



HAL
open science

Mastocytose systémique associée au syndrome myélodysplasique : étude rétrospective du centre de référence nationale des mastocytoses

Charles Lancesseur

► **To cite this version:**

Charles Lancesseur. Mastocytose systémique associée au syndrome myélodysplasique : étude rétrospective du centre de référence nationale des mastocytoses. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01859685

HAL Id: dumas-01859685

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01859685>

Submitted on 22 Aug 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le :
11 avril 2018

par

Mr LANCESSEUR Charles

Né le 03/12/1987 à Rouen (76)

TITRE DE LA THÈSE :

**MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE ASSOCIEE AU SYNDROME
MYELOYDYSPLASIQUE : ETUDE RETROSPECTIVE DU CENTRE DE
REFERENCE NATIONALE DES MASTOCYTOSES**

Président : Monsieur le Professeur DAMAJ Gandhi

Membres : Monsieur le Professeur HERMINE Olivier

Monsieur le Docteur CHEZE Stéphane

Monsieur le Docteur REPESSE Yohann

Directeur de thèse : Pr DAMAJ Gandhi

Année Universitaire 2017 / 2018*Doyen**Professeur Emmanuel TOUZÉ**Adjoint pédagogique**Professeur Paul MILLIEZ**Assesseur recherche**Professeur Guy LAUNOY**Directrice administrative**Madame Sarah CHEMTOB***PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
M. BIENVENU Boris	Médecine interne
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie

M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
M. DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M. DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUCZ Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M. HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M. LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie

M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIADER Fausto	Neurologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. LUET Jacques Éméritat jusqu'au 31/08/2018 Médecine générale

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne Dermatologie
Mme LESCURE Pascale Gériatrie et biologie du vieillissement
M. SABATIER Rémi Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig Anglais

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Adjoint pédagogique

Professeur Paul MILLIEZ

Assesseur recherche

Professeur Guy LAUNOY

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS

HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian <small>sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</small>	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. LANDEMORE Gérard <small>sera en retraite à partir du 01/01/18</small>	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</small>	Génétique
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie

M. LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M. GRUJARD Philippe	Médecine générale
M. LE BAS François	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale

Remerciements

À mon Directeur de thèse et Président du jury, le Pr Gandhi Damaj. Je vous remercie des opportunités que vous m'avez données et pour votre accompagnement durant l'internat. Merci de m'avoir guidé tout au long de l'écriture de cette thèse.

Au Pr Olivier Hermine, c'est un honneur pour moi d'être jugé par un expert reconnu de la mastocytose, merci d'avoir pu dégager du temps pour faire partie de mon jury de thèse.

Au Dr Stéphane Cheze, merci pour ta disponibilité tout au long de mon internat et pour me faire l'honneur d'être membre de mon jury.

Au Dr Yohann Repesse pour avoir accepté si simplement et spontanément de participer à ce jury, merci.

Au Dr Chandesris et à Hassiba Boukitt pour votre accueil à Necker et votre aide dans le recueil de données. Au Dr Hanssens pour les données moléculaires. A tous ces médecins contactés et qui ont pris le temps de nous transmettre des informations sur les patients de l'étude.

A Angélique pour ton aide dans le recueil de données, tes dizaines de mails envoyés et ta persévérance pour récupérer les informations manquantes.

Aux médecins du service d'hémato pour m'avoir donné goût à notre spécialité. A Margaret, pour m'avoir associé à tes travaux et pour ta porte toujours ouverte. A Khaled pour tes conseils sur le traitement à base d'huile d'olive. A Hyacinthe pour m'avoir fait partager tes idées les plus farfelues sur la LMC entre deux pronostics sur le prochain match de foot. A Christophe pour tes conseils avisés pour réaliser une bonne brassée. A Nicole et Jean Pierre pour votre accueil chaleureux aux Centre François Baclesse. A Sylvain, pour ta disponibilité

et ton professionnalisme. A Reman pour m'avoir laissé gagner au squash. A Anne-Claire pour ta bonne humeur et parce qu'on dormira quand on sera vieux.

A Jean Baptiste qui réussit à concilier trois grandes qualités : être compétent, être humble et être geek. Merci pour ton aide tout au long de l'internat (les poses de KT à 20h !).

A Emilie, pour ton écoute, ta bonne humeur et ton humanité.

Au club des globules : Mathieu et Sarah (comme quoi l'hémato ça rapproche !), à Baptiste, Alexandra et Thomas.

A toutes ces autres rencontres faites durant l'internat : Quentin, Benjamin, Mélanie, Delphine, Charlotte, Paul, Stéphane et à ceux que j'oublie.

Aux infirmières, aides soignantes, ASH et secrétaires du service d'hémato, pour votre bonne humeur malgré des situations souvent compliquées, pour les échanges partagés au détour d'un couloir, pour toutes les boulettes que vous rattrapez.

A tous ces médecins côtoyés pendant mon internat et qui m'ont marqué par leurs connaissances mais aussi leurs qualités humaines : Dr Jacquemart, Dr Dargère, à l'équipe de « réa méd » pour votre accueil, votre bonne humeur et votre remise en question permanente pour améliorer la prise en charge des patients. Aux Lillois d'avoir accueilli un Normand dans le grand Nord : Ibrahim, Jordan, Leonardo, Valérie, « et toi KJ »

Au Corsica tour : Caro (la famille !), Julie (et notre stage de neurochir à Hanoi), Mimi, Valère et Augustine (pour votre amitié, pour ces moments de bonheurs et pour votre soutien sans faille dans les moments plus compliqués), Clém P. (sans ration), Nico et Arturo (pour votre bonne humeur contagieuse). Merci pour toutes ces années sur les bancs de la fac ou de Dakar. On est bien, bien, bien !

A Claire Marie et Bonhomme, Léopoldine et Baptiste pour votre amitié et ces apéros dans la coloc' de l'amour. Pour la BdB, le salto, l'acromégale...

Au club des 5, enfin des 18 et demi, qui s'agrandit à chaque remerciement de thèse.

Aux Caennais : Julien, Pauline et Juliette ; Caillou, Antoine et ... ; Thomas et Laura.

A Brigitte et Philippe, pour votre accueil à chaque fois chaleureux et votre disponibilité surtout quand la médecine ne nous laisse pas trop de temps. A Elo, Armand, Garance et Capucine, Juju et Simon, c'est toujours un plaisir de vous retrouver le week-end.

A Mamie, si tu n'as pas tout compris aux mastocytoses, je te l'expliquerai autour d'une partie de Scrabble.

A mes sœurs : Marie pour nos révisions rue de la Champmeslé et à Oncle Ben's, à Juliette et Emma pour tous ces moments de complicité.

A mes parents, pour votre aide, votre dévouement et vos encouragements indéfectibles tout au long du chemin parcouru et pendant ces longues études (jusqu'à la relecture de cette thèse).

Et surtout, à toi Pauline pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien. Pour ton soutien tout au long de l'internat. A nos deux aventures Jules et Suzanne, vous qui savez transformer par vos sourires (ou même vos pleurs !) les journées difficiles en moments heureux.

Liste des abréviations

AFIRMM	Association Française pour les Initiatives de Recherche sur le Mastocyte et les Mastocytoses
AHN	Associated Hematologic Neoplasm (hémopathie associée)
AHNMD	Associated clonal Hematological non-mast cell lineage disease
ASM	Agressive Systemic Mastocytosis (mastocytose systémique agressive)
CEREMAST	CEntre de REférence des MASTocytoses
CM	Cutaneous Mastocytosis (mastocytose cutanée)
GFM	Groupe Français de Myélodysplasie
IPSS	International Prognostic Scoring System
ISM	Indolent systemic mastocytosis (mastocytose systémique indolente)
MCL	Mast cell leukemia (Leucémie à mastocytes)
MDS	Myélodysplasie
PFS	Progression free survival (Survie sans progression)
R-IPSS	Revised International Prognostic Scoring System
SAMA	Syndrome / Signes d'Activation MAstocytaires
SM	Systemic mastocytosis (mastocytose systémique)
SM-AHN	Systemic mastocytosis with Associated Hematologic Neoplasm (Mastocytose systémique associées à une hémopathie)
SM-AL	Systemic Mastocytosis with Acute Leukemia
SM-CMML	Systemic Mastocytosis with Chronic MyeloMonocytic Leukemia
SM-MDS	Systemic Mastocytosis with MyeloDysplastic Syndromes
SM-MPN	Systemic Mastocytosis with MyeloPoliferative Neoplasm
SSM	Smoldering systemic mastocytosis (mastocytose systémique ou borderline)
SMP	Syndrome myéloprolifératif
TEMP	Telengiectasia Macularis Eruptiva Perstans
UP	Urticaria Pigmentosa (Urticaire Pigmentaire)

Tableaux et figures

Figure 1. Mastocytes normaux.

Figure 2. Principales voies de signalisation activées après la liaison du SCF sur KIT.

Figure 3. Structure normale et principales mutations de *KIT* en fonction du sous-type de mastocytose systémique et de l'âge d'apparition.

Figure 4. Classification des mastocytoses selon l'OMS 2016.

Figure 5. Critères majeurs et mineurs définis par l'OMS permettant le diagnostic de mastocytose systémique.

Figure 6. Classification OMS 2016 des mastocytoses et définition des symptômes B et C.

Figure 7. Principaux symptômes lors de la dégranulation mastocytaire.

Figure 8. Caractéristiques démographiques des SM-AHN retrouvées dans la littérature.

Figure 9. Classification des mastocytoses systémiques associées à une hémopathie.

Figure 10. Symptômes des SM-AHN dans la littérature.

Figure 11. Principales caractéristiques biologiques des SM-AHN selon la littérature.

Figure 12. Fréquence et pronostic des mutations dans les SM-AHN.

Figure 13. Association de mutations dans les SM-AHN.

Figure 14. Un exemple de hiérarchie mutationnelle et d'hétérogénéité intratumorale dans les SM-AHN.

Figure 15A. Mutation précoce de *KIT* dans les SM-LMMC et SM-MDS.

Figure 15B. Mutation tardive de *KIT* dans les SM-MPN et SM-SLP.

Figure 16. Proposition d'algorithme de traitement des AHN.

Figure 17. Survie en mois en fonction du type de SM.

Figure 18. Survie médiane des SM-AHN dans la littérature.

Figure 19. Organigramme d'inclusion dans l'étude.

Figure 20. Symptômes des SM-MDS par fréquence décroissante.

Figure 21. Comparaison de la fréquence des symptômes dans les groupes SM-MDS et ISM.

Figure 22. Comparaison de la fréquence des symptômes dans les groupes SM-MDS et ASM.

Figure 23. Répartition des MDS selon la classification OMS 2016.

Figure 24. Scores IPSS et R-IPSS.

Figure 25. Mutations et caryotype dans les SM-MDS de l'étude.

Figure 26. Survie en année à partir du diagnostic de SM-MDS.

Figure 27. Comparaison de la population SM-MDS de l'étude actuelle aux MDS de novo issues de deux grandes cohortes internationales.

Figure 28. Répartition des groupes de risque R-IPSS dans les populations MDS sans et avec mastocytose.

Figure 29. Comparaison de la fréquence des mutations dans les SM-MDS de l'étude et dans le MDS *de novo*.

Figure 30. Comparaison des survies médianes des SM-MDS et des MDS de novo.

Sommaire

1	Introduction : La mastocytose, présentation de la pathologie	1
1.1	La mastocytose : généralités	1
1.1.1	Physiopathologie	1
1.1.2	Epidémiologie	5
1.1.3	Diagnostic	6
1.1.4	Clinique	10
1.2	Les mastocytoses systémiques associées aux hémopathies	13
1.2.1	Epidémiologie	13
1.2.2	Diagnostic	14
1.2.3	Clinique	15
1.2.4	Biologie	15
1.2.5	Physiopathologie et biologie moléculaire	16
1.2.6	Traitement	24
1.2.7	Pronostic	28
1.2.8	Focus sur les SM-MDS	29
1.3	Justification de l'étude	30
2	Déroulement de l'étude	31
2.1	Objectifs	31
2.2	Patients et méthodes	31
2.2.1	Critères de sélections des patients	31
2.2.2	Recueil de données	32
2.2.3	Précisions	32
2.2.4	Statistiques	33
2.3	Résultats	33
2.3.1	Démographie	33
2.3.2	Clinique	34
2.3.3	Biologie	36
2.3.4	Comparaison aux autres groupes	37
2.3.5	Caractéristiques des myélodysplasies	39
2.3.6	Biologie moléculaire	40
2.3.7	Biopsie cutanée	41
2.3.8	Traitements reçus	41

2.3.9	Survie.....	41
3	Discussion.....	43
3.1	Comparaison aux études antérieures.....	43
3.1.1	Démographie.....	43
3.1.2	Clinique.....	43
3.1.3	Biologie.....	44
3.1.4	Myélodysplasie.....	45
3.1.5	Biologie moléculaire.....	46
3.1.6	Histologie cutanée.....	48
3.1.7	Survie globale.....	48
3.1.8	Physiopathologie.....	49
3.1.9	Thérapeutique.....	50
3.2	Biais de l'étude.....	51
3.3	Perspectives.....	51
4	Conclusion.....	53
5	Bibliographie.....	54
6	Annexes.....	63
6.1	Annexe 1 : Résumé des caractéristiques des patients.....	63
6.2	Annexe 2 : Liste des patients.....	65
6.3	Annexe 3 : Présentations orales de la thèse.....	67

Avant-propos

La mastocytose est une maladie rare caractérisée par une prolifération anormale de mastocytes et leur accumulation dans différents tissus comme la moelle ou la peau.

Cette pathologie suscite un intérêt renouvelé suite à l'amélioration des connaissances physiopathologiques et l'établissement de critères diagnostiques comme le dosage de la tryptase sérique et la recherche de la mutation du gène *KIT*. L'organisation des centres de référence régionaux et nationaux a également contribué à mieux connaître cette pathologie extrêmement variée et à améliorer sa prise en charge, permettant un diagnostic plus précoce.

Néanmoins, la mastocytose est encore méconnue par certains aspects, et notamment lorsqu'elle s'associe à une hémopathie. Ce cas de figure se caractérise par une présentation clinique unique en fonction de l'hémopathie associée, probablement expliquée par des interactions sur le plan moléculaire entre les deux pathologies.

L'étude isolée de chaque hémopathie associée à la mastocytose permet d'étudier une population plus homogène et pourrait donc mener à des thérapeutiques plus adaptées. A notre connaissance, elle n'a encore jamais été réalisée.

Nous avons choisi, dans ce travail, de nous intéresser plus spécifiquement aux myélodysplasies associées au mastocytoses. Une première partie s'attachera à décrire la mastocytose et particulièrement lorsqu'elle est associée à une hémopathie. La seconde partie présentera une analyse des données de 37 patients atteints de myélodysplasie associée à une mastocytose issus d'une cohorte française.

1 Introduction : La mastocytose, présentation de la pathologie

La première partie décrit la physiopathologie, la clinique et les critères diagnostiques des mastocytoses en général. Les aspects moléculaires, pronostiques ou thérapeutiques seront traités dans un second chapitre qui se focalise sur les mastocytoses systémiques associées à une hémopathie.

1.1 La mastocytose : généralités

1.1.1 Physiopathologie

1.1.1.1 Le mastocyte

Le mastocyte est une cellule mononucléée, de forme variable, le plus souvent arrondie, centrée par un petit noyau dense sans nucléole visible. Il peut prendre un aspect ovalaire, fusiforme ou étoilé, et est alors impossible à différencier des autres cellules du tissu conjonctif, en particulier des fibroblastes ou des macrophages. Son cytoplasme, éosinophile et abondant, est rempli de très nombreuses granulations métachromatiques denses qui sont colorées en rouge par le Giemsa et présentent une métachromasie rouge-pourpre après coloration par le bleu de toluidine. Elles sont absentes en cas de dégranulation spontanée ou provoquée par une agression mécanique comme par exemple une biopsie. Ces granulations intra-cytoplasmiques contiennent de nombreux médiateurs comme l'histamine, l'héparine, la tryptase, des cytokines et chimiokines (Figure 1).

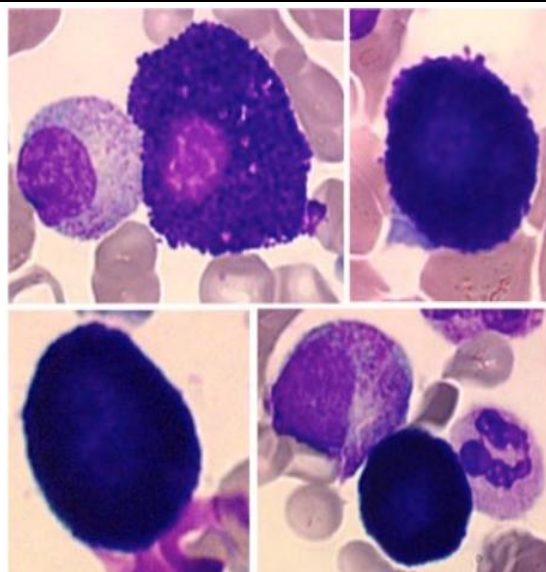


Figure 1. Mastocytes normaux. D. Brouzes¹

Le mastocyte se situe dans des zones stratégiques à l'intérieur des tissus avec un tropisme périvasculaire et périnerveux. Il privilégie les zones ayant une interface directe avec le milieu extérieur, ce qui lui permet d'exercer ses fonctions et de répondre aux stimuli d'une manière rapide. Les tissus les plus riches en mastocytes sont la peau, les muqueuses et le système nerveux central (SNC)².

1.1.1.2 Ontogenèse

Les mastocytes dérivent de cellules souches pluripotentes hématopoïétiques qui dans la moelle osseuse se différencient en précurseurs CD34+, c-Kit+, CD133^{3,4}. Ces précurseurs médullaires vont passer dans la circulation sanguine et, sous l'influence de diverses chimiokines et cytokines comme le *Stem Cell Factor* (SCF), vont coloniser différents tissus pour y terminer leur différenciation en mastocytes matures⁵⁻⁷. Selon le microenvironnement tissulaire, la maturation des progéniteurs mastocytaires donne naissance à des mastocytes exprimant essentiellement la tryptase (MCT, ou mastocytes "muqueux"), ou à des mastocytes exprimant la tryptase et la chymase (MCTC, ou mastocytes "séreux"). Les mastocytes séreux sont observés dans la peau, les ganglions et la sous-muqueuse digestive, et les mastocytes muqueux sont présents dans la muqueuse du tube digestif et des bronches. Les mastocytes sont les seules cellules hématopoïétiques qui expriment le c-Kit tout au long de leur différenciation.

1.1.1.3 Le SCF et son récepteur KIT

Le *Stem Cell Factor* (SCF) est la principale cytokine impliquée dans la mastocytopoïèse. c-Kit (CD 117) est son récepteur. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire appartenant à la famille des tyrosine-kinases. c-Kit comporte un domaine kinase 1 juxta-membranaire, site de liaison de l'ATP, un domaine kinase 2, site de l'activité phosphotransférase et un domaine extramembranaire, site de fixation du ligand et de dimérisation.

