire et musculaire: **douleurs**, polyarthrite, **ostéoporose**
- Troubles psychiatriques: anxiété, dépression, **labilité humeur**, altération vie sociale
- Troubles neurologiques: tb de l'attention et concentration, mémoire, tb du sommeil, **céphalées**, paresthésies....

Effets de la dégranulation au niveau cutané



Flush

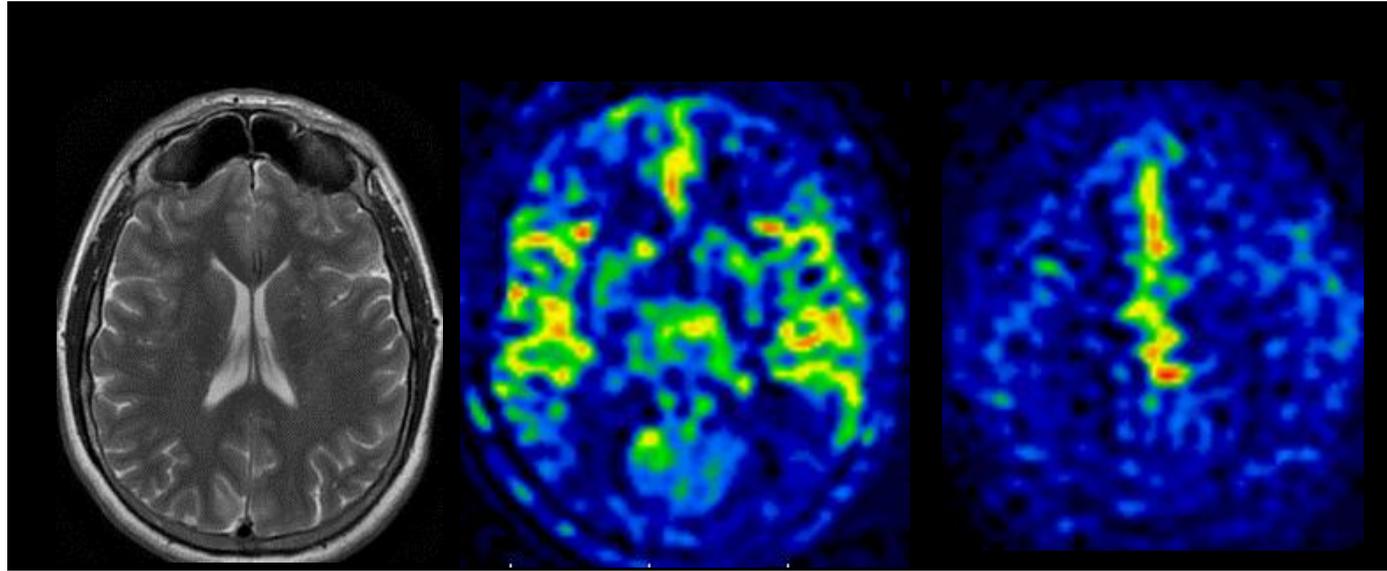
Signe de Darier



Effets de la dégranulation au niveau cérébral

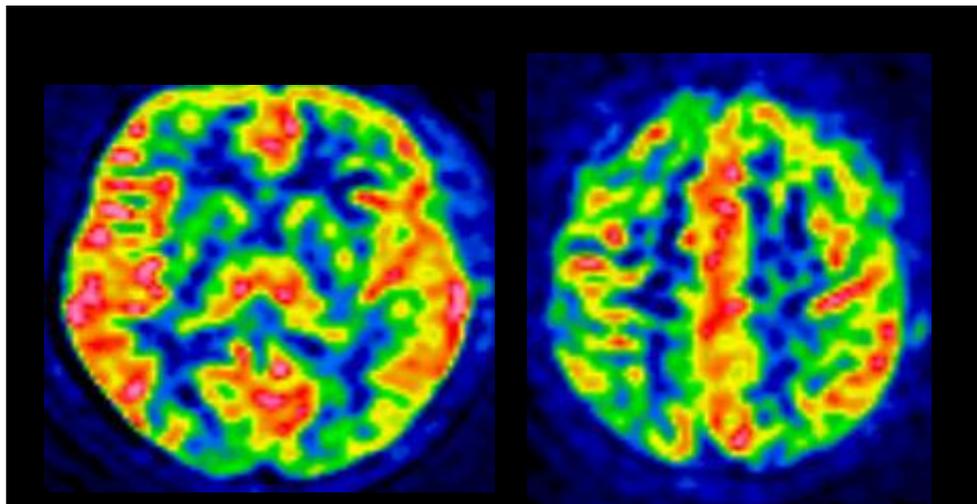
Patient, 53 ans,

↓ Débit sanguin cérébral



IRM/ASL: artériel spin labelling, mesure du débit sanguin cérébral

Témoin sain, même age,
même échelle de couleur
même niveau de coupe



Effets de la dégranulation au niveau osseux



Identification of all systemic manifestations in patients suffering from mastocytosis

- From 2004, **363 mastocytosis** patients and 90 controls in France were asked to rate their **overall disability (OPA score)** and the severity of 38 individual symptoms.
- A specific questionnaire (AFIRMM V1), encompassing these 38 symptoms, has been created and validated.
- Publication of this work :

« *Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis* »
PLoS ONE. 2008 May 28;3(5):e2266.

OPEN ACCESS Freely available online



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

Olivier Hermine^{1,2,3*}, Olivier Lortholary^{3,4}, Phillip S. Leventhal³, Adeline Catteau³, Frédérique Soppelsa³, Cedric Baude³, Annick Cohen-Akenine³, Fabienne Palmérini^{3,4,6}, Katia Hanssens^{3,4,6}, Ying Yang⁴, Hagay Sobol⁶, Sylvie Fraytag⁵, David Ghez^{1,2}, Felipe Suarez², Stéphane Barete^{1,7}, Philippe Casassus^{3,8}, Beatrice Sans⁹, Michel Arock¹⁰, Jean Pierre Kinet³, Patrice Dubreuil^{3,4,6}, Alain Moussy³

Identification of all systemic manifestations in patients suffering from mastocytosis