La liaison du SCF à c-Kit provoque sa dimérisation et sa phosphorylation puis l'activation de plusieurs voies de signalisation (Figure 2). Les voies de Ras, Raf et Erk ; la voie PI3-kinases/AKT/mTOR et, d'une manière moins importante, la voie de JAK2-STAT1/5 permettent la migration, la prolifération, la survie et l'activation des mastocytes^{4,8,9}.

L'activation de c-Kit va également entraîner une activation de la voie des Src kinases (SFK) et des phospholipases (particulièrement la phospholipase C-g).

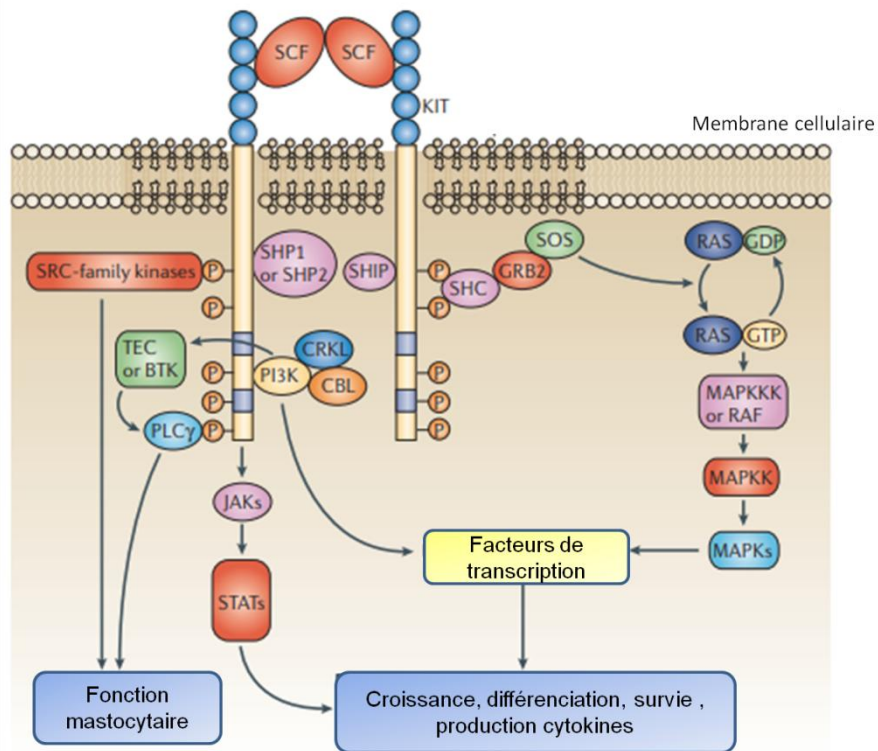


Figure 2. Principales voies de signalisation activées après la liaison du SCF sur c-Kit. D'après Gilfillan, *Nature Reviews*, 2015¹⁰.

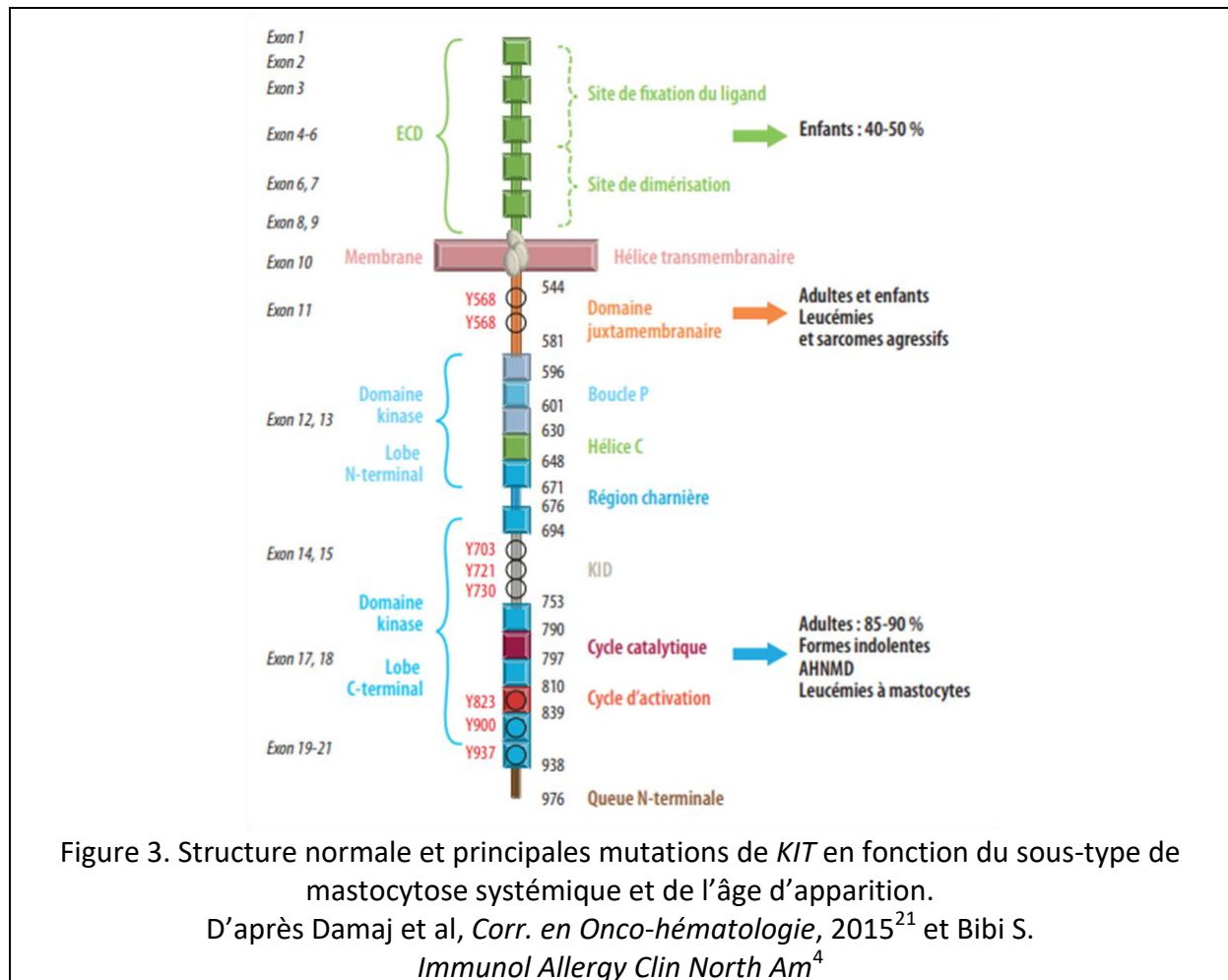
1.1.1.4 Mutations de KIT

c-Kit est exprimé dans les cellules mastocytaires et appartient à son phénotype cellulaire^{11,12}.

L'activation de c-Kit a été constatée en l'absence du ligand SCF dans des lignées de cellules mastocytaires¹³ et dans certaines hémopathies myéloïdes lors de mutations activatrices du gène *KIT*¹⁴. Dans la mastocytose, la présence de mutations de *KIT* entraîne une activation constitutive avec autophosphorylation, à l'origine de la différenciation, de la migration et de l'accumulation de mastocytes dans les différents tissus^{15,16}, et ce malgré l'absence de son ligand SCF¹⁷.

Plusieurs mutations ont été décrites dans la littérature. La plus fréquente est la mutation D816V retrouvée dans plus de 90% des mastocytoses systémiques indolentes ou agressives^{18,19}. Elle se situe dans l'exon 17 de *KIT* et touche le domaine phosphotransférase (PTD) à activité tyrosine kinase du récepteur KIT (Figure 3).

Les adultes présentent principalement des mutations dans le domaine tyrosine kinase (principalement D816V) alors que les enfants sont porteurs le plus souvent de mutations situées dans le domaine extracellulaire (Del417- 419insY, S476I et K509I)^{4,20}.



Il existe plus rarement d'autres mutations codant pour le domaine catalytique ou le domaine juxtamembranaire de c-Kit qui aboutissent à une activation constitutive du récepteur²². Dans les mutations juxtamembranaires, l'autophosphorylation du récepteur peut être inhibée par l'imatinib mesylate.

1.1.1.5 Mutations additionnelles

En plus des mutations de KIT, d'autres mutations peuvent s'ajouter. Elles sont plus fréquemment retrouvées dans les AHN (*Associated Hematologic Neoplasm*). Leurs caractéristiques ainsi que leur rôle dans l'émergence de la mastocytose seront traités par la suite.

1.1.1.6 Fonction

En libérant certains médiateurs, le mastocyte participe à divers processus biologiques : l'hypersensibilité de type immédiat, l'inflammation, la défense vis-à-vis de certains parasites, notamment intestinaux, la réponse à une prolifération tumorale, le processus de cicatrisation et de fibrose et l'angiogénèse^{17,23}. Les mastocytes sécrètent trois types de médiateurs :

- les médiateurs dits préformés, comme l'histamine ou la tryptase, qui sont libérés lors de la dégranulation²⁴.
- les médiateurs, dits néosynthétisés comme les leucotriènes B4 et D4 ou le facteur d'activation des plaquettes (PAF), qui sont formés après activation du mastocyte
- certaines cytokines et chimiokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF et TNF alpha).

La dégranulation de ces médiateurs peut résulter de plusieurs mécanismes distincts :

- un mécanisme immunologique médié par les IgE, par certaines fractions du complément (C3a, C4a, C5a) ou certaines lymphokines.
- des mécanismes non immunologiques comme la prise d'aliments, de médicaments, de stimulations physiques ou émotionnelles²⁵.

1.1.2 Epidémiologie

La mastocytose est une maladie considérée comme orpheline et probablement sous-diagnostiquée. Les données concernant la prévalence et l'incidence de la mastocytose sont peu nombreuses et souvent incomplètes. Une étude récente d'un registre Danois estime l'incidence des mastocytoses systémiques à 0,89 nouveau cas par an pour 100.000 personnes²⁶.

En France l'Association Française pour les Initiatives et la Recherche sur le Mastocyte et les Mastocytoses (AFIRMM, 1999) et le Centre de Référence des MASTocytoses (CEREMAST, 2008), ont recensé et pris en charge près de 2600 patients.

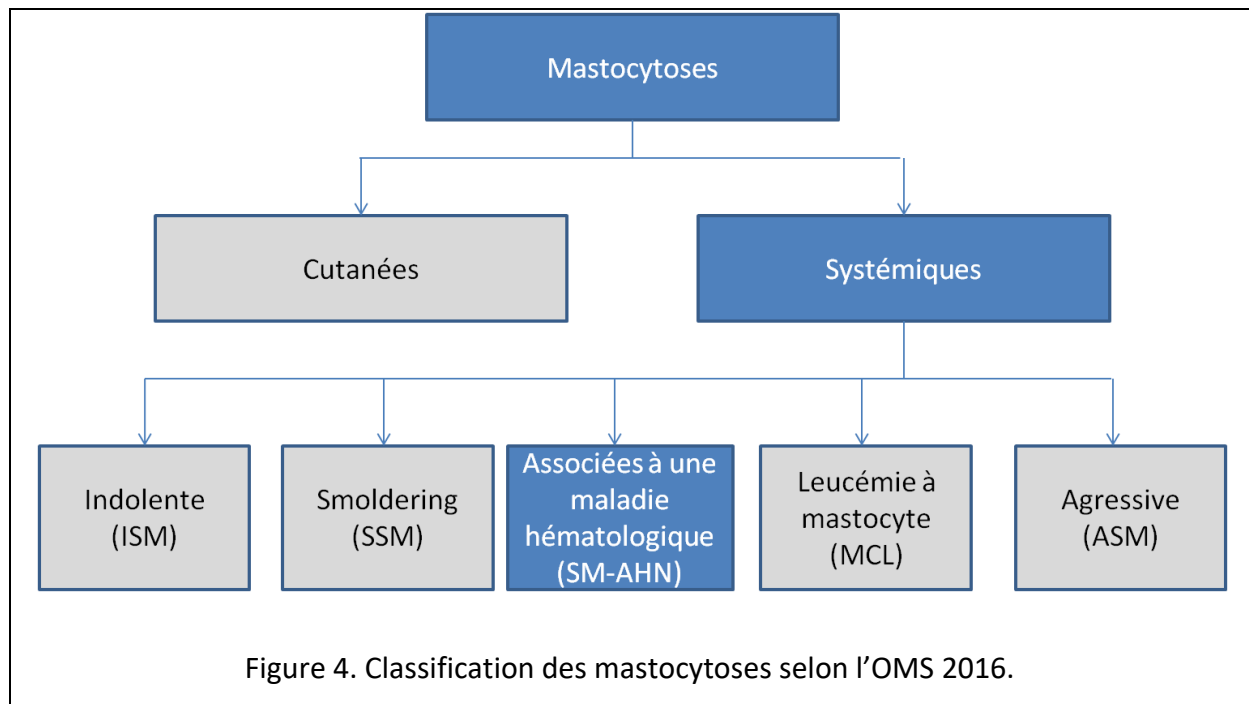
Environ 65% des mastocytoses surviennent dans l'enfance. Parmi ces cas pédiatriques, plus de la moitié surviennent dans les 2 premières années de vie²⁷⁻²⁹.

1.1.3 Diagnostic

1.1.3.1 Critères diagnostiques

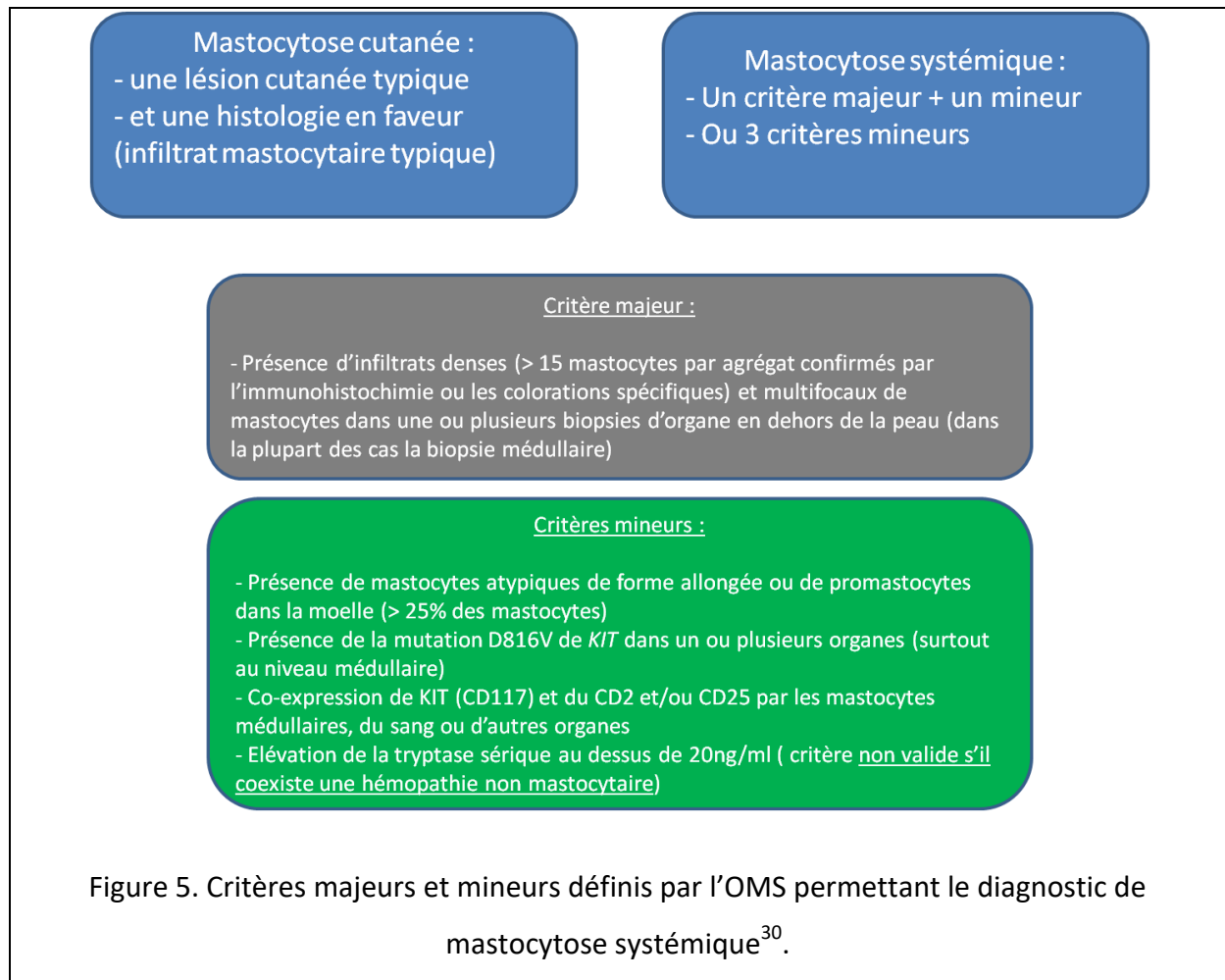
Ils ont été définis par un groupe d'experts en 2000 puis repris dans les classification OMS en 2008 et 2016^{30,31}.

Les mastocytoses sont classées en plusieurs entités en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques (Figure 4).