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

Symptom	Rank ^a	Controls		Patients		P-value ^b			
		n	Any disability ^c	Severe or intolerable disability ^d	n	Any disability ^c	Severe or intolerable disability ^d	Any disability ^c	Severe or intolerable disability ^d
Psychological impact	1	90	9 (10%)	1 (1%)	363	261 (72%)	120 (33%)	<0.0001	<0.0001
Asthenia	2	90	34 (38%)	3 (3%)	362	296 (82%)	102 (28%)	<0.0001	<0.0001
Pruritus	3	90	25 (28%)	3 (3%)	363	299 (82%)	82 (23%)	<0.0001	<0.0001
Food allergy/intolerance	4	90	9 (10%)	0 (0%)	363	222 (61%)	97 (27%)	<0.0001	<0.0001
Erythematous crisis	5	90	17 (19%)	1 (1%)	363	293 (81%)	69 (19%)	<0.0001	<0.0001
Muscle and joint pain, cramps	6	90	36 (40%)	3 (3%)	363	276 (76%)	71 (20%)	<0.0001	0.0002
Pollakiuria	7	90	58 (64%)	6 (7%)	362	263 (73%)	64 (18%)	0.12	0.0098
Drug allergy	8	90	16 (18%)	0 (0%)	363	205 (56%)	70 (19%)	<0.0001	<0.0001
Aerophagia/eructation	9	90	43 (48%)	1 (1%)	363	229 (63%)	62 (17%)	0.0080	<0.0001
Dyspnea/bronchoreactivity	10	90	15 (17%)	3 (3%)	362	154 (43%)	94 (26%)	<0.0001	<0.0001
Headache	11	90	34 (38%)	4 (4%)	362	250 (69%)	48 (13%)	<0.0001	0.0190
Bone pain	12	90	16 (18%)	0 (0%)	363	196 (54%)	65 (18%)	<0.0001	<0.0001
Reduced sexual relations	13	90	11 (12%)	4 (4%)	362	132 (36%)	65 (18%)	<0.0001	0.0014
Epigastric pain	14	90	35 (39%)	2 (2%)	362	249 (69%)	40 (11%)	<0.0001	0.0100
Ocular discomfort	15	90	43 (48%)	1 (1%)	363	219 (60%)	55 (15%)	0.0309	0.0003
Memory loss	16	90	32 (36%)	0 (0%)	362	240 (66%)	34 (9%)	<0.0001	0.0025
Tinnitus	17	90	29 (32%)	1 (1%)	363	166 (46%)	47 (13%)	0.0205	0.0011

La mastocytose est un facteur de risque
d'anaphylaxie sévère

Quand évoquer une mastocytose devant une anaphylaxie?

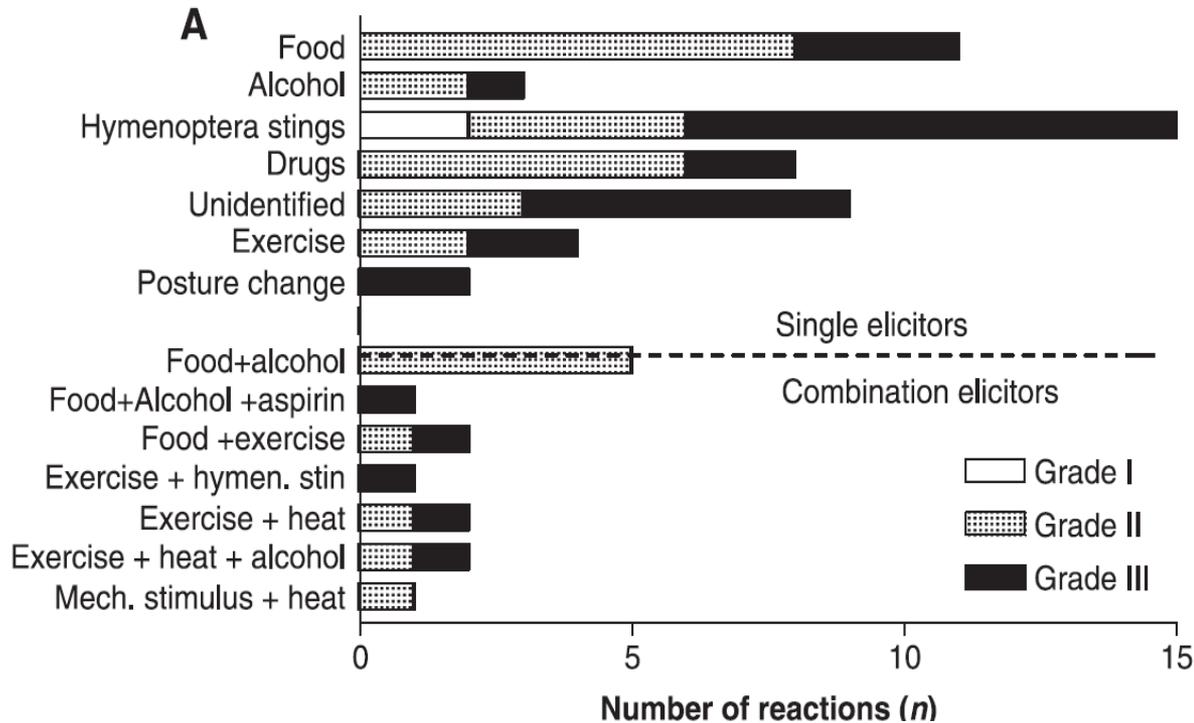
- En cas de réactions anaphylactiques **répétées** et **atypiques**
 - Facteurs déclenchants multiples, mal identifiés
 - Pas de facteur déclenchant identifié : **anaphylaxie idiopathique**
 - Réactions plusieurs heures après un facteur déclenchant
- **Signes évocateurs** en dehors de l'anaphylaxie: **SAMA** = prurit, flushs, diarrhées, douleurs abdominales, asthénie, troubles de la concentration...
- **Examen clinique** : UP, signe de Darier, TMEP
- **Tryptase de base** à distance de l'anaphylaxie **augmentée**
- Examens paracliniques pouvant aider au diagnostic:
 - DMO: **déminéralisation** trabéculaire
 - Myélogramme, FACS et Biomol KIT (mutation D816V)
 - Biopsie cutanée avec séquençage KIT
- Si le **bilan allergologique est négatif**

Anaphylaxie et mastocytose

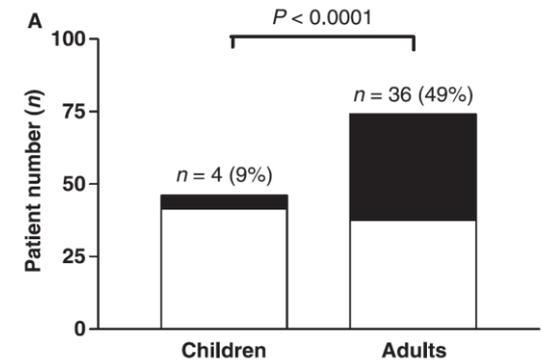
- Des données précises d'incidence et de sévérité manquent.
- Probable sous estimation: définition clinique pouvant varier, confusion avec des symptômes de SAMA mais avec le **risque d'aggravation imprévisible**.
- Cause de décès (1 à 3 / million) = trompeur si décalé dans le temps.
- L'anaphylaxie peut révéler la mastocytose et/ou survenir dans le cours évolutif.
- Elle peut être idiopathique ou induite par 1 ou plusieurs facteurs déclenchant.
- Risque accru d'**anaphylaxie répétée** (50% patients) = trousse d'urgence
- FDR d'anaphylaxie sévère :
 - Asthme
 - Pathologie cardio-vasculaire
 - Pathologie neuro-psy troublant la conscience ou le jugement
 - Certains traitements : bêta-bloquants, Inhibiteurs ECA

Anaphylaxie et mastocytose: facteurs déclenchants

Brockow K et al. Allergy 2008; 63: 226-32.