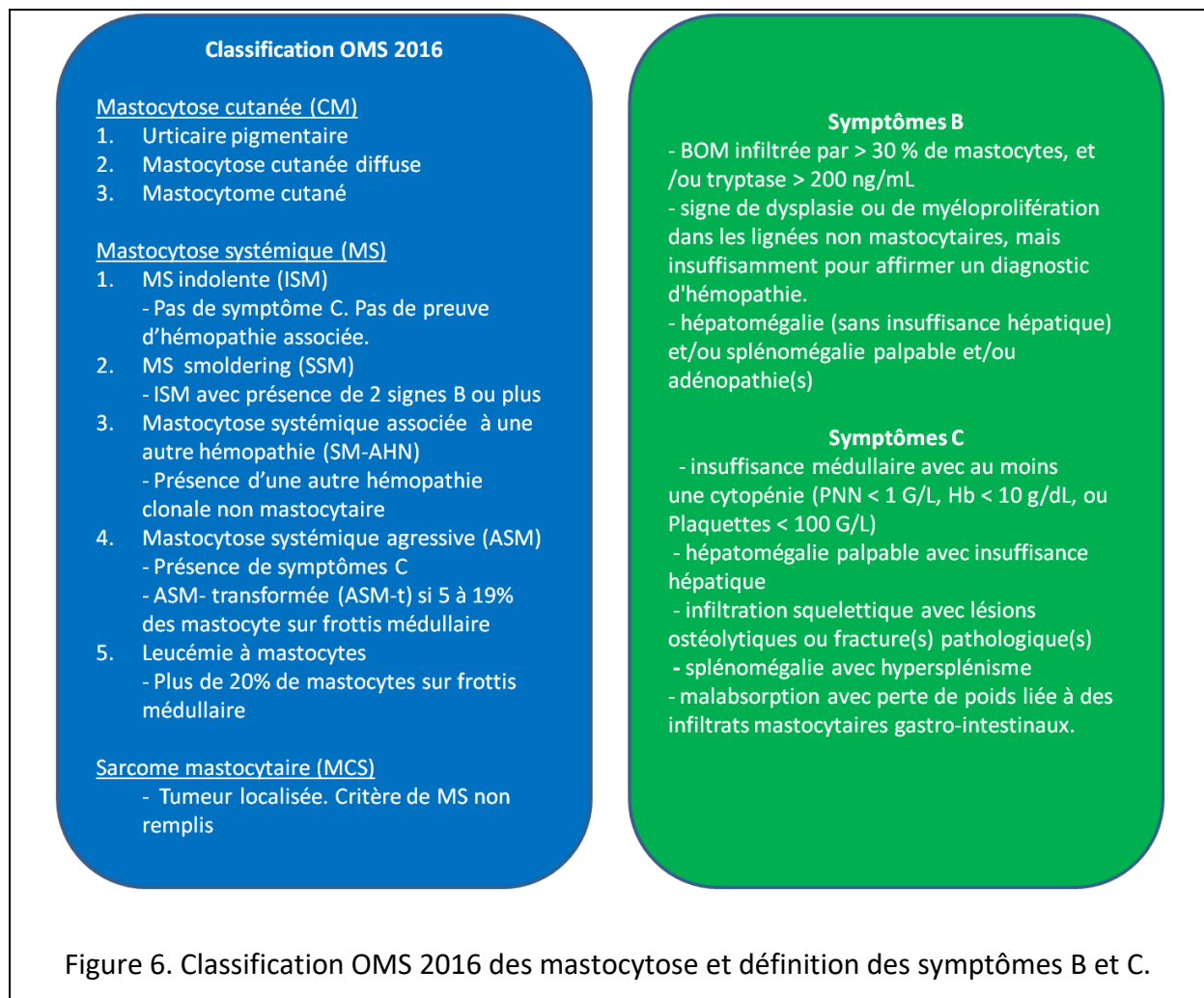


Le diagnostic de mastocytose cutanée est fondé sur la coexistence de lésions cutanées typiques et d'infiltrats histologiques multifocaux ou diffus de cellules mastocytaires.

Le diagnostic de mastocytose systémique nécessite, conformément à la classification OMS, la présence du critère majeur et d'un critère mineur ou de 3 critères mineurs si le critère majeur est absent (Figure 5).



L'ensemble des données issues des évaluations cliniques, morphologiques et biologiques permettent de définir la catégorie de mastocytose systémique selon la classification OMS³⁰. Elle repose sur la présence ou non de signe B ou C (Figure 6).



1.1.3.2 Nouveautés de la classification OMS 2016

Les mastocytoses ne sont plus une catégorie au sein des syndromes myéloprolifératifs mais une entité à part de la classification.

La mastocytose systémique « borderline » ou « smoldering » (SSM pour *smoldering systemic mastocytosis*) n'est plus une entité provisoire mais appartient à une catégorie distincte. En effet, la survie globale de ces patients est moins bonne que les ISM mais meilleure que les ASM ou MCL^{32,33}.

L'exceptionnel mastocytome extra-cutané a été retiré de la classification car il n'a pratiquement pas été décrit de nouveau cas sur les vingt dernières années.

Le terme AHNMD a été simplifié. Il est maintenant possible et recommandé d'utiliser le terme AHN pour « *Associated Hematologic Neoplasm* ».

Les ASM sont séparées en deux entités avec des pronostics différents³⁴. Ainsi, en présence de 5 à 19% de mastocytes dans la moelle, il est recommandé d'utiliser le terme ASM transformée (ASM-t). Le reste des ASM non transformées ne change pas de nom.

La définition des symptômes B et C n'a pas changé.

1.1.3.3 Marqueurs biologiques

Le dosage de l'histamine plasmatique n'est ni sensible ni spécifique. Par contre, l'histamine urinaire peut être augmentée au cours des flushs, de façon non systématique. Le dosage le plus spécifique est celui de la tryptase sérique. Chez l'adulte, il a été mis en évidence qu'un taux de tryptase > 20ng/ml est un bon marqueur de mastocytose systémique. Un taux de tryptase < 20 ng/ml indique habituellement une atteinte cutanée sans atteinte systémique. Le taux peut être bien plus élevé en cas de mastocytose systémique agressive³⁵. Chez l'enfant, cette observation n'est pas retrouvée et la tryptase serait plutôt un marqueur d'extension cutanée et d'un risque plus élevé de SAMA³⁶.

1.1.3.4 Histologie

L'examen anatomopathologique est un des éléments clé du diagnostic de mastocytose en confirmant le diagnostic clinique cutané et/ou en confirmant l'atteinte spécifique d'organe dans le cadre d'une atteinte systémique³⁷.

C'est la prédominance de mastocytes qui permet d'évoquer le diagnostic de mastocytose cutanée, sans qu'il existe de valeur seuil consensuelle actuellement retenue. Les mastocytes, surtout lorsqu'ils sont dégranulés, sont difficiles à identifier sur leur seule morphologie. Ils prennent des aspects ovalaires, fusiformes ou étoilés, et sont alors difficiles à distinguer d'autres cellules du tissu conjonctif, en particulier des fibroblastes ou des macrophages. Ainsi, il est nécessaire de réaliser une coloration spéciale (Giemsa ou bleu de toluidine) pour confirmer le diagnostic. Il est également possible d'ajouter une analyse immunohistochimique avec la recherche de c-Kit puisque les mastocytes sont les seules cellules du derme exprimant le CD117.

1.1.3.5 Phénotypage

Les cellules mastocytaires sont hétérogènes en termes de régulations cytokiniques, d'expression des antigènes de surface et cytoplasmiques, et de réponse aux ligands. Le récepteur du SCF (c-Kit) est constamment exprimé.

En revanche, les mastocytes médullaires anormaux, analysés par cytométrie de flux, expriment de façon concomitante les marqueurs CD2 et CD25. Ces deux antigènes ne sont normalement pas exprimés dans les cellules mastocytaires normales ; cependant, ils le sont dans la majorité des mastocytes des patients atteints de mastocytose systémique³⁸. Leur expression constitue un critère diagnostique mineur de l'OMS. Le CD30 est également positif dans une partie des cas de mastocytose agressive³⁹.

1.1.4 Clinique

Dans la mastocytose systémique, les symptômes peuvent être liés à la fois à l'infiltration des mastocytes dans les organes et à la dégranulation de médiateurs.

La présentation clinique des mastocytoses est extrêmement variable selon qu'il s'agit d'une forme cutanée pure ou d'une des différentes formes de mastocytose systémique.

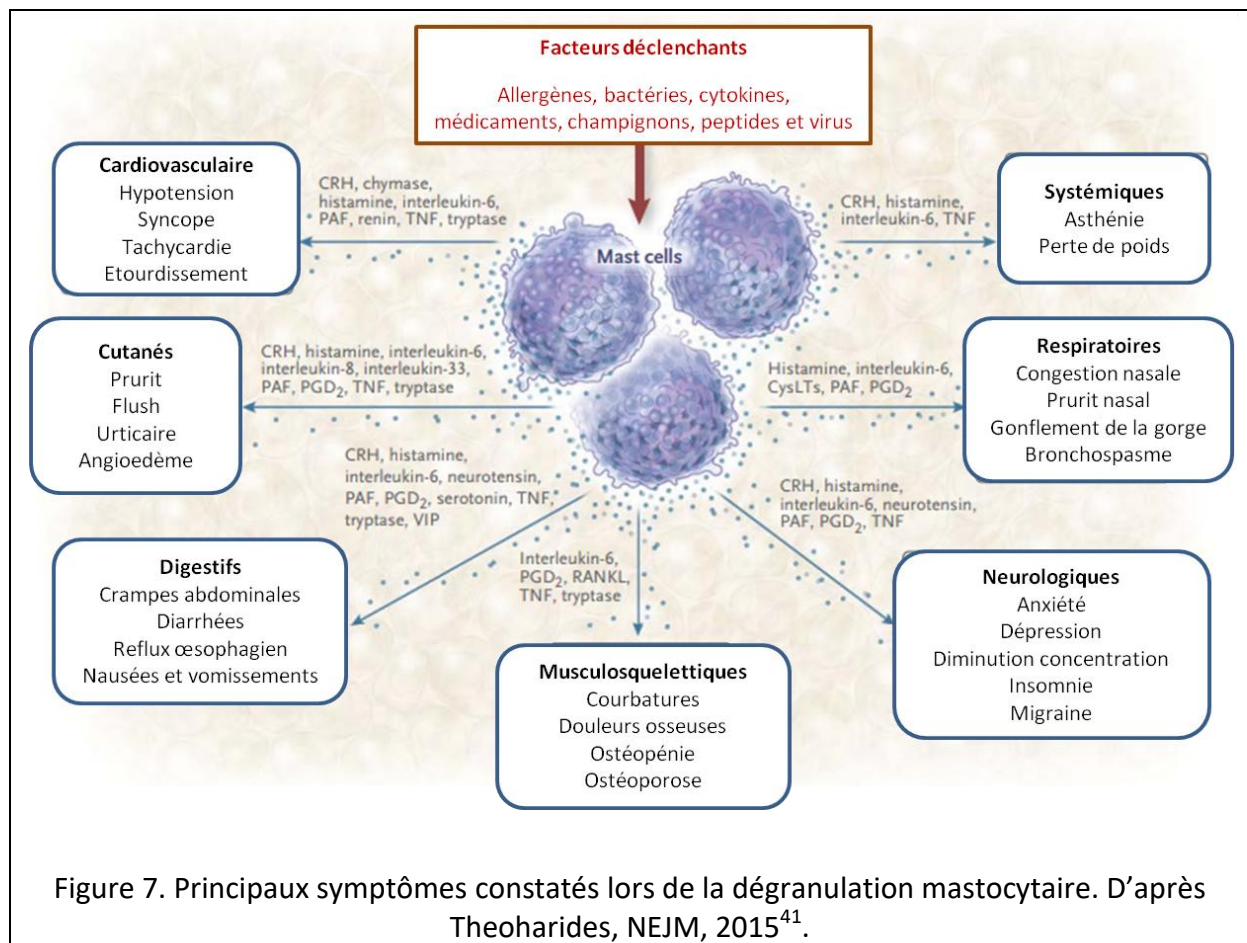
1.1.4.1 La mastocytose cutanée pure

Forme la plus fréquente (85-90%), elle touche essentiellement une population pédiatrique. Les premiers symptômes apparaissent le plus souvent avant l'âge de 2 ans, période au cours de laquelle les mastocytes infiltrent la peau⁴⁰.

Quatre formes sont classiquement décrites :

- L'urticaire pigmentaire (UP) ou mastocytose maculo-papuleuse (MMP) qui est également retrouvé dans la population adulte. On observe des macules et/ou des papules de petite taille (0,5 cm de diamètre) prédominantes sur le tronc et les cuisses.
- Le mastocytome est caractérisé par la présence d'une ou plusieurs lésions nodulaires.
- La Mastocytose Cutanée Diffuse (MCD).
- La forme télangiectasique appelée *Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans* (TEMP). Cette dernière forme n'est cependant pas reconnue par l'OMS³⁰.

Par ailleurs, l'atteinte cutanée est fréquemment associée à des signes systémiques secondaires à la libération de médiateurs mastocytaires : les signes d'activation mastocytaires (SAMA). Des symptômes tels qu'un prurit, des flushs, des troubles digestifs, des sensations de malaise peuvent être observés. Ils apparaissent lors d'épisodes de dégranulation mastocytaires déclenchés par plusieurs facteurs : des allergènes, des médicaments, lors de changements brusques de température (Figure 7).



Enfin, le signe de Darier, pathognomonique de toutes les formes de mastocytose cutanée, correspond à l'apparition d'un érythème et d'une réaction urticarienne avec œdème lors du frottement mécanique d'une lésion⁴².

Chez la plupart des enfants présentant une mastocytose cutanée, les symptômes disparaissent ou s'améliorent à la puberté. La physiopathologie de l'extinction de la maladie est encore mal connue.

1.1.4.2 *Les mastocytoses systémiques*

Elles représentent 10 à 15% des mastocytoses et forment un groupe hétérogène de pathologies touchant essentiellement l'adulte (l'âge moyen au diagnostic est de 35-50 ans)^{26,42,43}. Elles sont caractérisées par une infiltration cutanée et/ou extra-cutanée de mastocytes (moelle osseuse, os, foie, rate et tube digestif)⁴².

Ces manifestations cliniques sont hétérogènes (symptômes B et C) et face à un même symptôme, la tolérance peut être très variable en fonction du patient. Ainsi, dans une étude de l'AFIRMM portant sur plus de 300 patients, 70% d'entre eux s'estiment handicapés par leur maladie dont 25% sévèrement³.

Des lésions cutanées sont plus fréquemment retrouvées dans les ISM (chez 75 à 95% des patients) que dans les SM-AHN et les ASM (chez 30 à 50% des patients)^{43,44}.

Dans les ASM, l'infiltration mastocytaire s'accompagne régulièrement d'une organomégalie et d'une dysfonction d'un organe (comme des cytopénies lorsqu'il s'agit d'une atteinte médullaire).

Les formes très agressives comme les leucémies à mastocytes sont très rares (1% des cas) et ont pronostic sombre avec en moyenne un décès survenant dans l'année qui suit le diagnostic^{45,46}.

1.2 Les mastocytoses systémiques associées aux hémopathies

1.2.1 Epidémiologie

Les SM-AHN représentent entre 30 et 40% des SM⁴³. L'âge médian au diagnostic est situé entre 64 et 70 ans, ce qui est plus élevé que dans les ISM. Soixante à 70% des patients sont des hommes. (Figure 8)

Plusieurs sous-groupes d'AHN peuvent être individualisés en fonction de l'hémopathie associée.

Les hémopathies myéloïdes sont largement majoritaires et représentent 80 à 90% des patients. Les syndromes myéloprolifératifs sont les plus fréquents (20 à 45%), suivi des leucémies myélomonocytaires chroniques (20 à 30%) et des myélodysplasies (20 à 30%). Les leucémies aiguës associées aux mastocytoses systémiques représentent moins de 5% des hémopathies myéloïdes.

Les hémopathies lymphoïdes représentent 10 à 20% des hémopathies associées. Le plus souvent, il s'agit de lymphomes non Hodgkinien, plus rarement de gammopathies monoclonales ou de LLC.

SM-AHN	Horny ⁴⁷	Tefferi ⁴⁸	Sotlar ⁴⁹	Wang ⁵⁰	Damaj ⁵¹	Hanssens ⁸	Jawhar ⁵²	Lim ⁴³ , Pardanani ⁵³
Année de publication	2004	2009	2010	2013	2014	2014	2015	2009 2016
Nombre de patient	20	23	48	29	62	24	70	138
Age médian dg (ans)	65	67	65	64	64	NA	70	69
Homme (%)	66	65	58	59	63	NA	67	70
AHN myéloïde (%)	90	NA	NA	NA	82	92	NA	89
AHN lymphoïde (%)	10	NA	NA	NA	18	8	NA	11

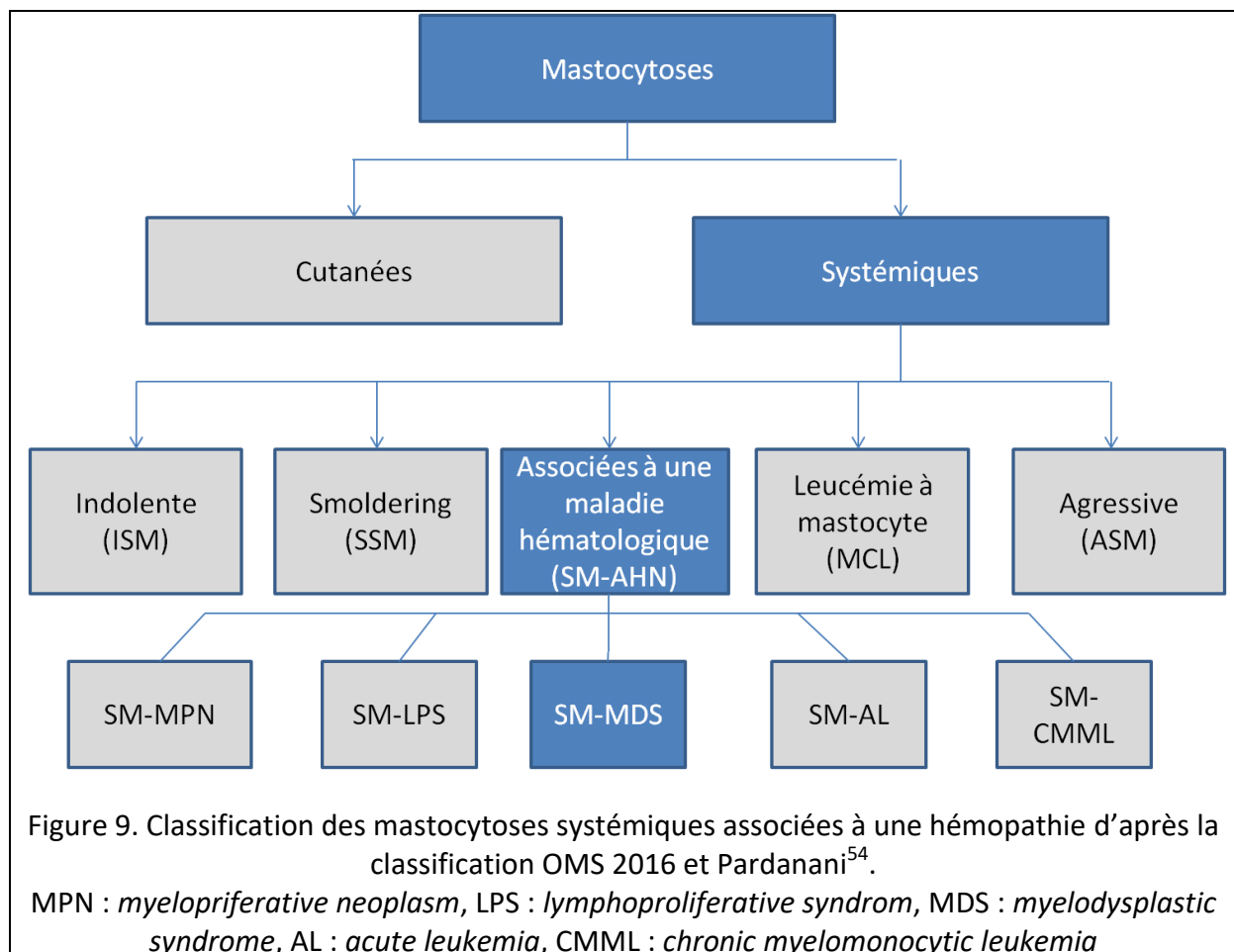
Figure 8. Caractéristiques démographiques des SM-AHN dans la littérature

1.2.2 Diagnostic

Pour poser le diagnostic de SM-AHN, le patient doit à la fois avoir les critères de SM (voir 1.1.3.1) et les critères d'une autre hémopathie (AHN) définis par l'OMS.

Il faut noter que le diagnostic de SM-AHN dans la moelle osseuse peut être difficile, soit parce que l'infiltrat mastocytaire est minime et difficile à identifier lors d'une analyse histologique de routine ou au contraire parce que l'infiltrat mastocytaire est important et masque l'hémopathie associée⁴⁷.

Comme suggéré par Pardanani en 2009⁵⁴, la classification OMS 2016 précise que le nom de l'AHN doit être mentionné clairement à côté de la mastocytose (Figure 9). On distingue ainsi les SM-MPN (*Systemic Mastocytosis with MyeloProliferative Neoplasm*), SM-CMML (*Systemic Mastocytosis with Chronic MyeloMonocytic Leukemia*), SM-MDS (*Systemic Mastocytosis with MyeloDysplastic Syndrome*) and SM-AL (*Systemic Mastocytosis with Acute Leukemia*). Cette distinction est importante car il existe des différences cliniques, pronostiques et thérapeutiques entre ces sous groupes.



1.2.3 Clinique

Les études s'intéressant aux SM-AHN proposent de regrouper les manifestations cliniques en grands groupes comme les symptômes constitutionnels ou le syndrome d'activation mastocytaire. Mais en fonction des symptômes pris en compte dans ces grands groupes, la fréquence peut varier largement (Figure 10).

Lim et al ont comparé trois groupes de mastocytoses systémiques⁴³. Les ISM, les ASM et les SM-AHN. Par rapport aux ISM, les patients avec une SM-AHN présentaient davantage de symptômes constitutionnels, avaient plus fréquemment une splénomégalie ou une hépatomégalie mais moins de symptômes cutanés (définis par un prurit, des épisodes de flush, une urticaire ou un angioedème). Par rapport aux ASM, les symptômes rapportés par les patients avec une SM-AHN étaient très similaires hormis une fréquence plus faible de symptômes cutanés.

Damaj et al ont comparé la fréquence des symptômes entre les AHN myéloïdes et lymphoïdes : les patients avec une AHN myéloïde étaient plus vieux et présentaient plus fréquemment une splénomégalie, de l'ascite et des symptômes C.

SM-AHN	Tefferi ⁴⁸	Wang ⁵⁰	Damaj ⁵¹	Jawhar ⁵²	Lim ⁴³ , Pardanini ⁵³
Symptômes cutanés (%)	NA	10%	65%	NA	30%
SAMA (%)	30%	15%	82%	NA	28%
Hépatomégalie (%)	NA	NA	49%	NA	38%
Splénomégalie	52%	NA	68%	NA	57%
Adénopathies (%)	NA	NA	37%	NA	29%
Symptômes C (%)	NA	NA	56%	83%	26%

Figure 10. Symptômes des SM-AHN selon la littérature
SAMA : syndrome d'activation mastocytaire

1.2.4 Biologie

Dans l'étude de Lim et al, les patients avec une SM-AHN avaient un taux plus bas d'hémoglobine, de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes par rapport aux ISM⁴³

(Figure11). En revanche, la différence n'était pas significative lorsque l'on comparait les SM-AHN aux ASM. Une explication possible tient au fait que le groupe SM-AHN est très hétérogène et que le chiffre de leucocytes peut être augmenté dans les syndromes myéloprolifératifs mais diminué dans les syndromes myélodysplasiques.

Deux études trouvent un taux sérique de tryptase significativement plus élevé chez les patients avec un SM-AHN que ceux avec un ISM, mais pas plus élevé que chez les ASM^{43,50}.

Un caryotype anormal est retrouvé chez 20 à 40% de patients^{48,50,53,55}. L'impact pronostic des anomalies cytogénétiques semble le même que dans les myélodysplasies^{43,55}.

SM-AHN	Tefferi ⁴⁸	Wang ⁵⁰	Damaj ⁵¹	Jawhar ⁵²	Lim ⁴³ , Pardanini ⁵³	Naumann ⁵⁵
Hémoglobine (g/dl)	9,7	10,9	11,6	11,2	10,9	NA
PNN (G/l)	NA	3,3	4,2	NA	4,8	NA
Plaquettes (G/l)	115	128	181	114	129	NA
Albumine (g/l)	NA	NA	NA	36	38	NA
Tryptase (ng/ml)	73,7	NA	137	172	136	NA
Caryotype anormal (%)	41%	31%	NA	NA	31%	23%

Figure 11. Principales caractéristiques biologiques des SM-AHN selon la littérature.

1.2.5 Physiopathologie et biologie moléculaire

La très grande diversité clinique, biologique et pronostique constatée au sein des SM-AHN peut s'expliquer en partie par les mutations détectées et leurs associations.

1.2.5.1 Fréquence et impact pronostique des mutations additionnelles

Indépendamment de *KIT*, plusieurs mutations additionnelles ont été décrites (Figure 12). Parmi les gènes atteints, on trouve ceux jouant un rôle dans l'épigénétique – *TET2* et *ASXL1* –, ceux jouant un rôle dans la régulation de l'épissage des ARN – *SRSF2* et *SF3B1* –, et ceux jouant un rôle dans la transcription – *RUNX1* et *CBL*.

KIT

La fréquence de la mutation KIT D816V dans les AHN varie selon les études de 63 à 95% et dépend de la technique utilisée^{43,49-51,53,56}. Dans ce contexte, des recommandations européennes ont été créées pour uniformiser les techniques de détection et proposent la recherche de la mutation par ASO-qPCR (*allele-specific oligonucleotide-quantitative-PCR*) sur un prélèvement médullaire ou sanguin⁵⁷.

Comparée aux ISM ou aux ASM, la fréquence de la mutation KT D816V est parfois plus élevée⁵⁰, parfois plus faible⁴³. Elle dépend également du type d'AHN : par ordre de fréquence décroissant on trouve les LMMC puis les syndromes myéloprolifératifs et les leucémies aiguës et enfin les proliférations lymphoïdes^{49,51}.

TET2

TET2 fait partie des protéines TET. Enzymes impliquées dans la déméthylation active de l'ADN, elles catalysent la conversion du 5-méthyl-cytosine en 5 hydroxyméthylcytosine. TET2 est retrouvée dans divers tissus, mais surtout dans les cellules souches ou immatures⁵⁸. Lorsque le gène est muté, la protéine perd sa fonction et est responsable d'une hyperméthylation de l'ADN, c'est à dire d'une modification épigénétique prédisposant aux transformations cellulaires avec une déstabilisation de la chromatine, une inhibition des programmes de différenciation et un dérèglement global des gènes.

TET2 est le gène le plus souvent muté après *KIT*⁴. Des mutations de *TET2* ont été retrouvées dans 30 à 45% des AHN ce qui est un peu plus que dans les ASM. Son impact pronostic n'est pas clairement établi^{48,51,52}. Les mutations de *TET2* sont très rares dans les ISM (< 5%) sans que l'on sache si elles interviennent dans l'émergence de la mastocytose ou si elles sont simplement dues l'hématopoïèse liée à l'âge⁵³.

ASXL1

La mutation du gène *ASXL1* (*Additional Sex combs-Like 1*) entraîne des modifications épigénétiques notamment la méthylation de l'ADN, des modifications d'histones et le remodelage de la chromatine. Elle est associée à un mauvais pronostic dans de nombreuses pathologies myéloïdes malignes^{59,60}. Elle est présente chez 17 à 26% des patients atteints de SM-AHN et s'associe à un pronostic péjoratif en analyse multivariée dans plusieurs études^{51-53,61}.

SFSR2

La protéine SRSF2 appartient à la famille « Serine/arginine Rich Splicing Factors » qui est impliquée dans l'épissage de l'ADN. Elle fait partie du *pol II inhibitory complex*, nécessaire à son élongation. La fréquence de la mutation au sein des AHN varie largement au sein des études. Une mutation de *SRSF2* n'a été retrouvée que pour un patient chez Pardanani et al⁵³, pour 43% des patients chez Jawhar⁵² et pour 63% des patients chez Hanssens et al⁸.

Le caractère péjoratif de la mutation n'a été retrouvé qu'en analyse multivariée^{8,52}.

Il semblerait que la mutation SRSF2 seule ne soit pas suffisante pour initier la maladie mais qu'elle participe à la transformation cellulaire. Certains travaux suggèrent que cette mutation est antérieure à la mutation de KIT⁶².

RUNX1

Le gène *RUNX1* (*Runt related transcription factor 1*, aussi nommé *AML1* ou *CBFA*) code pour la sous-unité alpha de liaison à l'ADN du complexe hétérodimérique CBF (*Core Binding Factor*), essentiel à la mise en place de l'hématopoïèse. Ce gène est un gène « multipartenaire », impliqué dans des translocations générant des gènes de fusion dans des leucémies aiguës. Il confère un pronostic défavorable dans les myélodysplasies et les leucémies aiguës myéloblastiques⁶³.

Une mutation de *RUNX1* a été retrouvée pour 6 à 23% des patients présentant une SM-AHN (Figure 12). Le caractère péjoratif a été retrouvé en analyse multivariée dans 2 études (HR=4,6 chez Pardanani, analyse réalisée sur l'ensemble de la cohorte de SM, incluant des ISM et des ASM)

CBL

Le gène *CBL* (*Casitas B-lineage Lymphoma*) code pour une ubiquitine ligase qui régule la signalisation d'aval des récepteurs à tyrosine kinase. Des mutations ont été fréquemment décrites dans les LAM et les LMMC⁶⁴ et ont été identifiées dans 13 à 19% des cas de SM-AHN. La mutation pourrait avoir un caractère péjoratif⁶¹.

Autres mutations

D'autres mutations ont été régulièrement retrouvées mais avec une fréquence inférieure à 10% et sans caractère pronostique clairement mis en évidence.

Ainsi, il existe des mutations d'*IDH2 (Isocitrate Dehydrogenase 2)*. IDH 2 est présente dans la mitochondrie où elle convertit l'isocitrate en alphaketoglutarate (aKG) dans le cycle de l'acide citrique, l'aKG étant un substrat pour d'autres enzymes impliquées dans la déméthylation de l'ADN tels que TET2. Lorsqu'elle est mutée la cellule subit des altérations de l'histone conduisant à un défaut de différenciation cellulaire.

Les mutations de RAS (KRAS et NRAS) ont été retrouvées chez moins de 5% des patients²⁵.

Les mutations de SF3B1 et U2AF1, deux protéines impliquées dans le splicéosome étaient également rares^{8,53}.

SM-AHN	Horny ⁴⁷	Tefferi ⁴⁸	Sotlar ⁴⁹	Wang ⁵⁰	DamaJ ⁵¹	Hanssens ⁸	Jawhar ⁵²	Pardanini ⁵³
Année de publication	2004	2009	2010	2013	2014	2014	2015	2016
Nombre de patient	20	23	48	29	62	24	70	90
KIT D816V (%)	80	35	100	70	85	79	93	75
KIT non D816V (%)	10	NA	NA	NA	2	NA	0	NA
Méthode de détection KIT	PCR	PCR	MD	PCR	PCR	PCR	RQ-PCR	NGS
TET2 (%)	NA	35	NA	NA	27	40	47	45
ASXL1 (%)	NA	NA	NA	NA	14	21	29	26
CBL (%)	NA	NA	NA	NA	12	0	13	19
SF3B1 (%)	NA	NA	NA	NA	NA	8	3	9
SFSR2 (%)	NA	NA	NA	NA	NA	63	43	0
RUNX1 (%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23	6
JAK2 (%)	NA	9	NA	NA	13	13	16	11
EZH2 (%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10	3
Mutation additionnelle (%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	91

Figure 12. Fréquence et pronostic des mutations dans les SM-AHN.

En gris foncé: absence de valeur pronostic de la mutation, en orange : impact pronostic péjoratif de la mutation, en vert : impact pronostic favorable de la mutation.

MD : mastocytes microdisséqués, NGS : *next-generation sequencing*, PCR : *polymerase chaine reaction*, NA : non disponible

1.2.5.2 Associations de mutations

Les nombreuses mutations décrites précédemment peuvent régulièrement s'associer comme l'ont résumé graphiquement Bibi et al⁴ (Figure 13).

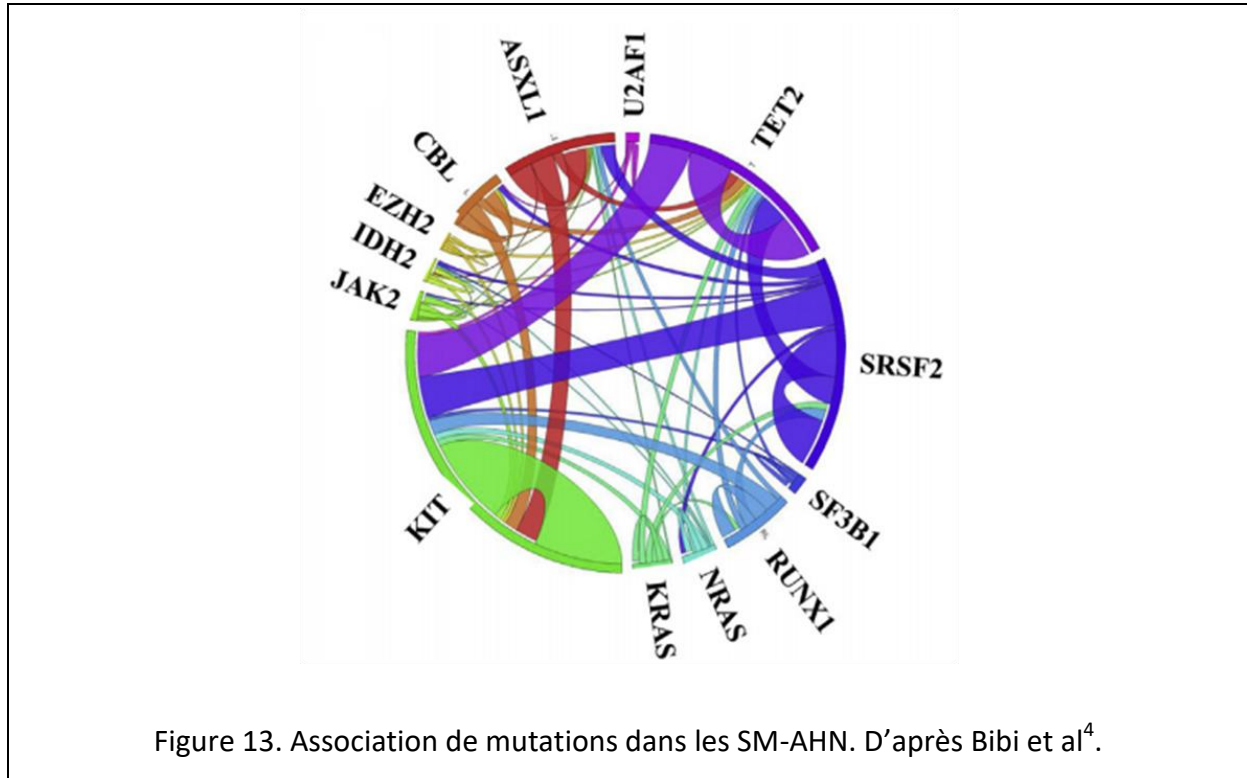


Figure 13. Association de mutations dans les SM-AHN. D'après Bibi et al⁴.

Ces mutations peuvent parfois interagir et modifier les mécanismes moléculaires au sein du mastocyte. Ainsi, Soucie et al ont montré en 2012 une coopération oncogénique entre les mutations de *TET2* et de *KIT* D816V dans les formes agressives de mastocytose *in vitro* et *in vivo*⁶⁵. *KIT*D816V possède un potentiel transformant plus important dans les cellules mastocytaires mutées pour *TET2* prouvant la coopération entre un récepteur tyrosine kinase activé et un régulateur épigénétique.

Par ailleurs, la présence d'une mutation de *TET2* est statistiquement associée à *SRSF2*. Ces 2 mutations apparaissant tôt dans la différenciation cellulaire, souvent avant la mutation de *KIT*⁸. Elles prédisposent les cellules à de futurs événements oncogéniques et participent à la progression de la maladie.

De manière générale, la survie est plus courte chez les patients avec des mutations additionnelles par rapport aux patients avec la mutation D816V seule. Dans une étude récente, Jawhar et al ont étudié l'impact des mutations additionnelles chez 70 patients avec

une SM-AHN muté KIT D816V⁵². Trois mutations ont montré un impact péjoratif sur la survie en analyse univariée : *SRSF2*, *ASXL1* et *RUNX1*. La survie des patients était influencée par le nombre de mutations au sein du panel *SRSF2-ASXL1-RUNX1* (S/A/R). ($p < 0,0001$).

Plusieurs auteurs proposent d'intégrer ces données moléculaires dans les critères diagnostiques afin d'affiner le pronostic des patients. Cette intégration est d'autant plus pertinente dans les SM-AHN puisqu'ils sont fréquemment mutés.

Padarnani et al, ont séquencé un panel de 27 gènes par NGS⁵³ et sur les 80 patients avec un SM-AHN, 85% avaient une mutation additionnelle. Le gène *ASXL1*, muté dans 21% des SM-AHN, avait le plus fort impact pronostic péjoratif et a été intégré à un score clinico-biologique appelé MAPSS pour « *Mutation-Augmented Prognostic Scoring System* » (associé à l'âge, au taux de plaquettes, à l'albumine, au taux d'hémoglobine et à la dépendance transfusionnelle). Ce score permettait de distinguer 3 groupes pronostiques de patients (bas risque, risque intermédiaire et haut risque).

1.2.5.3 Répartition au sein du clone mastocytaire et non mastocytaire

Plusieurs études ont montré que les mutations de *KIT* et les mutations additionnelles pouvaient être retrouvées à la fois dans le clone mastocytaire (compartiment mastocytaire) et dans le clone de l'hémopathie associée (compartiment AHN) orientant vers l'hypothèse d'une même origine clonale des deux types cellulaires.

Ainsi, Hanssens et al, en isolant des mastocytes et des cellules myéloïdes de la moelle ont mis en évidence la présence des mutations de *KIT*, *SRSF2* et *TET2* à la fois dans les mastocytes anormaux et dans les cellules myéloïdes associées⁸.

De même, Wang et al ont montré par FISH chez un patient avec une SM-MDS une relation clonale cytogénétique. Une délétion 20q était présente à la fois dans les mastocytes et dans le compartiment AHN⁵⁰.

Enfin, Sotlar et al ont étudié 5 cas de SM associée à une myélofibrose et ont trouvé qu'une mutation de *JAK2* était présente à la fois dans les mastocytes et dans les cellules myéloïdes CD15-positives⁶⁶. En revanche la mutation *KIT* D816V n'était pas systématiquement présente

dans toutes les cellules associées à la myélofibrose témoignant d'une disparité mutationnelle en fonction du compartiment cellulaire

1.2.5.4 Ordre d'apparition

Les mutations additionnelles peuvent également apparaître de façon séquentielle. Ainsi, plusieurs travaux ont constaté que ces mutations – notamment celles de *TET2* et de *SRSF2* – peuvent précéder l'apparition des mutations de *KIT* ou au contraire apparaître plus tard, révélant ainsi l'existence d'une hiérarchie mutationnelle^{8,65,67}.