Incidence cumulée des anaphylaxies chez les 120 patients



- Anaphylaxies tous grades confondus**

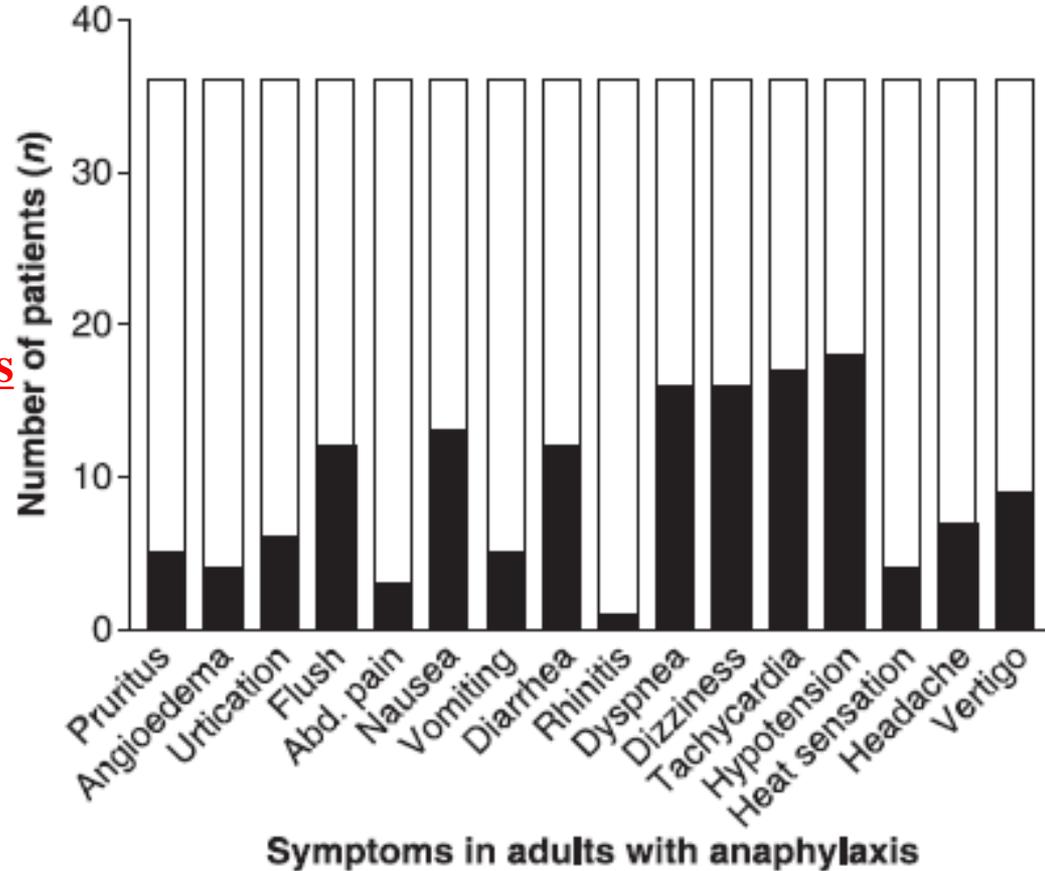
- Hyménoptères (19%) > aliments (16%) > idiopathique (13%) > médicaments (9%) > exercice physique > alcool > changements position**

- Une combinaison de triggers (26%)**

Anaphylaxie et mastocytose: manifestations cliniques et traitements

Brockow K et al. Allergy 2008; 63: 226-32.

- Manifestations cardiovasculaires au 1^{er} plan mais aussi digestives et pulmonaires
- Au niveau cutané: flush et prurit
- **Peu d'urticaires et d'angio-oedèmes** versus > 80% pts sans mastocytose
- **Sévère** avec PDC > 53% des adultes.
- **19%** n'ont ni tachycardie, ni hypotension, ni dyspnée lors des réactions anaphylactiques
- 11% seulement traités par adrénaline. Surtout, antiH1 et corticoïdes.



Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms.

Alvarez-Twose I et al.

J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1269-1278.

- 83 adult patients presenting with systemic **MC activation symptoms/anaphylaxis in the absence of skin mastocytosis**
 - ISM without skin lesions; n = 48
 - Clonal MCAD; n = 3
 - Non clonal MCAD; n = 32
- Both patients with **ISMs(-) and nc-MCAD**
 - presented with **idiopathic and allergen-induced anaphylaxis**
 - showed a higher frequency of men, cardiovascular symptoms, insect bite as a trigger, greater sBt.
- Based on a multivariate analysis, model to predict clonality before BM sampling revealed independent predictive factors:
 - **Male sex (P = .01)**
 - **Presyncopal and/or syncopal episodes (P = .009)**
 - **Absence of urticaria and angioedema (P = .003)**
 - **Serum basal tryptase >25 microg/L (P = .006)**
- A significant percentage of **c-MCAD** patients can be considered as true **ISMs(-) diagnosed at early phases of the disease.**

Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders.

Matito A et al.

Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14: 450.

- Anaphylaxis is a frequent presentation of clonal mast cell disorders, particularly in mastocytosis patients without typical skin lesions.
- The presence of **cardiovascular symptoms**, e.g., hypotension, occurring **after a hymenoptera sting or spontaneously in the absence of cutaneous manifestations such as urticaria** is characteristic and differs from the presentation of anaphylaxis in the general population without mastocytosis.

Pourquoi diagnostiquer une mastocytose ou un SAMA clonal en cas d'anaphylaxie?

Modifie la prise en charge en cas d'antécédent d'anaphylaxie

- Trousse d'urgence (adrénaline auto-injectable)
- Education patient-entourage
- Désensibilisation à vie si anaphylaxie avec venins hyménoptères (anaphylaxie sévère dans 60%)
- Précautions particulières lors des anesthésies générales (gestion du stress, réchauffer, éviter frictions et garrots)
- Traitement anti-dégranulant selon symptômes (antihistaminiques antiH1, anti-H2, anti-leucotriènes) au long cours voire traitement de fond cytoréducteur

Anesthésies et mastocytose: Quel bilan? Quelles mesures?

- **Pas de bilan prédictif** allergologique pré-opératoire en l'absence de manifestations connues (sauf latex en cas de symptômes)
- **Prémédication?**
 - Aucune étude randomisée
 - Pourrait prévenir la libération de médiateurs cellulaires à l'origine des symptômes systémiques
 - Anti-H1
 - Anti-H2 (visée digestive)
 - Corticoïdes
 - Cromoglycate de sodium (stabilisateur membrane mastocytaire)
 - Aspirine (effet anti-PG D₂)
 - Anxiolytiques ...

Mesures préventives primordiales

- Gestion stress psychologique
- Réchauffer
- Éviter frictions et garrots

Dewachter Ann Fr Anesth Reanim 2009, Brockow Cur Op Allergy 2012

Pourquoi diagnostiquer une mastocytose ou un SAMA clonal en cas d'anaphylaxie?