Plus précisément, en fonction de la cellule analysée (mastocyte, lymphocyte T ou monocyte), les mutations sont retrouvées avec une fréquence variable. Cela témoigne d'un ordre d'apparition variable en fonction du compartiment étudié (figure 14). Hanssens et al suggèrent non seulement des variations dans la hiérarchie mutationnelle, mais également la présence de plusieurs clones chez un même patient (hétérogénéité intratumorale).

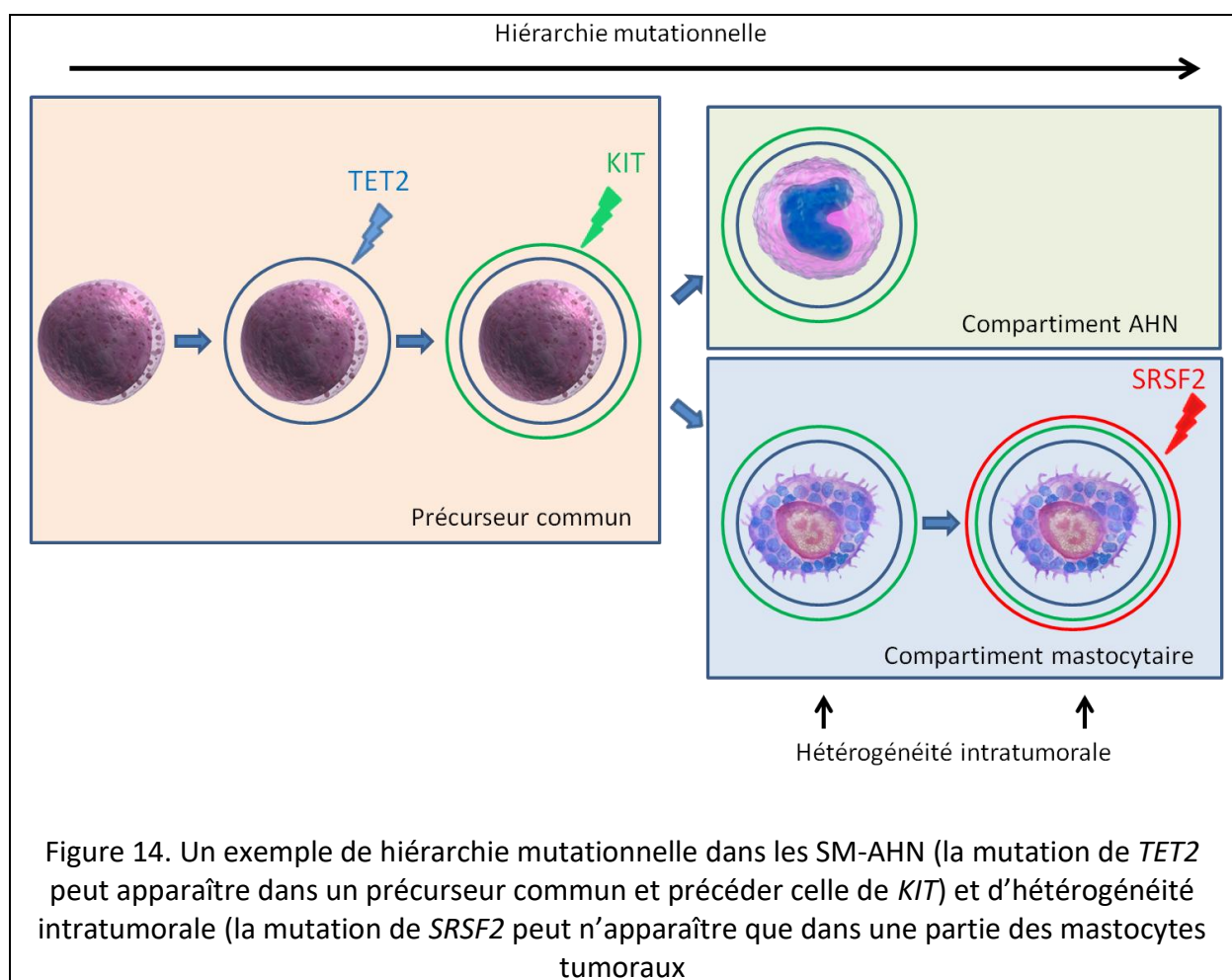
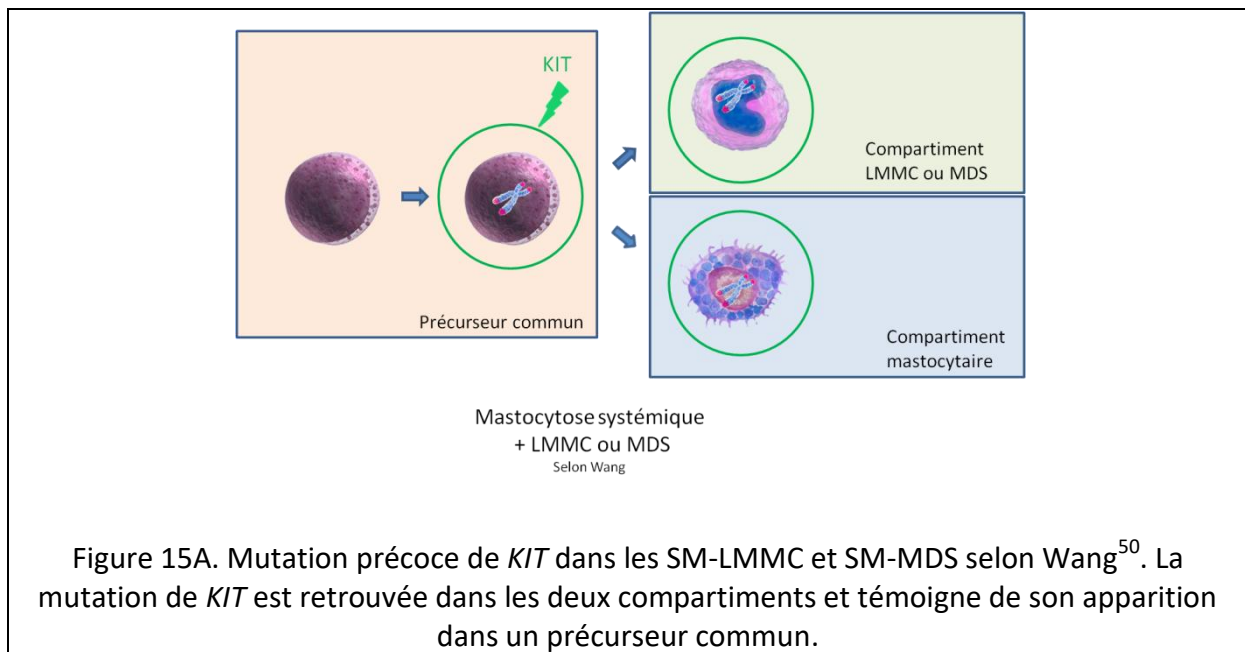
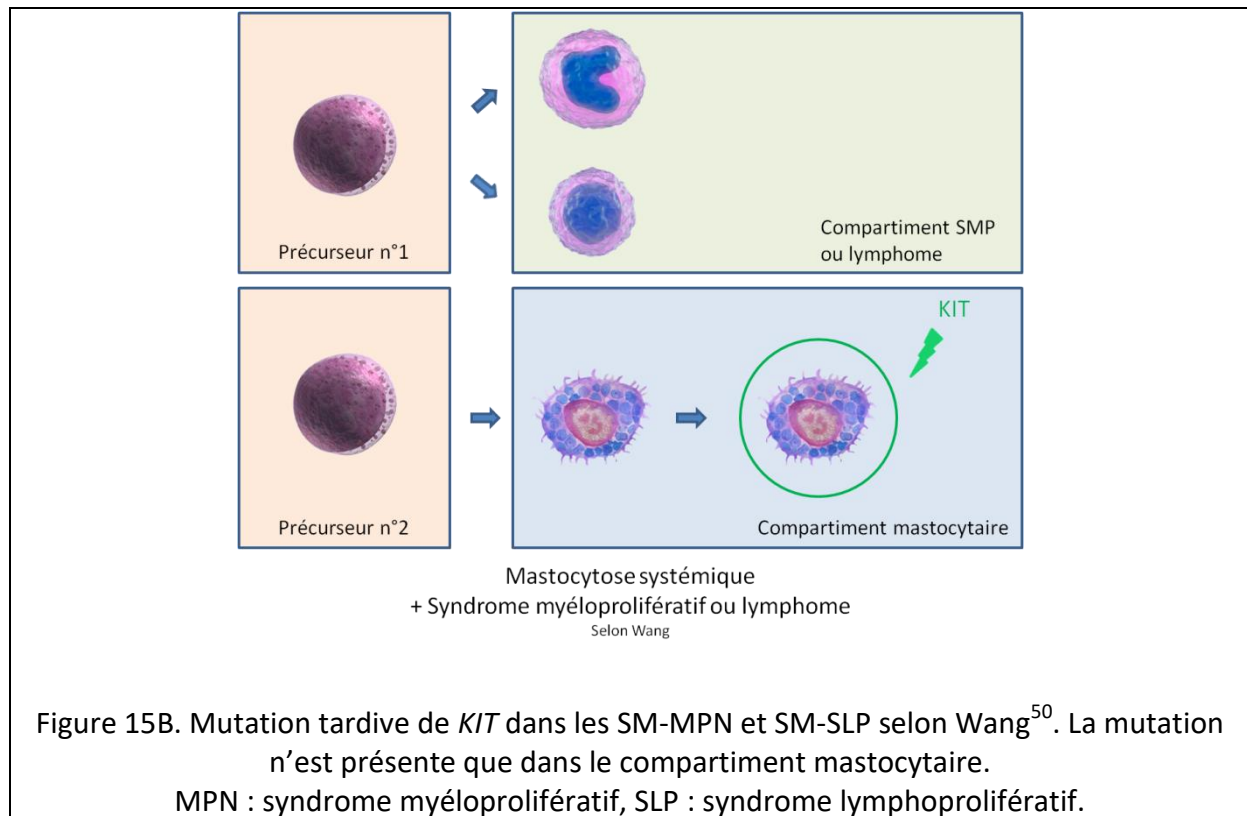


Figure 14. Un exemple de hiérarchie mutationnelle dans les SM-AHN (la mutation de *TET2* peut apparaître dans un précurseur commun et précéder celle de *KIT*) et d'hétérogénéité intratumorale (la mutation de *SRSF2* peut n'apparaître que dans une partie des mastocytes tumoraux)

D'autres équipes ont proposé que l'ordre d'apparition conditionne le type d'AHN⁶⁸. Wang et al, ont constaté une fréquence élevée de mutation KIT D816V dans le compartiment AHN des CMML et MDS mais très faible dans les autres type d'AHN⁵⁰. Ils suggèrent donc que chez les patients atteints d'une SM-CMML ou d'une SM-MDS, les mastocytes et les cellules myéloïdes émergeraient d'une même cellule souche avec une mutation KIT et une anomalie chromosomique (Figure 15A).



En revanche, dans les SM-MPN ou SM-AML, la mutation D816V KIT ne serait pas l'événement génétique initiateur mais plutôt une anomalie phénotypique dans la pathogénèse (Figure 15B).



Ainsi, le concept selon lequel la mastocytose systémique et le composant AHN émergent uniformément d'un progéniteur néoplasique avec une mutation de *KIT* n'est donc pas si simple : le développement de la maladie suivrait plutôt une séquence « *multi-hit* » où les mutations peuvent n'apparaître que dans un seul des deux compartiments cellulaires.

Cette hétérogénéité moléculaire pourrait donc expliquer, en partie, la grande diversité clinique et pronostique au sein des SM-AHN et en fait donc un sujet de recherche particulièrement intéressant surtout depuis l'avènement des techniques de séquençage à haut débit.

1.2.6 Traitement

Plusieurs molécules ont été utilisées dans le traitement des SM-AHN avec une efficacité très variable.

1.2.6.1 Interféron alpha

L'interféron alpha est employé depuis 25 ans dans les SM. Il a montré une activité dans tous les sous-types de SM et est efficace sur les symptômes cutanés, gastro-intestinaux et ceux dus à la dégranulation mastocytaire. Une étude de la *Mayo Clinic* a utilisé l'interféron alpha

25 seul ou en association avec une corticothérapie chez 22 patients atteints de SM-AHN avec un taux de réponse globale de 45%⁶⁹.

1.2.6.2 Cladribine

La cladribine (2-chlorodeoxyadenosine ou 2-CdA) a montré une efficacité variable selon les études.⁷⁰⁻⁷². Cependant les effectifs d'AHN étaient toujours réduits. Dans l'étude de la *Mayo clinic*, le taux de réponse globale chez les patients avec une SM-AHN était de 55%⁶⁹. Une première étude française n'a pas mis en évidence de réponse chez les 6 patients AHN traité⁷³ mais une seconde a montré une réponse globale chez 59% des 17 patients inclus⁷⁴.

Cette molécule peut trouver son intérêt dans les cas où une diminution rapide de la masse mastocytaire est nécessaire. Il faut noter que la cladribine entraîne régulièrement des cytopénies qui peuvent augmenter le rythme transfusionnel dans certaines AHN comme les SM-MDS.

1.2.6.3 Imatinib

L'imatinib mesylate est un inhibiteur de tyrosine kinase ayant une approbation des autorités américaines pour les patients avec une ASM sans mutation D816V. Cette mutation étant présente dans la grande majorité des SM-AHN, son utilisation semble donc limitée.

1.2.6.4 Hydroxyurée

L'hydroxyurée peut être utilisée dans les SM-AHN pour son activité myélosuppressive mais n'a pas montré d'efficacité substantielle sur la composante mastocytaire. Elle a été utilisée dans l'étude de la *Mayo Clinic* chez 28 patients avec un SM-AHN avec un dose orale de 500 à 2000mg et a permis un contrôle de la leucocytose ou de la thrombocytose chez 19% des patients⁶⁹.

1.2.6.5 La midostaurine

La midostaurine (PKC412) est un inhibiteur multikinase oral actif contre la protéine kinase C (PKC), la *FMS-related tyrosine kinase 3* (FLT3), le PDGFR α/β , le *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2* (VEGFR-2) et KIT. *In vitro*, elle s'est révélée active sur les mastocytes avec une mutation KIT D816V^{75,76}.

Deux études publiées en 2016, ont montré une efficacité de la midostaurine sur les SM-AHN. Un essai de phase 2 international multicentrique a inclus 89 patients présentant une ASM ou une SM-AHN⁷⁷. Sur les 57 patients avec une SM-AHN, le taux de réponse globale était de 58% (comprenant une amélioration de la fonction d'organe et une diminution de l'infiltration mastocytaire) avec une durée de réponse médiane de 12,7 mois et une survie globale de 20,7 mois.

Une étude du CEREMAST a inclus 28 patients dont 18 patients avec une SM-AHN traités avec la midostaurine⁷⁸. Ils ont été comparés à un groupe contrôle de 44 patients. La survie globale était significativement plus importante à 17 mois dans le groupe midostaurine (42,7% vs 14,9% p=0,03).

Dans les deux études, l'effet secondaire le plus fréquent était des troubles digestifs.

A la suite de ces études, l'AMM a été accordée en 2017 pour l'utilisation de la midostaurine dans les SM-AHN. C'est le premier et actuellement le seul traitement ayant obtenu l'AMM dans ce type de mastocytose.

1.2.6.6 *Allogreffe*

L'allogreffe est le seul traitement permettant d'obtenir une guérison des ASM et des SM-AHN. Le choix d'une allogreffe dans les SM-AHN est d'autant plus pertinent que la procédure peut avoir un effet thérapeutique sur les deux composants de la maladie et que les deux composants peuvent avoir un même précurseur hématopoïétique.

Unstun et al ont colligé 57 cas de SM allogreffées dont 38 SM-AHN⁷⁹. La survie globale et la survie sans progression à 3 ans (respectivement 74% et 63%) étaient plus longues dans le groupe SM-AHN que dans le groupe ASM et MCL. L'hémopathie associée (comme une leucémie aigue) était très sensible puisqu'une rémission complète du compartiment AHN a été obtenue chez les 38 patients.

Malgré ces données encourageantes, une étude prospective complémentaire permettrait de mieux connaître l'efficacité et les effets secondaires de l'allogreffe.

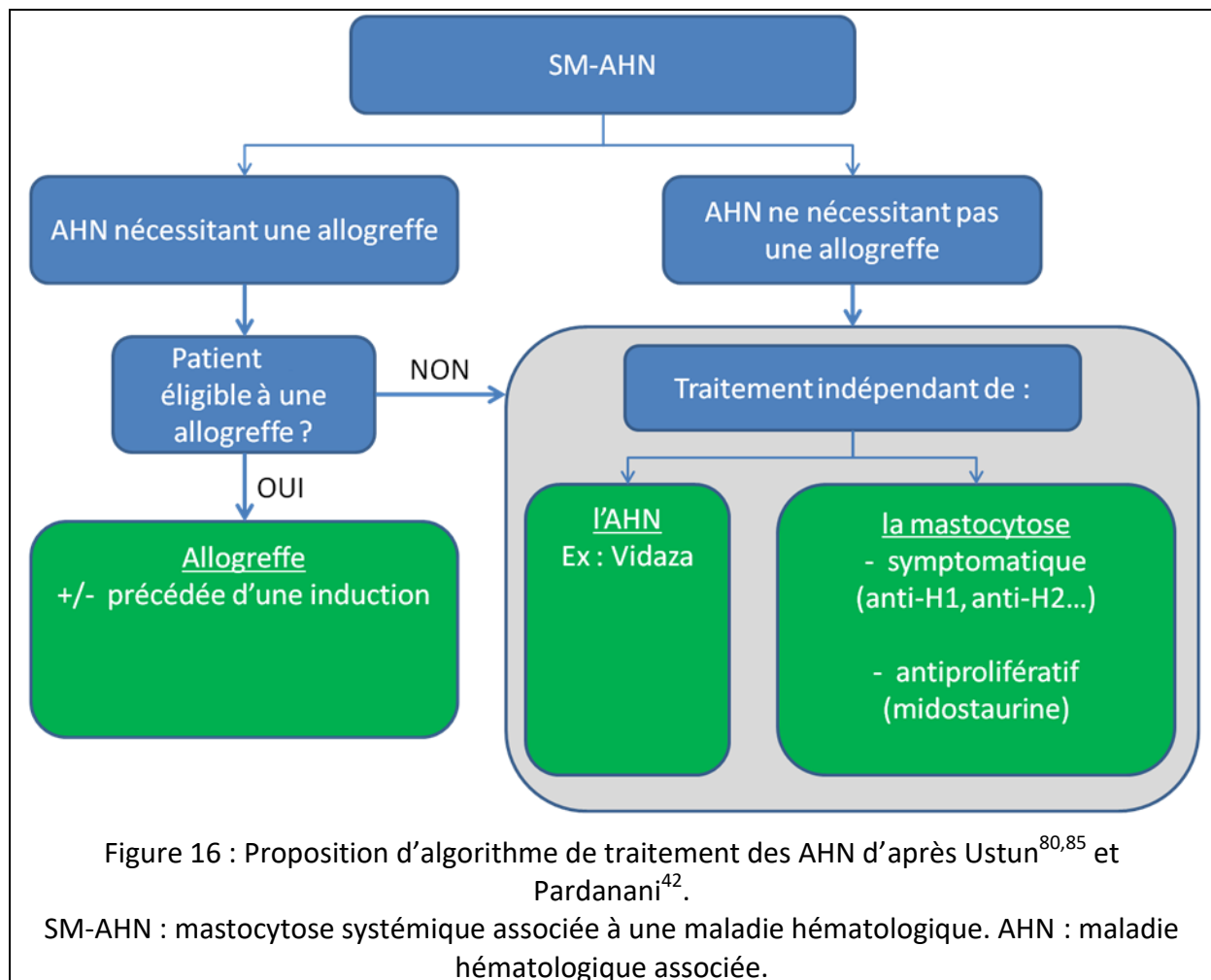
Des critères et des modalités de traitement pour les SM-AHN ont été récemment proposés par une équipe internationale⁸⁰. Les patients avec une SM-AHN dont l'AHN nécessite une allogreffe sont logiquement éligibles. Au contraire, chez les patients avec une

myélodysplasie de risque faible ou très faible selon le score R-IPSS associée à une ISM ou SMM, l'allogreffe ne paraît pas nécessaire.