Modifie la prise en charge en cas d'antécédent d'anaphylaxie

- Trousse d'urgence (adrénaline auto-injectable)
- Education patient-entourage
- Désensibilisation à vie si anaphylaxie avec venins hyménoptères (anaphylaxie sévère dans 60%)
- Précautions particulières lors des anesthésies générales (gestion du stress, réchauffer, éviter frictions et garrots)
- Traitement anti-dégranulant selon symptômes (antihistaminiques antiH1, anti-H2, anti-leucotriènes) au **long cours** voire traitement de fond cytoréducteur

Atteintes cutanées



TMEP: telangectasia macularis eruptiva perstans



Critères diagnostiques des Mastocytoses Systémiques selon l'OMS

Valent et al. Leuk Res 2001; 25: 603-25 revised in 2008

Critères majeurs

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

Critères mineurs

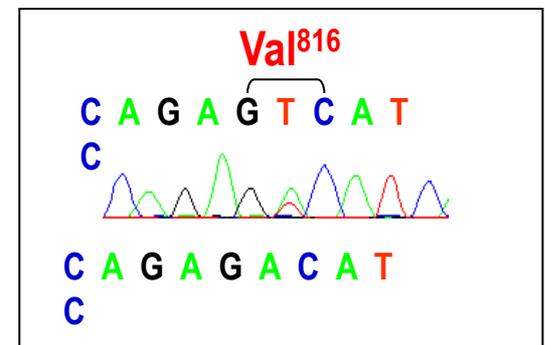
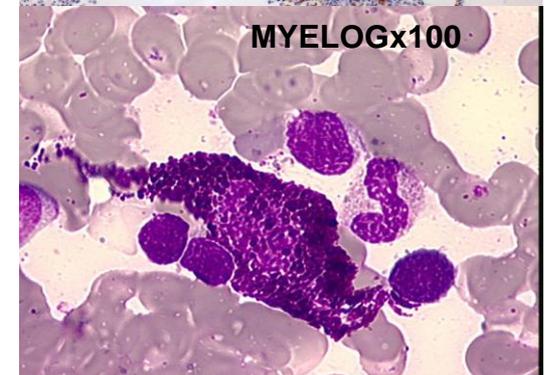
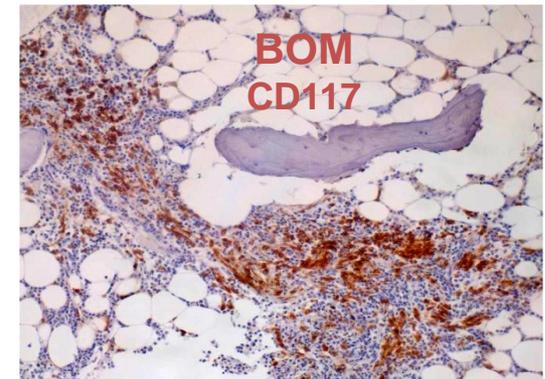
a. plus de 25% de cellules fusiformes dans BOM ou dans organes extra-cutanés atteints ou plus de 25% de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés au myélogramme.

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

c. Détection de mastocytes Kit+ exprimant CD2 et/ou CD25

d. Tryptase sérique contrôlée > 20 ng/ml en dehors d'une autre hémopathie associée.

Si 1 critère majeur et 1 critère mineur ou 3 critères mineurs sont remplis, le diagnostic de mastocytose systémique est retenu.



Séquence c-Kit mutée

Classification des mastocytoses selon l'OMS 2008

Abréviations	Items WHO ou OMS	Diagnostic
ISM	MS indolente	Pas de critère B ou C
SSM	MS smouldering	- 2 critères B minimum - Pas de C
SM-AHNMD	MS associée à une hémopathie	Autre maladie clonale hématologique associée
ASM	MS agressive	- Infiltrat BOM > 5% - Au moins un critère C
MCL	Leucémie	Blastes > 10% et/ou MC > 20% sur frottis médullaire

Critères B: signes d'infiltration tumorale avec hypertrophie d'organes hématopoïétiques

Critères C: signes de dysfonction d'organe

Classification des mastocytoses selon l' OMS 2008

Abréviations	Items WHO ou OMS	Diagnostic
ISM	MS indolente	Pas de critère B ou C

80%

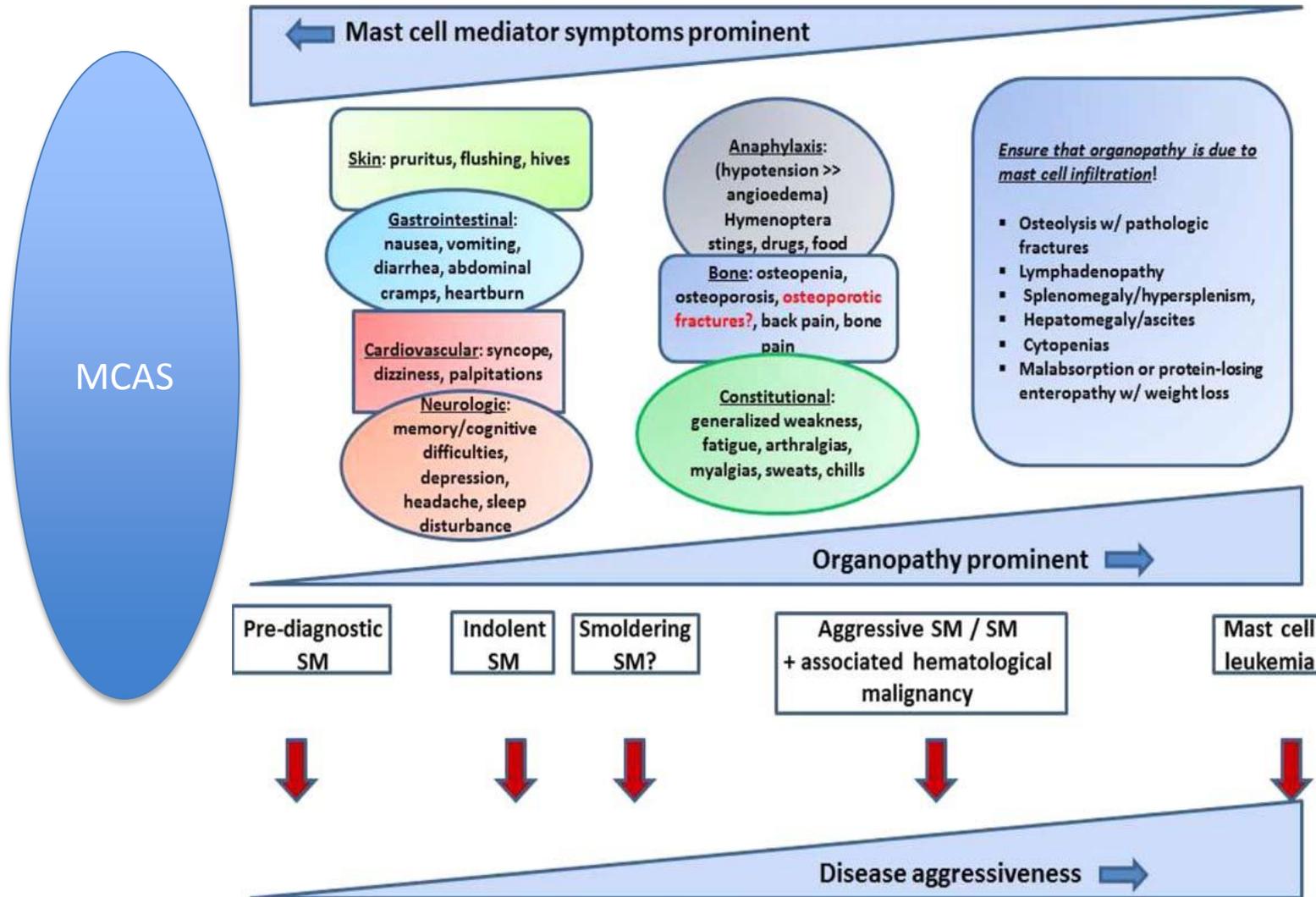
« Handicap fonctionnel à relier à l'effet des médiateurs mastocytaires libérés lors de la dégranulation »

Pas de corrélation anatomo-fonctionnelle

Syndrome d'activation mastocytaire (MCAS)

Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management

Animesh Pardanani^{1,2*}



Concept de syndrome d'activation mastocytaire

- Anomalies du mastocyte = **Syndrome d'activation mastocytaire** (MCAS)
- Clonal (D816V+) ou pas
- Définit par :
 - Symptômes liés à une dégranulation mastocytaire excessive
 - . Dermographisme / signe de Darier, prurit
 - . Flushs, polyurie / pollakiurie, troubles digestifs
 - . Choc anaphylactique
 - . Asthénie avec retentissement psycho-cognitif +++, troubles psychiques.
 - Absence de prolifération mastocytaire « pathologique » sur prélèvement médullaire et de peau
 - Élimination de tous les diagnostics différentiels
 - Réponse au traitement symptomatique anti-dégranulant

Table 4 Major differential diagnoses in patients with suspected mast cell activation syndrome (MCAS)

Cardiovascular

- Myocardial Infarction
- Endocarditis/Endomyocarditis
- Aortic Stenosis with Syncope
- Pulmonary Infarction

Endocrinologic

- Acute Hypothyroidism
- Acute Hypoglycemia
- Adrenal Insufficiency
- Hypopituitarism

Gastrointestinal Disorders (with Diarrhea + Dehydration)

- Acute Inflammatory Bowel Disease
- VIP-secreting Tumor (VIPoma)
- Acute Episodes of Morbus Crohn or Colitis Ulcerosa
- Food Intoxication

Infectious Diseases

- Severe Bacterial or viral infections \pm septic shock
- Acute Gastrointestinal Infection with Dehydration
- Acute Encephalitis/Meningitis
- Acute Parasitic Diseases (e.g. Acute Chagas Disease)

Neurologic/Central Nervous System (CNS) Disorders

- Epilepsy
- CNS Tumors
- Other CNS Diseases
- Intoxication
- Psychiatric conditions

Skin Diseases

- Hereditary or acquired Angioedema
- Pemphigus vulgaris
- Acute Lupus Erythematoses
- Acute Toxic Dermatoses

Hematologic – Acute Anemia \pm Hypovolemic Shock

- Acute Gastrointestinal Bleeding
- Massive Hypermenorrhea

Drug-induced Side Effects

- Drug-induced Hypoglycemia
 - Drug-induced Hypotension
 - Drug-induced Diarrhea
 - Drug-Induced CNS Damage
-

Symptoms of MCAS

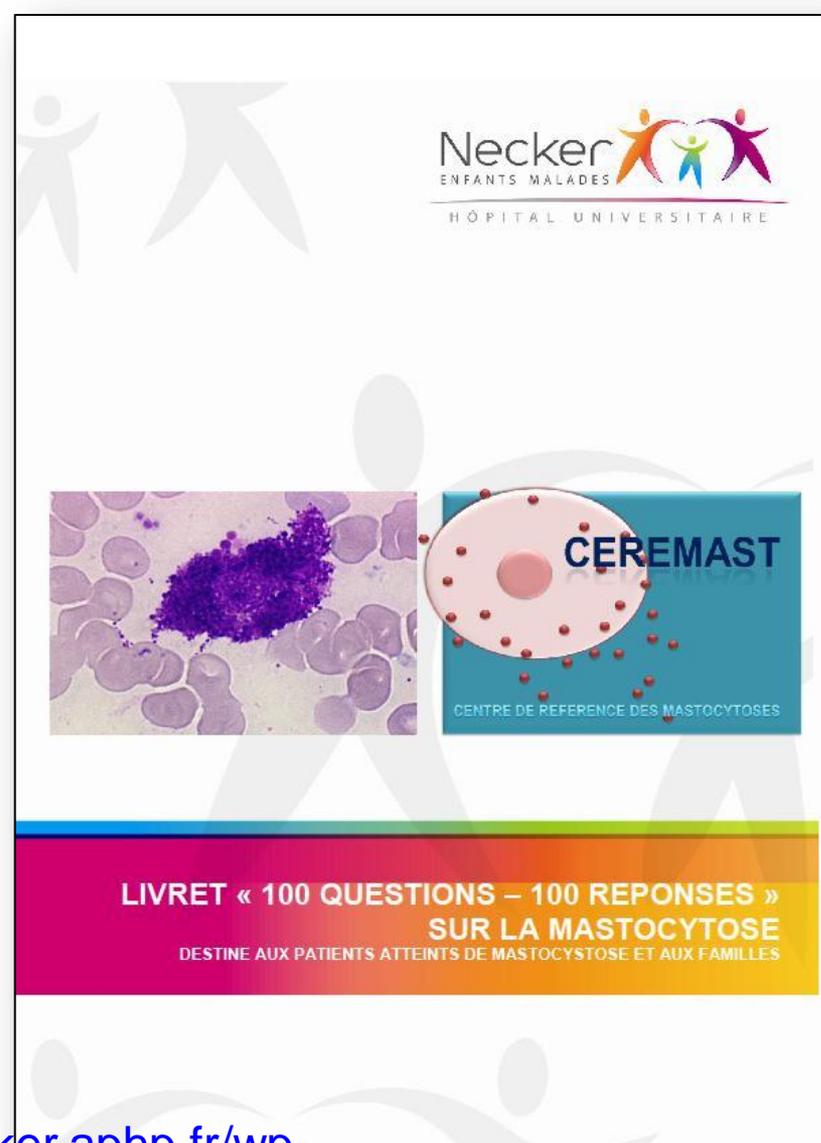
Table 1 Clinical symptoms typically found in patients suffering from mast cell activation (MCA)* and their impact in the evaluation of MCA syndromes (MCAS)