Un traitement par midostaurine ou une chimiothérapie intensive peut être réalisée en attendant de trouver un donneur⁸¹.

1.2.6.7 Algorithme de traitement des SM-AHN

Actuellement, il est proposé de traiter la composante mastocytaire et l'AHN associée de façon indépendante^{42,82-85}. Plus précisément, il s'agit de traiter l'AHN comme s'il n'existait pas de SM et de traiter la SM comme s'il n'y avait pas d'AHN, en prenant en compte les possibles interactions médicamenteuses. Si l'AHN nécessite une allogreffe, alors il faut d'emblée chercher un donneur (Figure 16). L'ordre et le choix du traitement dépendra de la composante (SM ou AHN) qui contribue majoritairement aux atteintes d'organes et aux symptômes cliniques même s'il n'est pas toujours simple de savoir à qui les attribuer.



1.2.7 Pronostic

Dans une étude de Lim et al, les SM-AHN avaient une survie similaire aux ASM mais moins bonne que les ISM. La survie à 5 ans dans les SM-AHN était de 28% contre 61% pour les formes indolentes⁴³(Figure 17).

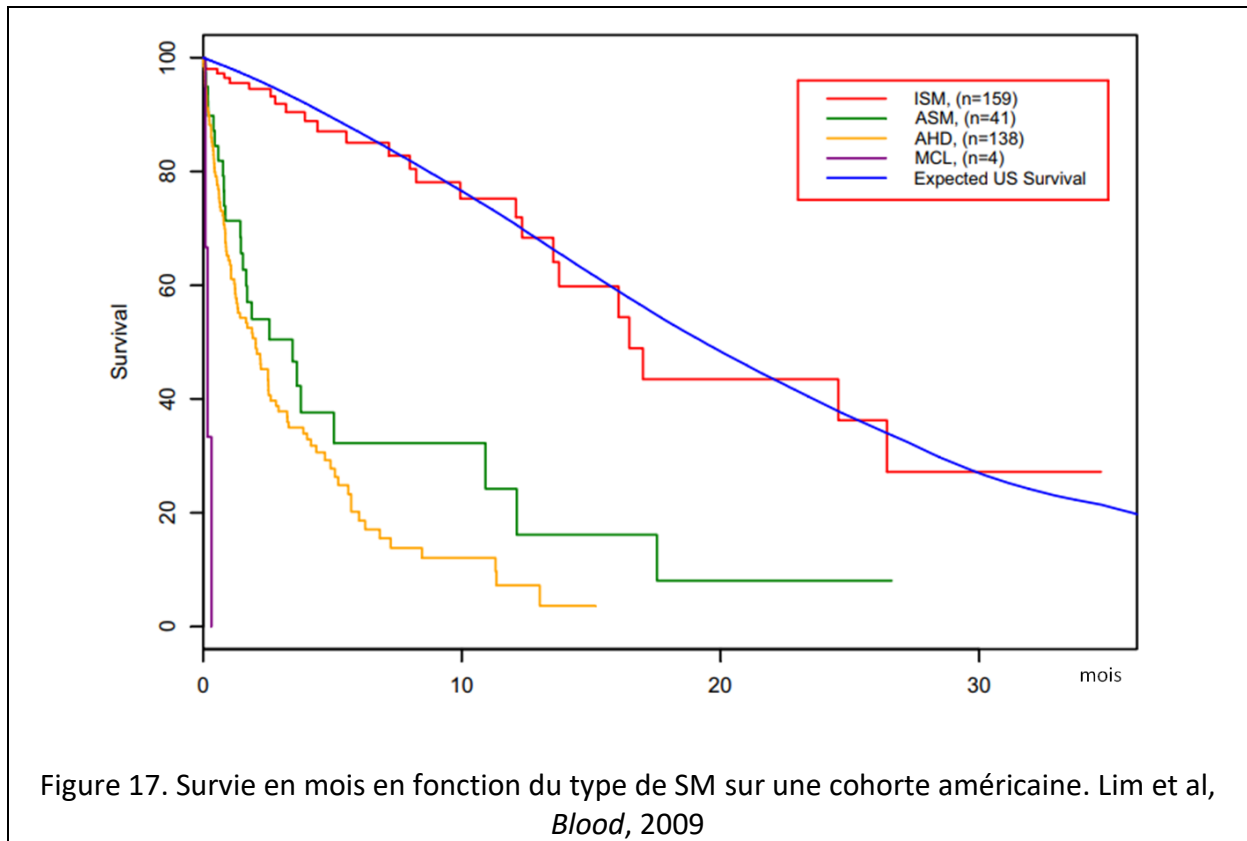


Figure 17. Survie en mois en fonction du type de SM sur une cohorte américaine. Lim et al, *Blood*, 2009

Cependant, la survie médiane varie largement en fonction des études s'étendant de 2 à 7 ans (Figure 18).

SM-AHN	Lim ⁴³ ,	Wang ⁵⁰	Damaj ⁵¹	Jawhar ⁵²
Année de publication	2009	2013	2014	2015
Nombre de patient	138	29	62	70
Survie médiane (mois)	24	48	85	80

Figure 18. Survie médiane des SM-AHN dans la littérature.

Le type d'AHN semble également avoir un impact pronostique. Dans deux études, le groupe SM-MPN a une survie médiane plus longue que les groupes SM-MDS ou SM-AL : 31 mois contre 13 mois chez Pardanani, non atteinte contre 79 mois chez Damaj).

Par ailleurs, dans l'étude de Lim, une transformation en leucémie aigüe était retrouvée chez 13% des patients mais était bien plus fréquente chez les SM-MDS (29%) que les SM-MPN (11%) et les SM-CMML (6%).

1.2.8 Focus sur les SM-MDS

Que ce soit sur le plan clinique, moléculaire ou pronostique, le groupe des SM-AHN est très hétérogène. Aucune étude ne s'est focalisée spécifiquement sur les SM-MDS, néanmoins on peut déjà repérer des spécificités à la lecture des études existantes.

Pardanani et al, ont comparé 28 patients avec un SM-MDS à 36 patients avec un SM-LMMC. Ils retrouvaient dans les SM-MDS moins de splénomégalie (52% vs 82% $p=0,01$), plus de transformation en leucémie aiguë (29% vs 6% $p=0,02$) et un chiffre plus bas de leucocytes (5,6 G/L vs 16,4 G/L $p<0,01$). En comparaison aux 45 autres syndromes myéloprolifératifs (SM-MPN), les patients avec un SM-MDS étaient plus âgés (69 vs 58 ans $p<0,001$), avait un taux d'hémoglobine plus bas (9,5 vs 11,8 g/dl $p<0,001$) et un taux de leucocytes plus bas (5,5 vs 12,5 G/L $p<0,001$). Le reste des données cliniques et biologiques ne présentait pas de différence significative. Un caryotype anormal était retrouvé chez 9 des 22 patients SM-MDS (41%) et la survie globale était d'environ 13 mois. Sur le plan moléculaire, une mutation KIT D816V n'était retrouvée que chez 10 des 17 patients dont le matériel était disponible (59%).

Damaj et al ont rapporté 18 patients avec une MDS. Une mutation de *TET2* était présente chez 5 patients (28%) et une mutation d'*ASXL1* chez 3 patients (17%). Cette dernière avait un impact pronostique péjoratif indépendant sur le groupe SM-MDS/SM-AML. La survie globale des SM-MDS était de 92 mois.

L'étude de Jawhar et al comprenait 28 patients avec une MDS seul ou une MDS associée à un syndrome myéloprolifératif inclassé. Une mutation parmi un des gènes *SRSF2*, *ASXL1* ou *RUNX1* était retrouvé chez 48%.

Toutes les autres études ont décrit moins de 10 patients avec une SM-MDS (8 chez Lim et al⁶⁹, 7 chez Wang et al⁵⁰, 4 chez Sotlar et al⁴⁹, 2 chez Horny et al⁵⁶).

La fréquence des MDS et des MDS/SMP varie selon les études ce qui rend difficile la comparaison des populations. De plus, la différence entre une MDS et un MDS/SMP au sein d'une moelle infiltrée par des mastocytes peut parfois poser des difficultés diagnostiques.

1.3 Justification de l'étude

Comme nous avons pu le voir, la SM-MDS est une maladie très rare et les données la concernant (physiopathologie, clinique, biologie moléculaire, devenir des patients) sont très parcellaires.

Plusieurs questions peuvent donc encore se poser. A titre d'exemple :

- Les syndromes myélodysplasiques associés aux mastocytoses systémiques ont-ils les mêmes caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires que les myélodysplasies *de novo* ?
- Quelle est l'influence du syndrome myélodysplasique sur la mastocytose systémique et inversement ?

L'objectif de ce travail est donc d'apporter de nouvelles connaissances concernant la SM-MDS pour progresser dans la compréhension et la prise en charge de cette maladie.

2 Déroulement de l'étude

2.1 Objectifs

L'objectif principal est de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques des patients présentant une SM-MDS. L'objectif secondaire est de comparer les patients atteints SM-MDS à ceux atteints de mastocytose systémique indolente et de mastocytose systémique agressive.

2.2 Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle concernant des patients atteints de SM-MDS, diagnostiqués entre 2002 et 2017 et issus de la base donnée du CEREMAST. Tous les patients ont signé un consentement pour participer aux études physiopathologiques sur les mastocytoses.

2.2.1 Critères de sélections des patients

2.2.1.1 Critères d'inclusion

Les patients éligibles devaient avoir les caractéristiques suivantes :

- Etre âgé de 18 ans ou plus,
- Avoir une mastocytose systémique confirmée,
- Avoir une myélodysplasie confirmée selon les critères internationaux.

2.2.1.2 Critères d'exclusion

Les patients avec au moins un des critères suivants ont été exclus de l'étude :

- Dysplasie sur le myélogramme ou la BOM sans critère OMS de myélodysplasie
- Dysplasie associée à un syndrome myéoprolifératif (SMP/MDS, LMMC)
- Présence de 20% ou plus de blastes dans la moelle osseuse
- Données cliniques, biologiques et pronostiques manquantes

2.2.1.3 Populations de comparaison

Les patients avec une SM-MDS ont été comparés à deux autres populations : un groupe de patient avec une mastocytose systémique indolente et un groupe avec une mastocytose systémique agressive.

Ces deux populations de comparaison sont constituées de patients issus de la base de données informatisée du centre de référence des mastocytoses. Le diagnostic d'ISM et d'ASM était posé selon les critères OMS. Les caractéristiques cliniques et biologiques étaient également extraites de cette base.

2.2.2 Recueil de données

Les données cliniques, biologiques et pronostiques ont été récupérées et croisées à partir de plusieurs sources :

- la base de données informatisée des mastocytoses « CeReMast »
- les dossiers papiers du centre national des mastocytose à l'hôpital Necker à Paris
- les dossiers papiers des hôpitaux ayant pris en charge le patient.

Les données moléculaires des SM-MDS ont été récupérées depuis le centre de biologie moléculaire de référence (CRCM) de Marseille où sont centralisés les prélèvements des patients atteints de mastocytoses. La recherche de mutation de *KIT*, *TET2* ET *NRAS* était réalisée à partir d'échantillons médullaires ou sanguins par PCR selon une technique déjà décrite^{20,86}. La recherche de mutations des gènes *ASXL1*, *CBL*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *EZH2*⁸⁷, *SRSF2*, *U2AF1*⁸⁸ et *SF3B1*⁸⁹ était faite par séquençage PCR d'exons.

2.2.3 Précisions

2.2.3.1 Diagnostic et pronostic

Le diagnostic de myélodysplasie et de mastocytose systémique a été porté sur les critères OMS en vigueur au moment du diagnostic.

La date de diagnostic des SM-MDS correspond à la date où est porté à la fois le diagnostic de SM et de MDS indépendamment de la séquence d'apparition.

2.2.3.2 Symptômes

Les symptômes ont été regroupés en plusieurs groupes :

- Symptômes digestifs : diarrhée, douleurs abdominales, épigastralgies, nausées ou vomissements
- Symptômes pulmonaires : toux, dyspnée ou asthme
- Symptômes neuropsychologiques : dépression, anxiété, migraine ou vertiges

- Symptômes vasomoteurs : flush, choc anaphylactique, syncope ou œdème de Quincke
- Le syndrome d'activation mastocytaire définit par la présence d'au moins un symptôme parmi les suivants : prurit ou signe vasomoteur ou symptôme digestif
- L'atteinte cutanée regroupait plusieurs formes : télangiectasie, mastocytose cutanée diffuse, TEMP, ou signe de Darier

Une perte de poids correspondait à une perte de plus de 10% du poids en 3 mois

2.2.3.3 Biologie

La description du myélogramme ou de la biopsie ostéomédullaire, le caryotype et la numération de formule sanguine initiale ont été récupérés pour calculer les scores pronostics IPSS et R-IPSS.

2.2.4 Statistiques

Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide de tests de χ^2 ou de tests exacts de Fisher, selon les effectifs. Les variables quantitatives ont été comparées par des tests de Student (de comparaison de moyennes) ou des tests de Mann-Whitney, selon l'allure de la distribution.

La survie globale était définie comme le temps entre le diagnostic de SM-AHN et la date de décès ou de dernière nouvelle.

Le délai SM/MDS correspond au délai entre le diagnostic de mastocytose et le diagnostic de myélodysplasie. Quand le diagnostic de myélodysplasie était porté avant la mastocytose, on calculait le délai MDS/SM.

2.3 Résultats

Les résultats cliniques, biologiques et moléculaires sont résumés en annexe 1.

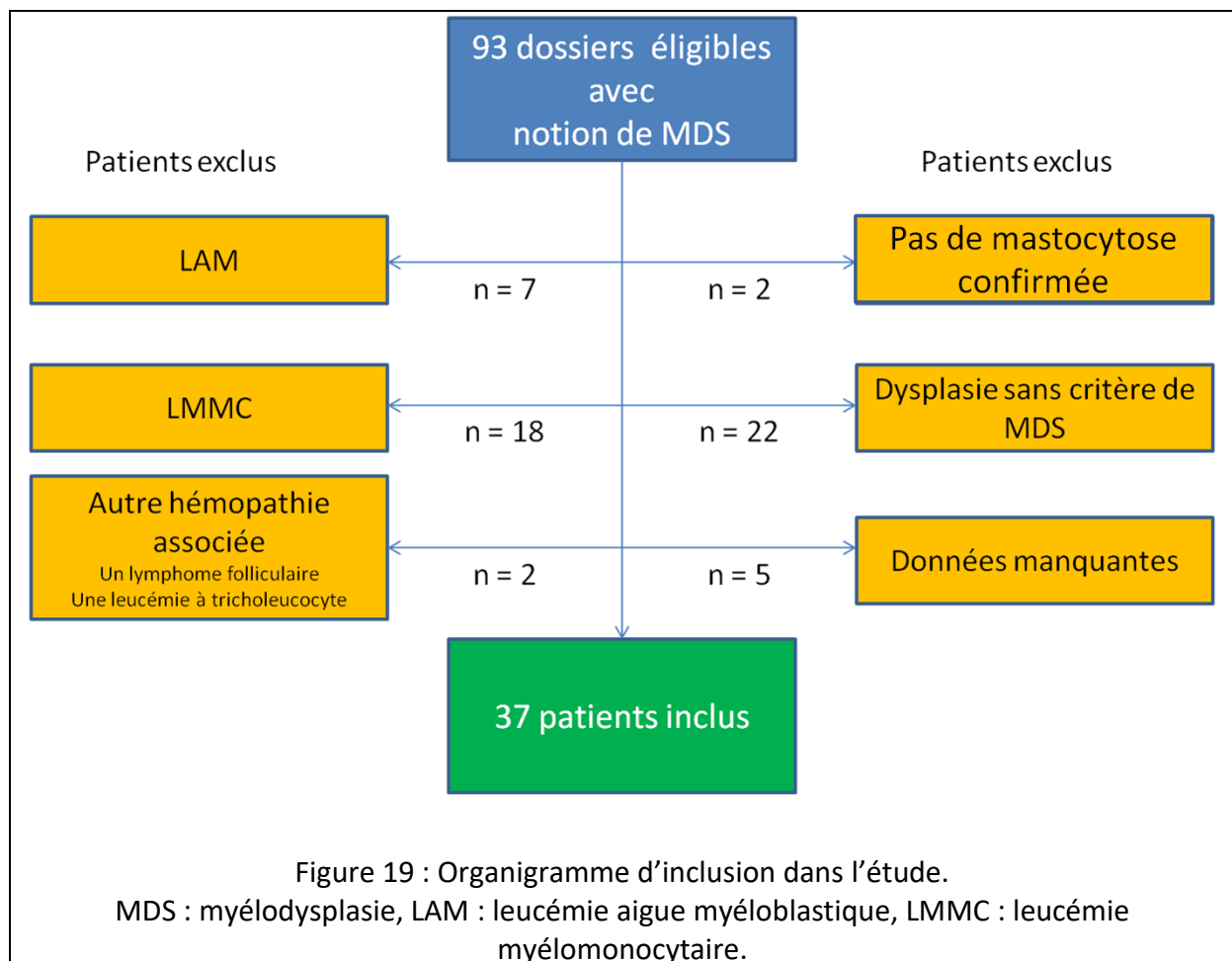
2.3.1 Démographie

Sur les 93 patients éligibles à l'inclusion entre 2002 et 2017, 55 patients ont été exclus : 22 avaient une dysplasie sans critère de myélodysplasie, 18 avaient un syndrome

myéloprolifératif associé au syndrome myélodysplasique, 7 avaient une leucémie aigue myéloblastique, 5 présentaient trop peu de données analysables, 2 n'avaient pas de diagnostic de mastocytose systémique confirmée et 2 avaient une troisième hémopathie en plus de la mastocytose et de la myélodysplasie (Figure 19).