Symptom(s)*	Diagnostic impact in the evaluation of severe MCA (= suspected MCA syndrome = MCAS)
Hypotension ± shock	Pathognomonic key finding in MCAS (other underlying diseases that could explain hypotension need to be excluded)
Tachycardia	Tachycardia usually accompanies hypotension in MCAS
Diarrhea	Usually accompanied by systemic symptoms of MCAS; in the absence of these, the diagnosis remains uncertain
Abdominal cramping	Usually accompanied by systemic symptoms of MCAS; in the absence of these, the diagnosis remains uncertain
Nausea	Usually accompanied by systemic symptoms of MCAS; in the absence of these, the diagnosis remains uncertain
Flushing	Severe flushing may be an indicator of MCAS; in these cases; flushing is often accompanied by systemic symptoms
Pruritus	Severe pruritus may be an indicator of MCAS; in these cases; flushing is often accompanied by systemic symptoms
Acute urticaria	Severe acute urticaria may be an indicator of MCAS; in these cases, systemic symptoms are usually found
Angioedema	Severe angioedema may be an indicator of MCAS and then is usually accompanied by systemic symptoms
Nasal congestion	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Wheezing	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Headache	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Neurologic symptoms	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Fatigue	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria

*All these symptoms can be triggered by mast cell-derived compounds. Therefore, an isolated symptom is not a typical finding in MCAS patients. Rather, the likelihood of MCA, and thus MCAS, increases when two or more of these symptoms have been recorded and the symptoms improve in response to therapy with antimediator-type drugs or mast cell-stabilizing agents.

Pain, Psychiatric, Bone and joints, Urinary ?

Education thérapeutique



Le pdf est en ligne: <http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/14/files/2013/11/livret-sur-la-mastocytose.pdf>
<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/liste-des-centres-de-reference-maladies-rares-chroniques-a-necker/>

Various agents or stimuli can potentially lead to Mast cell degranulation

- **Food**: alcohol, peanuts, chocolate, sea food
- **Physical stimulation**: traumatisms (surgery, accident, ...), sport, thermic variations (cold and hot baths)
- **Psychological**: emotions, stress...
- **Animal venoms**: insects, snakes, fish...
- **Drugs**:
 - Aspirin* et NSAI
 - Anticholinergics
 - Opioids
 - Curares (tubocurarine, succinylcholine), halothan
 - Procaïne, lidocaïne
 - ATP
 - Interferon alpha*
 - Dextran
 - Iodinated contrast agents
 - Quinin
 - Amphotricine B, colistin, néomycine
 - Antihypertensive drugs : reserpine, hydralazine

Various agents or stimuli can potentially lead to Mast cell degranulation

- Food: alcohol, peanuts, chocolate, sea food

« Pas d'évictions systématiques et a priori »

Evictions à la carte pour chaque individu en fonction des réactions observées

Exploration allergologique (médicament ou aliment) pour éliminer une réaction allergique et compléter par des tests de réintroduction

Eviction des allergènes et de toute substance mal tolérée

Amphotericin B, colistin, neomycine

Antihypertensive drugs : reserpine, hydralazine

Dégranulation mastocytaire est autonome et/ou déclenchée par plusieurs facteurs intriqués et cumulés

Certains aliments

Puxeddu I et al. nt J Biochem Cell Biol, 2003

- Neuropeptides: substance P
- Fractions de complément: C3a-C5a
- Lipoprotéines, adénosine, superoxydes

Puxeddu I et al. nt J Biochem Cell Biol, 2003

Infections ?

E. J. Soilleux et al. Clin Exp Dermatol, 2008

Certains médicaments

Theoharides TC et al. Clin Exp Dermatol, 2009

Stress et émotions

Theoharides TC et al. Clin Exp Dermatol, 2009

Facteurs physiques

- Traumatismes locaux / frottements
- Variations de température: bains / efforts
- Morsures de serpents / piqûres d'hyménoptères
- Interventions chirurgicales

Psaltis PJ et al. Interm Med J. 2007;37:343-4.

Tuxen AJ et al.. Austr J Dermatol. 2009. 2: 133-5.

Soilleux EJ et al. Clin Exp Dermatol. 2009;1:111-2.



Traitement symptomatique médicamenteux

- Association d'anti-histaminiques: symptômes cutanés (prurit, flushs) et digestifs
 - anti-H1 (desloratadine, levocetirizine) : 1 à 2 cp/j
 - anti-H2 (ranitidine): 150 à 600mg/j

Kurosawa M, et al. Heterogeneity of mast cells in mastocytosis and inhibitory effect of ketotifen and ranitidine on indolent systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 1997

- Cromoglycate de sodium (Intercron[®]): troubles digestifs à la dose de 3 à 6 ampoules/jour

Marrache F, et al. Le traitement des mastocytoses systémiques. Rev Med Interne 2003

- Motelukast (Singulair[®]) 10mg/jour: symptomatologie cutanée, urinaire, respiratoire.

Tolar J, et al. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. N Engl J Med 2004

- **Importance de l'observance quotidienne sur le long cours et à doses optimale**

Auto-activation autonome et permanente des mastocytes

- Effet pouvant être très retardé et nécessiter des doses optimales

Immunothérapie anti-IgE

Case Report

Cutaneous and Gastrointestinal Symptoms in Two Patients with Systemic Mastocytosis Successfully Treated with Omalizumab

Sofie Lieberoth and Simon Francis Thomsen

Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, 2400 Copenhagen NV, Denmark

Omalizumab (xolair): AC monoclonal anti IgE

- Principale indication: Asthme allergique sévère
- Efficace dans l'urticaire allergique ou pas
- 26 publications Pubmed pour les mastocytoses, uniquement case reports
- Indications potentielles dans les mastocytoses:
 - **Anaphylaxie**, y compris améliorer la tolérance de la désensibilisation
 - Plaintes respiratoires non contrôlées, avec ou sans asthme
 - Troubles cutanés non contrôlés
 - Autres: SAMA non contrôlé
- Avec ou sans hyper-IgE
- Résultats à valider via des études contrôlées.
- Avis d'expert (RCP mastocytose)
- Toxicité: syndrome cytokinique

Mastocytoses

Formes agressives (MSA et leucémie à mastocytes)

Traitement cytoréducteur en urgence:

- Corticothérapie IV si vie immédiatement menacée
- Midostaurin
- Cladribine
- Tamsirolimus+ Aracytine
- **Autres**
- Allogreffe de moelle

Traitement de l'AHNMD si indiqué

Formes indolentes (cutanée, MSI, MSS)

Education thérapeutique : éviction des facteurs déclenchant

Pas de symptômes ou symptômes sans handicap

Pas de traitement ou traitement symptomatique

Pas d'autre traitement

Symptômes avec handicap

Traitement symptomatique anti-dégranulant

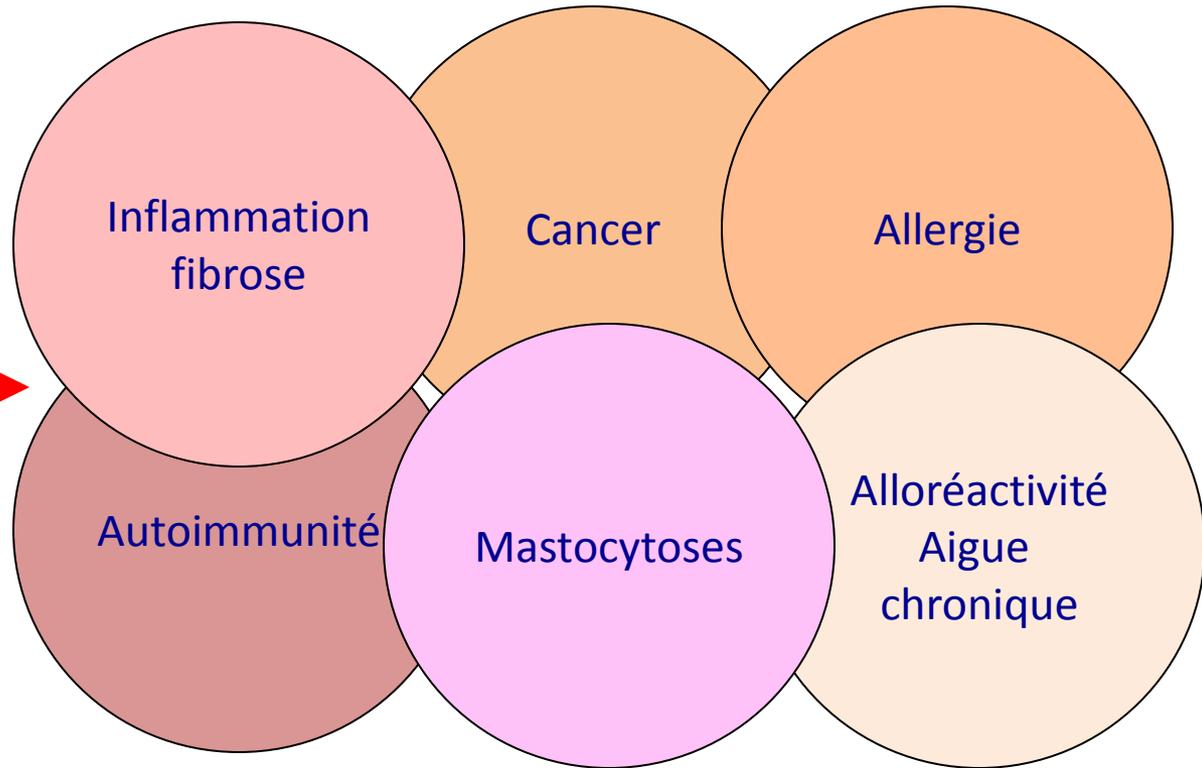
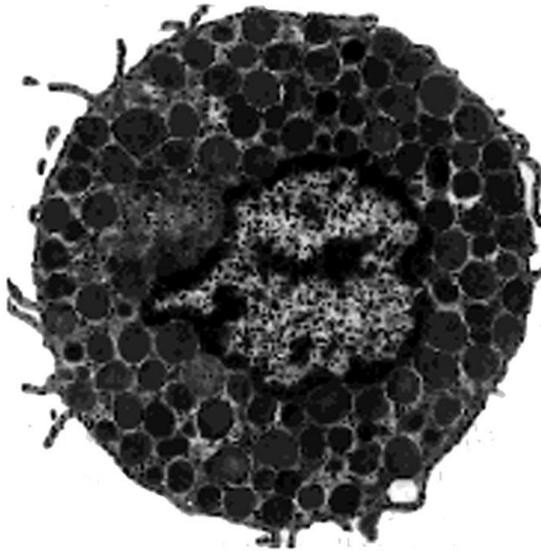
Pas de handicap

Handicap

Agents cytoréducteurs
IFN_{alpha}, cladribine, autres
(masitinib⁽¹⁴⁾, rapamycine...)

Coopération avec l'allergologue
pour le diagnostic, la prise en
charge, le suivi

Mastocytes et maladies

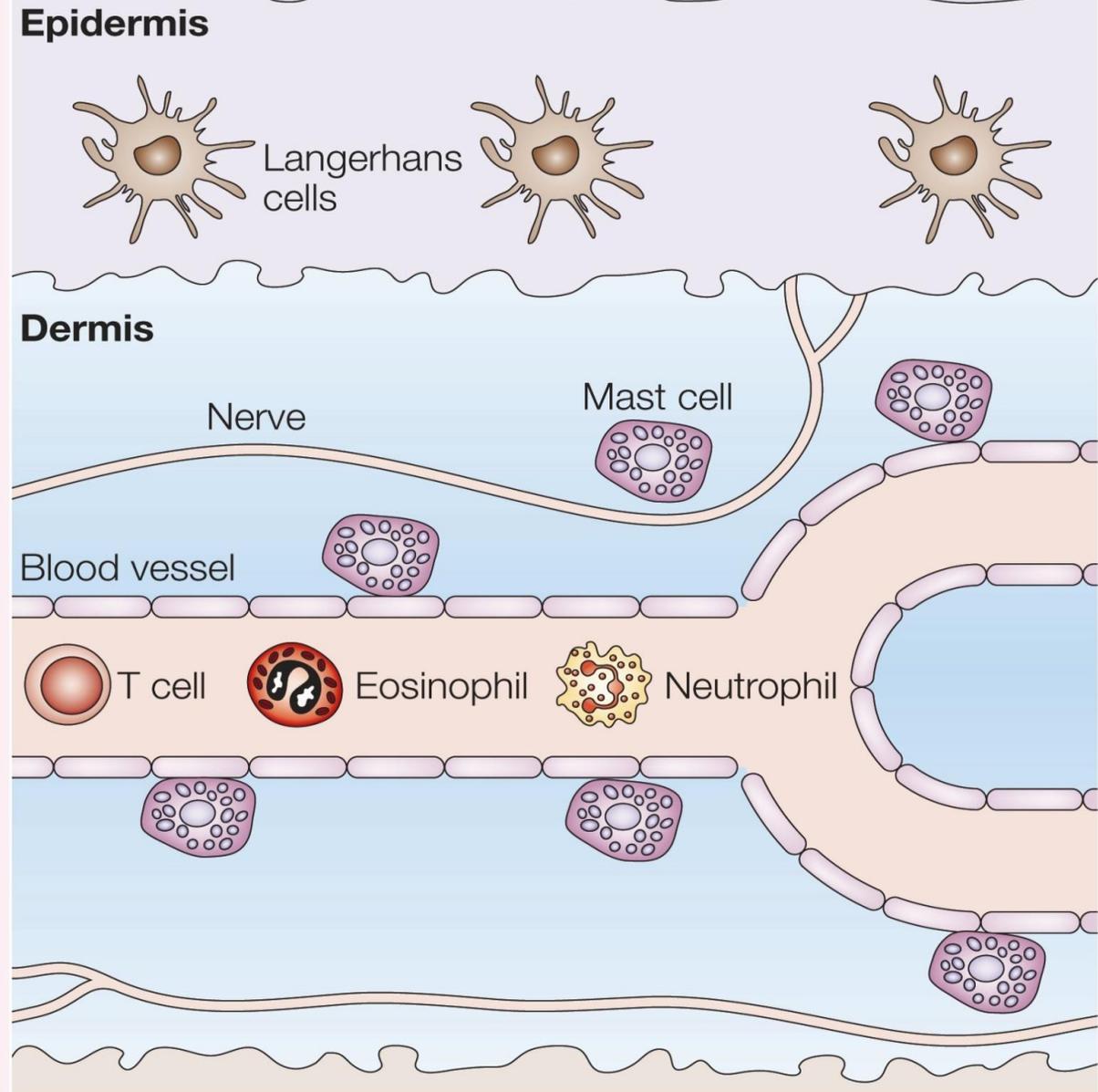


Mast cells are sentinels with strategic location

Mast cells are tissue cells

They are prevalent in areas which interface directly with the external environment close to blood vessels and nerve endings