Au total, 37 patients avec un diagnostic de SM-MDS ont donc été inclus.

Concernant les populations de comparaison, le groupe ISM comportait 413 patients et le groupe ASM 37 patients.



2.3.2 Clinique

Les patients avec une SM-MDS avaient un âge médian au diagnostic de 67 ans (écart-type 8,4 ans). Ils étaient plus âgés que ceux avec une ASM (57 ans, $p = 0,003$) et une ISM (38 ans, $p < 0,001$).

La population SM-MDS était majoritairement masculine (62%) comme la population ASM (62%) alors que la population ISM l'était moins (40%).

Sur les 34 patients SM-MDS pour lesquels ces données existaient, le diagnostic de myélodysplasie était porté :

- avant le diagnostic de mastocytose systémique chez 7 patients (20%) avec un délai médian de 1 an,
- au même moment que la mastocytose systémique chez 16 patients (47%),
- après le diagnostic de mastocytose systémique chez 11 patients (33%) avec un délai médian de 5 ans.

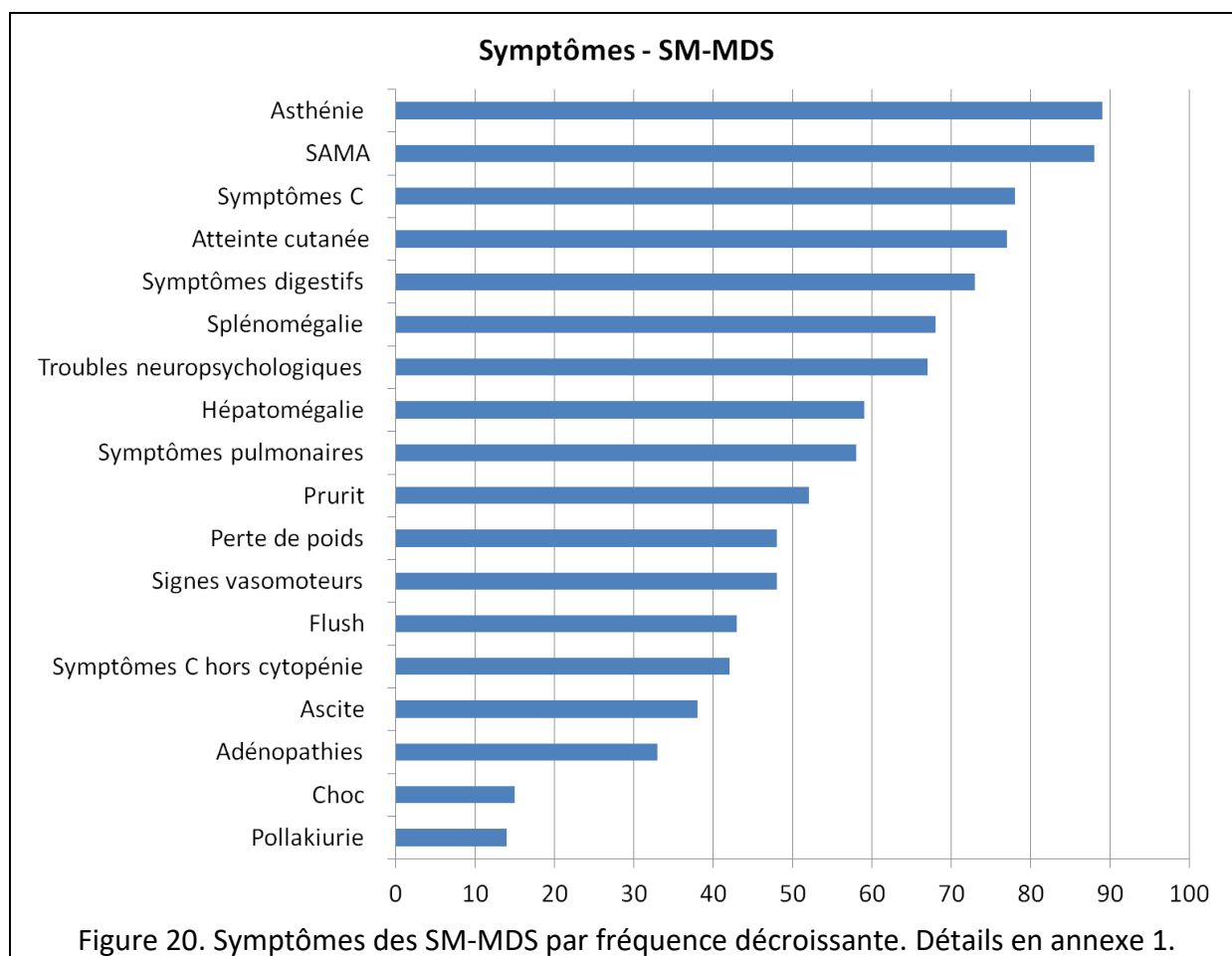
La fréquence des symptômes est synthétisée en figure 20.

Les signes cliniques les plus fréquents étaient une asthénie (89%), un syndrome d'activation mastocytaire (88%), des symptômes digestifs (73%), des troubles neurologiques ou psychomoteurs (67%) et une splénomégalie (67%).

Les signes cliniques présents chez environ la moitié des patients étaient un prurit (51,6%), une perte de poids (48%), des symptômes vasomoteurs (48,4%), des flush (43%), une hépatomégalie (58,8%), des symptômes pulmonaires (57,7%) et des douleurs osseuses (43%).

On retrouvait moins fréquemment de l'ascite (37%), des adénopathies (33%), une pollakiurie (13,8%) ou un choc anaphylactoïde ou anaphylactique (15%).

La présence de symptômes C était de 78%. En excluant les cytopénies, la fréquence était rapportée à 42%.



Une ostéopénie ou une ostéoporose à la densitométrie osseuse était présente chez 56% des patients et des radiographies osseuses anormales chez 50% des patients.

2.3.3 Biologie

Le taux d'hémoglobine médian était de 9,2 g/dl, de leucocytes de 6,3 G/L, de polynucléaires neutrophiles de 3,7 G/L, de lymphocytes de 1,3 G/L et de plaquettes de 144 G/L.

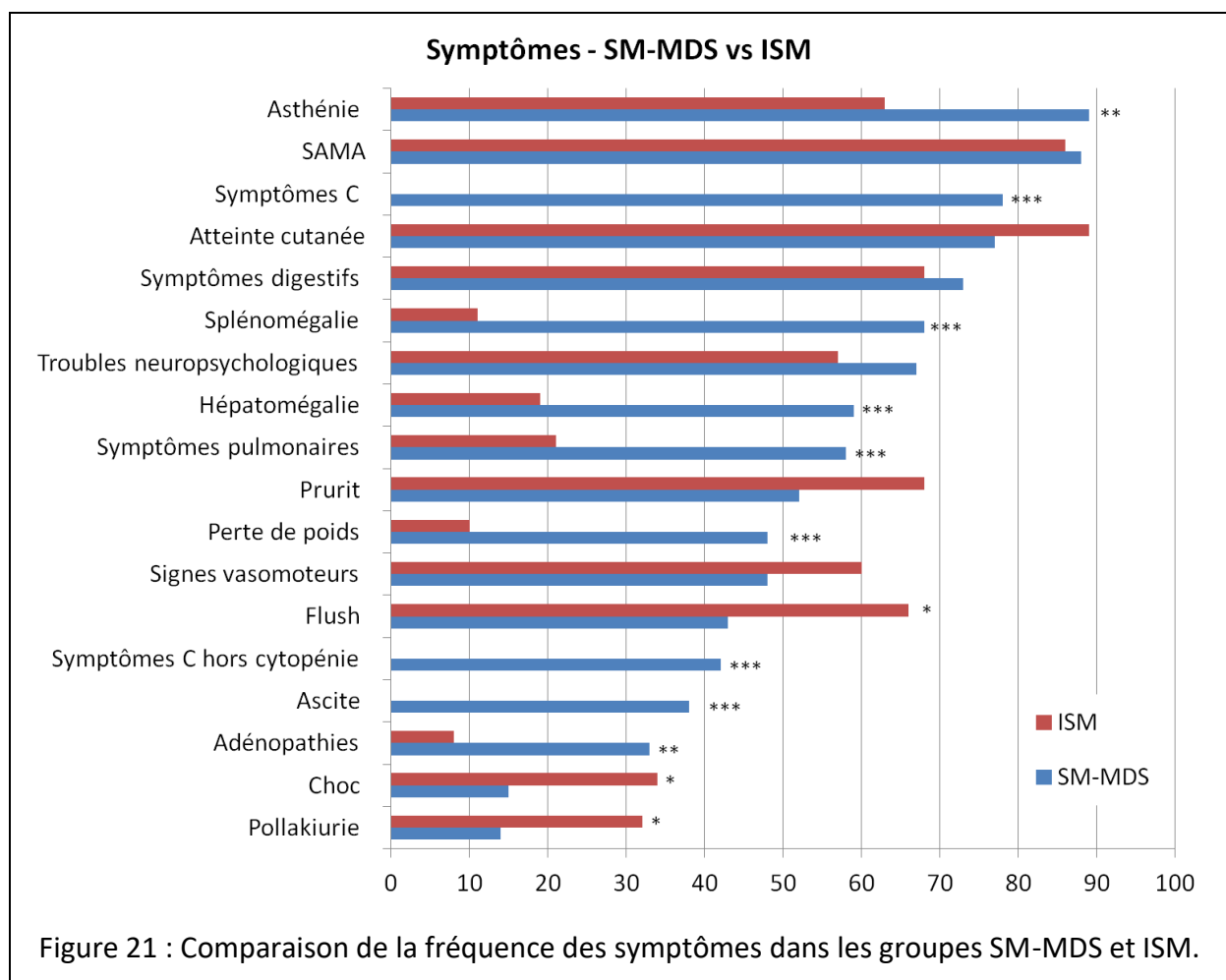
Une anémie inférieure à 10g/dl était retrouvée chez 58% des patients, une neutropénie inférieure à 1 G/L chez 43% et une thrombopénie < 100 G/l chez 44% des patients.

Le taux moyen d'albumine est de 36 g/l, comparable aux ASM (37 g/l) mais moins que les ISM (43 g/l).

2.3.4 Comparaison aux autres groupes

2.3.4.1 Comparaison SM-MDS et ISM

Par rapport aux SM-MDS, on constate dans le groupe ISM (figure 21) davantage de flush (66%, $p = 0,01$), de choc anaphylactoïdes ou anaphylactiques (34%, $p = 0,05$), de pollakiurie (32%, $p = 0,04$) et une tendance à plus d'atteinte cutanée (89%, $p = 0,08$) et de prurit (68%, $p = 0,06$). En revanche, on retrouvait moins fréquemment d'asthénie (63%, $p = 0,006$), de perte de poids (10%, $p < 0,001$), d'hépatomégalie (19%, $p < 0,001$), de splénomégalie (11%, $p < 0,001$), d'adénopathies (8%) et par définition pas de symptôme C.

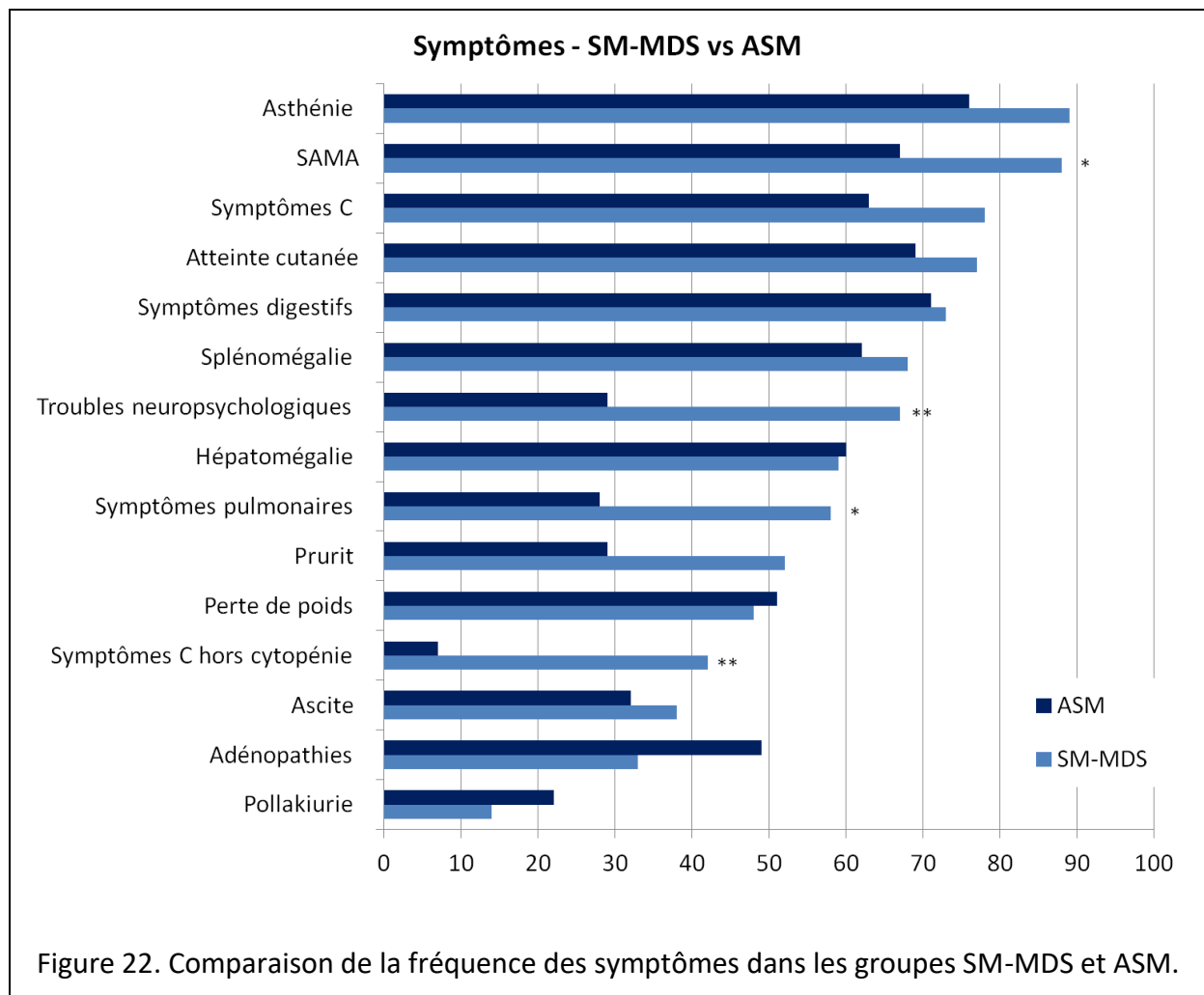


Sur le plan biologique, le groupe SM-MDS avait un taux plus bas d'hémoglobine, de PNN et de plaquettes avec respectivement pour l'hémoglobine 9,9 et 14,0 g/dl ($p < 0,01$), pour les PNN 2,7 et 3,9 G/L ($p = 0,02$) et pour les plaquettes 132 et 255 G/L ($p < 0,001$). Le taux de tryptase sérique était plus élevé dans le groupe SM-MDS (129 ng/ml) que dans le groupe ISM (31,5 ng/ml, $p < 0,001$).

2.3.4.2 Comparaison SM-MDS et ASM

En comparaison aux SM-MDS, on constatait dans le groupe ASM (figure 22) moins de symptômes neuropsychologiques (29%, $p = 0,004$), de syndrome d'activation mastocytaire (67%, $p = 0,03$) et de symptômes pulmonaires (28%, $p = 0,05$). La fréquence des autres symptômes était similaire.

Sur le plan biologique, le groupe SM-MDS avait un taux plus bas d'hémoglobine, de PNN et de plaquettes avec respectivement pour l'hémoglobine 9,9 et 11,1 g/dl ($p = 0,02$), pour les PNN 2,7 et 4,4 G/L ($p = 0,02$) et pour les plaquettes 178 et 133 G/L ($p = 0,07$). Le taux de tryptase sérique était comparable dans le groupe SM-MDS (129 ng/ml) et le groupe ASM (110 ng/ml).



2.3.5 Caractéristiques des myélodysplasies

2.3.5.1 Classification OMS

La description du myélogramme était suffisante pour classer 31 patients selon la classification OMS 2016 (Figure 23). Un excès de blastes était retrouvé chez 10 patients (32%) et des sidéroblastes en couronne étaient notés chez 8 patients (26%)

Abréviation	Traduction	Nb.	%
MDS-SLD	MDS avec dysplasie unilignée	6	19%
MDS-MLD	MDS avec dysplasie multilignée	6	19%
MDS-RS-SLD	MDS avec sidéroblastes en couronne et dysplasie unilignée	2	7%
MDS-RS-MLD	MDS avec sidéroblastes en couronne et dysplasie multilignée	5	16%
MDS-EB1	MDS avec excès de blastes 1	7	23%
MDS-EB2	MDS avec excès de blastes 2	3	10%
MDS-5q	MDS avec délétion 5q isolée	1	3%
MDS-U	MDS inclassable	1	3%
Total		31	100%

Figure 23. Répartition des MDS selon la classification OMS 2016.

2.3.5.2 Caryotype médullaire

Un caryotype anormal a été retrouvé chez 8 (32%) des 25 prélèvements disponibles : 2 caryotypes complexes, 2 délétions 20q, une délétion 13q, une trisomie 8, une délétion 5q et une monosomie 7.

2.3.5.3 Scores pronostics

Les scores IPSS et R-IPSS ont pu être calculés chez 23 patients avec un prélèvement médullaire réalisé au moment du diagnostic de SM-MDS. Une myélodysplasie de faible risque (IPSS faible ou intermédiaire-1) était retrouvée chez 15 (65%) des patients.

IPSS			R-IPSS		
Faible	6	26,1%	Très faible	7	30,4%
Int-1	9	39,1%	Faible	8	34,8%
Int-2	7	30,4%	Intermédiaire	4	17,4%
Elevé	1	4,3%	Elevé	2	8,7%
			Très élevé	2	8,7%

Figure 24. Scores IPSS et R-IPSS
R-IPSS : Revised International Prognostic Scoring System

2.3.5.4 Transformation en leucémie aigue

Sur les 20 patients avec des informations disponibles, 11 (55%) ont eu une transformation en leucémie aigue avec un délai médian de 1,9 an.

2.3.6 Biologie moléculaire

Une mutation de *KIT* était l'anomalie moléculaire la plus fréquemment retrouvée chez 29 (88%) des 33 patients. Toutes les mutations étaient de type D816V. Cette fréquence était comparable aux ASM (87,5%) et aux ISM (76%).

En dehors de *KIT*, une mutation additionnelle a été retrouvée chez 15 (71%) des 21 patients testés (Figure 25).

Parmi les gènes impliqués dans la régulation épigénétique, une mutation de *TET2* était retrouvée chez 11 (52%) des 21 prélèvements disponibles, une mutation d'*ASXL1* chez 5 (25%) des 20 prélèvements disponibles et une mutation d'*IDH2* chez 1 (5%) des 20 prélèvements disponibles. Parmi les gènes impliqués dans le splicéosome, *SRSF2* était muté chez 6 (30%) des 20 patients et *U2AF1* chez 2 (10%) des 21 patients.