They can respond very rapidly to a stimulus with the production of a whole array of mediators



Basse Normandie
Dr Y Ollivier (Caen)

Haute Normandie
Pr Joly (Rouen)

Picardie
Dr G Damaj (Amiens)

Nord Pas de Calais
Pr D Launay (Lille)

Ile de France, CEREMAST
Pr O Hermine (Paris)

Bretagne
Pr B Grosbois (Rennes)

Champagne Ardennes
Pr R Jaussaud (Reims)

Maine et Loire
Dr C Lavigne (Angers)

Alsace (Strasbourg)

Touraine
Dr C Hoarau (Tours)

Lorraine (Nancy)

Franche Comté (Besançon)

Pays de Loire
Pr M Hamidou (Nantes)

Bourgogne
Dr E Collet (Dijon)

Rhône Alpes
Pr I Durieu (Lyon)

Poitou Charentes
Pr G Guillet (Poitiers)

Auvergne
Pr Tournillac (Clermont Ferrand)

Limousin
Pr Bordessoule (Limoges)

Alpes Maritimes (Nice)

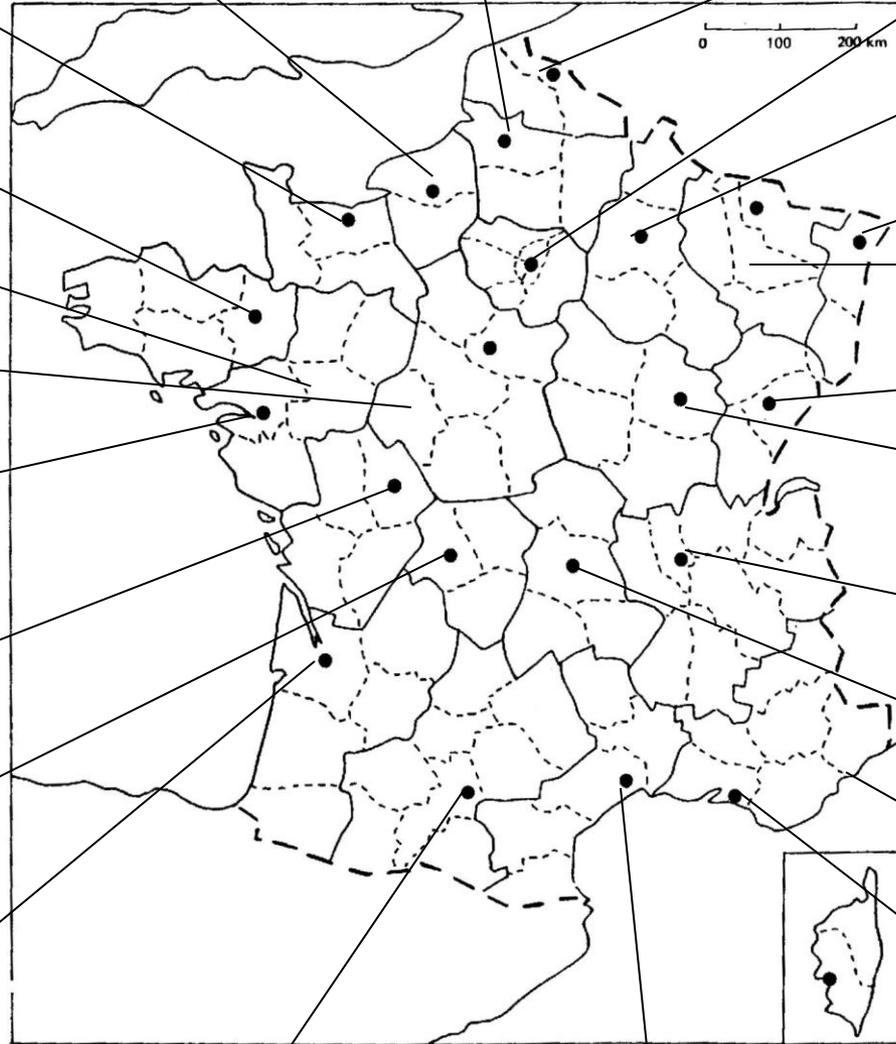
Aquitaine (Bordeaux)

Région Midi-Pyrénées
Pr C Paul (Toulouse)

Languedoc Roussillon
Dr Bessis (Montpellier)

Bouches-du Rhône
Dr C Gaudy (Marseille)

Ile de la Réunion
Dr Agape (St Denis)



Centre de référence des mastocytoses

avis.ceremast@nck.aphp.fr

Coordonnateur

Pr O. HERMINE - Interniste-hématologue

Co-coordonnateurs

- Pr O. LORTHOLARY – Interniste infectiologue
- Pr C. BODEMER – Dermatologue pédiatre
- Dr S. BARETE – Dermatologue

Médecin référent

Dr MO. CHANDESRIS

Interniste-hématologue

Attachée de recherche clinique

Mme H BOUKTIT

Assistante de coordination

Mme AF. BELLAIS

Par mail: avis.ceremast@nck.aphp.fr

Par téléphone : 01 44 49 53 31 ou 32 ou 34

Par fax : 01 44 49 53 40

Service d'Hématologie Adulte

Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres 75015 Paris

Laboratoires de référence

- CNRS UMR 8147 (Necker): Pr O. HERMINE, Dr S. GEORGIN-LAVIALLE, Dr J. BRUNEAU
- INSERM U891 (Marseille): Pr P. DUBREUIL, K. HANSSSENS
- Anatomopathologie (Necker): Dr D. CANIONI, Dr S. FRAITAG
- Hématologie biologique (Necker): Dr V. ASNAFI, Dr C. BROUZES, Dr A. TRINQUAND
- Cytogénétique (Necker): Pr S. ROMANA

Référents cliniciens spécialistes

- Rhumatologie: Dr K. BRIOT (Cochin), Dr L. FRENZEL (Necker)
- Allergologie: Dr A. SORIA (Tenon)
- Anesthésie: Dr P. DEWACHTER (CHU Clermont-Ferrand)
- Hématologie: Dr G. DAMAJ (CHU Amiens)
- Psychiatrie: Dr R. GAILLARD (Sainte-Anne)
- Neurologie: Pr K. HOANG-XUAN (Pitié Salpêtrière)
- Gastroentérologie: Dr H. SOKOL (Saint-Antoine)
- Cardiologie: Dr L. SABBAAH (Necker)
- Pharmacie: Pr P. BOURGET (Necker)

Psychologues

Clinique: Me C REICHERT (Necker)