Enfin il n'a été retrouvé qu'une seule mutation (5%) de *NRAS* sur 19 prélèvements et aucune mutation de *JAK2* sur 20 prélèvements.

Les autres mutations n'ont pu être recherchées que chez moins de la moitié de notre population : *DNMT3A* était muté sur 1 des 11 prélèvements (9%), *SF3B1* était muté sur 2 des 8 prélèvements et *RUNX1* était muté sur 1 des 4 prélèvements.

Mutation	Patients 1 à 37																								n	%
<i>KIT</i>	[Green blocks]																								33	88%
<i>TET2</i>	[Blue blocks]																								21	52%
<i>SRSF2</i>	[Yellow blocks]																								20	30%
<i>ASXL1</i>	[Purple blocks]																								20	25%
<i>RUNX1</i>	[Dark Green block]																								4	25%
<i>SF3B1</i>	[Light Blue blocks]																								8	25%
<i>DNMT3A</i>	[Yellow block]																								11	9%
<i>NRAS</i>	[Light Blue block]																								19	5%
<i>IDH2 ex4</i>	[Green block]																								20	5%
<i>U2AF1</i>	[Pink blocks]																								21	10%
<i>CBL</i>	[Red block]																								19	5%
<i>JAK2</i>	[Grey blocks]																								20	0%
Caryotype	[Black blocks]																								24	33%

Figure 25. Mutations et caryotype dans les SM-MDS de l'étude.

En couleur : mutation détectée, en blanc : mutation non détectée, en gris : analyse non réalisée ou absence de donnée.

2.3.7 Biopsie cutanée

L'histologie de la biopsie cutanée était disponible pour 21 patients. Vingt avait les critères histologiques de mastocytose cutanée. Il a été retrouvé une mutation de *KIT* sur tous les prélèvements étudiés (20 mutation D816V et 1 mutation D816I). La fréquence de cette mutation dans les SM-AHN était plus élevée que dans les ISM (79%, $p = 0,01\%$) et que dans les ASM (71%, $p = 0,01\%$).

2.3.8 Traitements reçus

Sur les 23 patients pour qui les données sur le traitement reçu étaient disponibles, 13 patients (57%) ont reçu de la midostaurine, 8 (35%) de la cladribine, 6 (26%) un agent hypométhylant (azacitidine ou décitabine), 6 (26%) de l'EPO, 5 (19%) du thalidomide, 4 (17%) de la rapamycine, 2 (9%) une chimiothérapie intensive et 1 (4%) patient a été allogreffé (Annexe 1).

La cladribine a été largement moins utilisée dans le groupe ISM (10 des 179 patients soit 5,6%) que dans les SM-MDS ($p < 0,001$) et de manière comparable dans le groupe ASM sous réserve d'effectif faible (5 des 13 patients soit 39%).

La midostaurine n'a pratiquement pas été utilisée dans le groupe ISM (1 des 172 patients soit 0,6%, $p < 0,001$) et a été moins utilisée dans le groupe ASM encore une fois sous réserve d'effectifs très faibles (3 des 12 patients soit 25%, $p = 0,04$).

2.3.9 Survie

La survie médiane à partir du diagnostic de SM-DMS était de 3 ans et 2 mois (Figure 26). La survie médiane à partir du diagnostic de SM (que la MDS soit présente ou non) était de 5 ans et 3 mois.

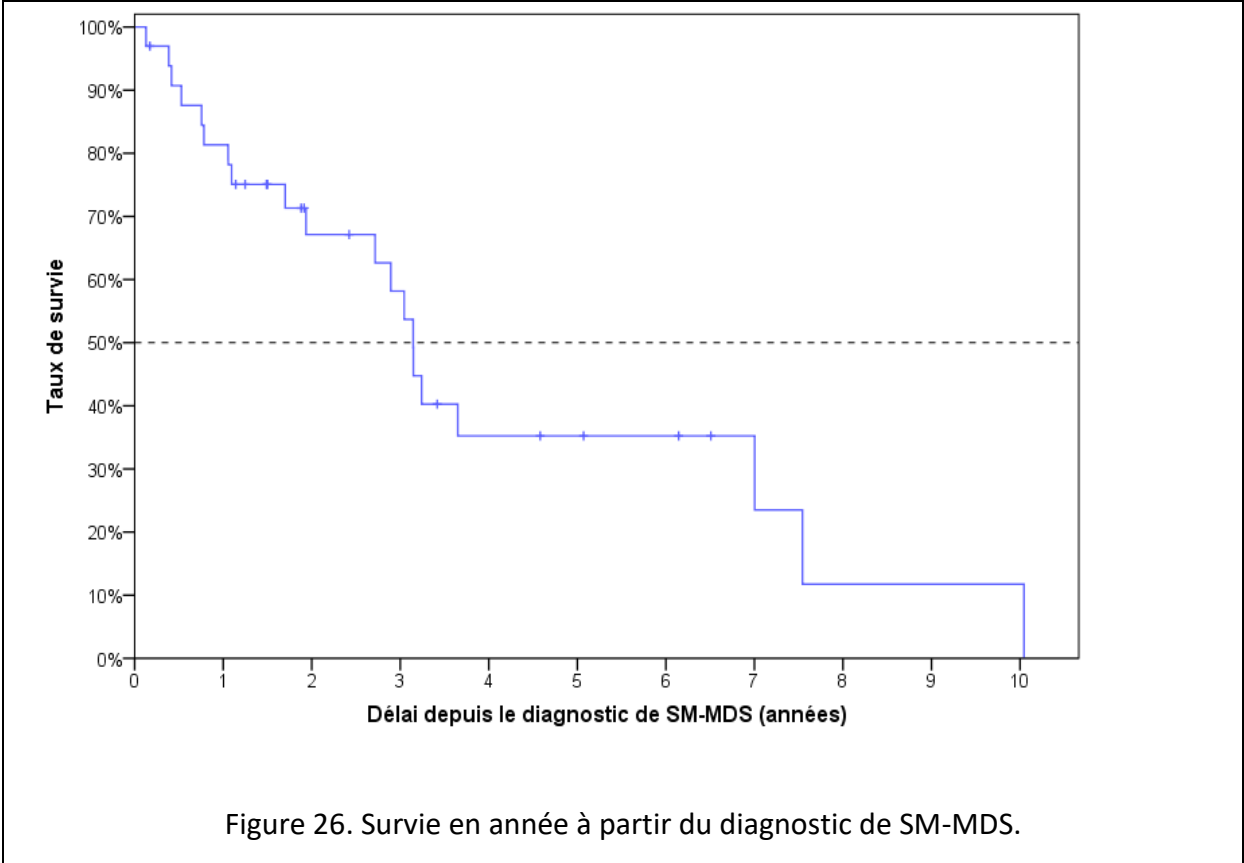


Figure 26. Survie en année à partir du diagnostic de SM-MDS.

3 Discussion

3.1 Comparaison aux études antérieures

Ce travail rétrospectif constitue à notre connaissance la plus grande cohorte disponible dans la littérature.

Les caractéristiques de deux cohortes de MDS *de novo* de la littérature avec plus de 7000 patients ont été utilisées à titre de comparaison^{90,91}.

3.1.1 Démographie

La population est majoritairement masculine (62%), comme celle de l'étude de Pardanani (61%) et dans les myélodysplasies *de novo* (60%).

L'âge médian au diagnostic était de 68 ans ce qui est également comparable à Pardanani (69 ans) et aux myélodysplasies *de novo* (71 ans).

Chez un patient sur cinq, le diagnostic de myélodysplasie était porté avant celui de mastocytose avec néanmoins un délai médian assez court (un an). Deux patients (n°9 et 34) ont eu un diagnostic de myélodysplasie 5 ans avant celui de mastocytose. Chez une patiente (n°37) la mastocytose a été découverte de manière fortuite sur un prélèvement médullaire.

3.1.2 Clinique

Comme l'OMS ne précise pas clairement les symptômes à intégrer dans les grands syndromes (en dehors des symptômes B et C), on observe des différences de fréquence entre les études. Ainsi, plusieurs syndromes dans cette étude sont retrouvés plus fréquemment que dans la littérature en raison d'un nombre de symptômes pris en compte plus important.

Par exemple, sur le plan cutané, Pardanani et al rapportent 14% d'urticaire pigmentaire⁵⁴, alors que nous avons trouvé 78% d'atteinte cutanée mais qui pouvait correspondre soit à la présence d'un signe de Darier, soit à un urticaire pigmentaire (UP), à une mastocytose nodulaire, à une mastocytose cutanée diffuse ou à une Telangiectasia Macularis Eruptiva

Perstans (TEMP). Si l'on ne prend que l'urticaire pigmentaire dans notre étude, la fréquence n'est plus que de 29%.

En revanche, on retrouve dans notre étude comme dans la littérature, davantage d'atteinte cutanée dans les ISM que dans les SM-AHN⁴³. A ce propos, un consensus européen et américain a proposé d'uniformiser la définition de mastocytose cutanée⁹².

De même, le syndrome d'activation mastocytaire est retrouvé chez 88% des patients de ce travail et se manifeste soit par un prurit, soit par un symptôme digestif (diarrhée, douleurs abdominales, épigastalgies, nausées ou vomissements) soit par un symptôme vasomoteur (flush, choc anaphylactique, syncope, œdème de Quincke). En comparaison, Pardanani et al n'ont retrouvé que 21% de symptômes liés à la libération de médiateurs incluant céphalées, syncope, hypotension, vertiges, choc anaphylactique, palpitations, bronchoconstriction ou ulcère gastro-duodéal⁴³.

Dans notre étude, la fréquence du syndrome d'activation mastocytaire dans les SM-AHN était comparable à celle dans les ISM (86%) alors qu'elle est habituellement plus faible dans la littérature^{43,93}. De nouveau, cela s'explique probablement par la différence de prise en compte des symptômes.

La présence de symptômes C (78%) était élevée et cohérente avec la description des cas de SM-AHN des études de Damaj et al⁹⁴ (63%) et de Jawhar et al⁵² (83%).

Les patients avec un SM-MDS étant âgés, il est parfois difficile de préciser si l'atteinte est liée à la mastocytose ou aux comorbidités⁸⁴.

3.1.3 Biologie

Les cytopénies étaient très fréquentes puisque qu'une anémie inférieure à 10 g/dl était retrouvée chez 58% des patients, une neutropénie inférieure à 1 G/L chez 43% et inférieure à 0,8 G/L chez 11% ; enfin une thrombopénie inférieure à 100 G/L existait chez 44% d'entre eux.

Le taux de tryptase était comparable à celui des SM-AHN dans les études de Damaj (137ng/ml)⁹⁴, Pardanani (136ng/ml)⁶¹ et Jahwar (172ng/ml)⁵² mais un peu plus élevé que dans les SM-MDS rapportés par Pardanani (56,2ng/ml)⁵⁴. Cependant, le taux de tryptase doit

être interprété avec précaution puisqu'il est augmenté dans les hémopathies myéloïdes comme les LMC ou MDS même en l'absence de mastocytose⁹⁵ ce qui explique qu'il ne peut pas être utilisé comme critère diagnostique mineur^{42,50}.

Enfin, en ce qui concerne le diagnostic, les prélèvements médullaires de certaines hémopathies comme les SMP et dans une moindre mesure les MDS, présentent un nombre augmenté de mastocytes tumoraux en dehors de toute mastocytose ce qui complique le diagnostic⁹⁶.

3.1.4 Myélodysplasie

Les caractéristiques démographiques et biologiques étaient très similaires à celles des myélodysplasies *de novo* (figures 27 et 28)^{90,91,97}. La répartition du score R-IPSS était globalement la même hormis une fréquence plus élevée de R-IPSS très faible dans le groupe SM-MDS. Cette surreprésentation peut s'expliquer par le fait que certains MDS ont été découvertes de façon fortuite sur un myélogramme ou une BOM réalisée dans le bilan de la MS et donc à un stade très précoce.

	SM-MDS n = 37	MDS n = 7012
Age (année) ; médiane	67	71
Sexe (%)		
Femme	38	39
Homme	62	61
Survie médiane (mois)	37	45
Hémoglobine (g/dl) ; médiane	9,2	9,7
PNN (G/L) ; médiane	2,7	1,7
Plaquettes (G/L) ; médiane	132	110
Caryotype (%)		
Normal	59	61
Anormal	41	39
RIPSS (%)		
Très faible	29	19
Faible	38	38
Intermédiaire	17	20
Elevé	8	13
Très élevé	8	10

Figure 27. Comparaison de la population SM-MDS de ce travail aux MDS *de novo* issues de deux grandes cohortes internationales^{90,91}.

RIPSS : *Revised International Prognostic Scoring System*, PNN : polynucléaires neutrophiles

R-IPSS

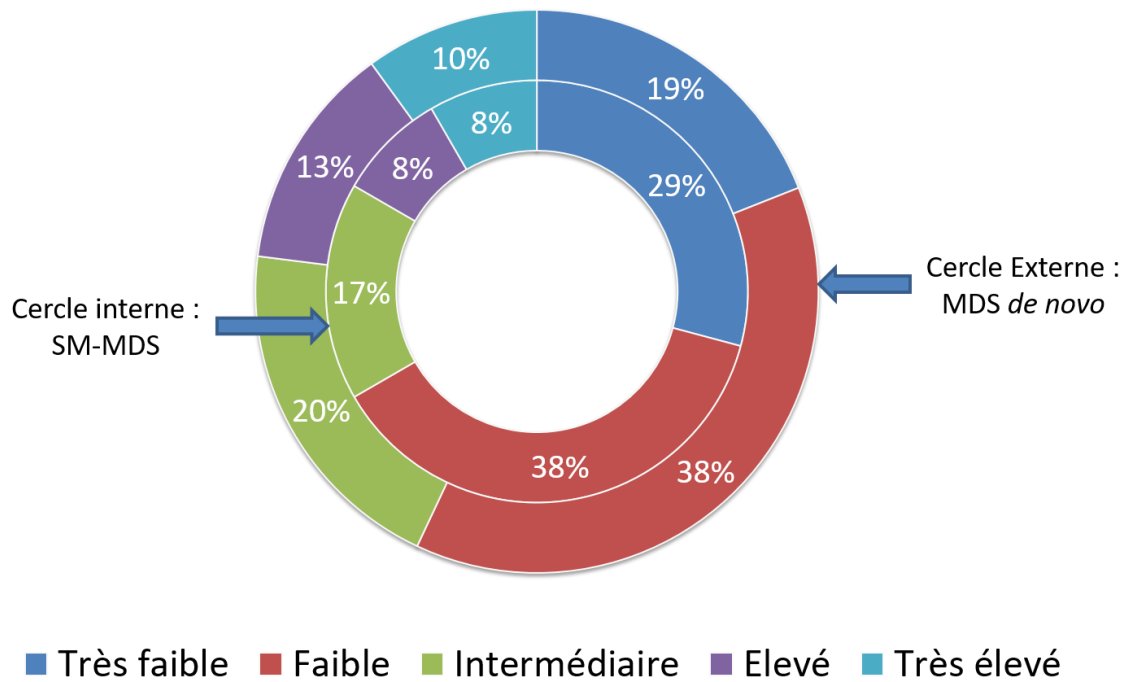


Figure 28. Répartition des groupes de risque R-IPSS dans les populations MDS sans et avec mastocytose⁹¹.

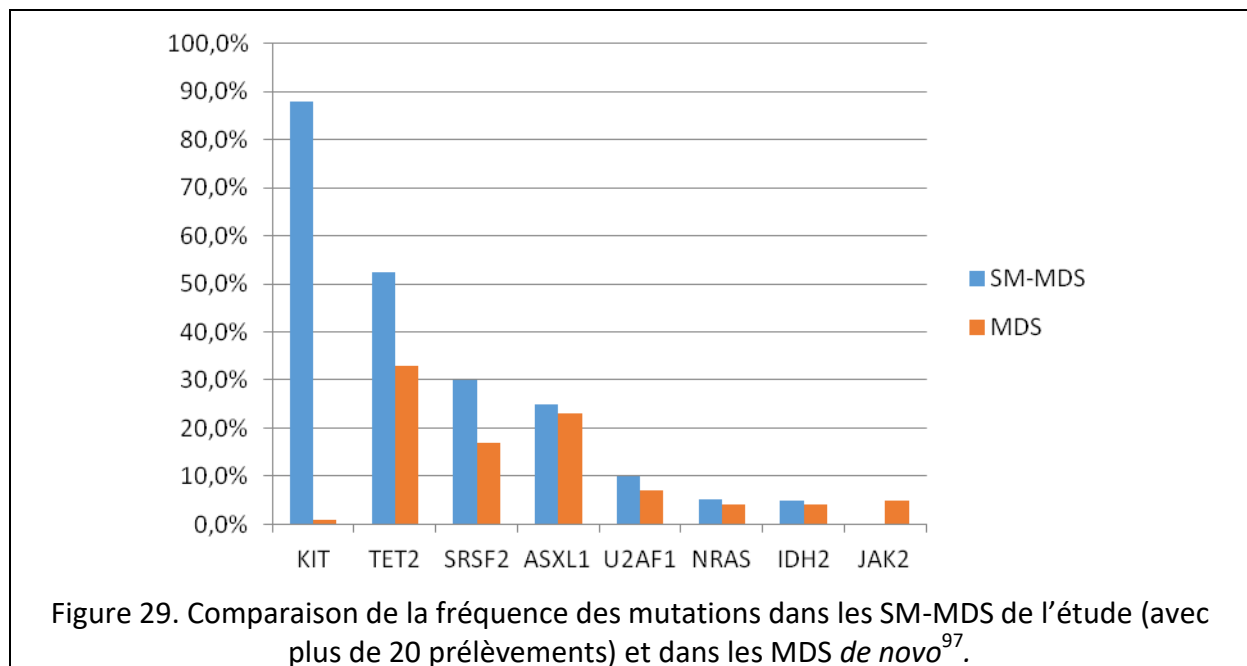
Les similitudes entre les SM-MDS et les MDS de novo tendent à confirmer certaines recommandations qui proposent de traiter la myélodysplasie de manière indépendante de la mastocytose. Lors du traitement de la mastocytose, il faudra néanmoins prendre en compte le risque de cytotoxicité des molécules utilisées pour éviter d'aggraver les cytopénies de la MDS^{42,85}.

3.1.5 Biologie moléculaire

Les mutations de *KIT* étaient les plus fréquentes (88%), comme ce qui est mis en évidence dans les SM-AHN.

Des mutations additionnelles existaient dans 71% des cas lorsqu'elles étaient recherchées. Il n'a pas été retrouvé d'étude antérieure s'intéressant aux mutations dans les SM-MDS mais à titre de comparaison, dans les SM-AHN, on retrouvait 61% de mutations additionnelles chez Rouet et al⁹³ et jusqu'à 92% en NGS avec un panel de 27 gènes⁵³.

En dehors de *KIT*, la fréquence des mutations était comparable avec celles des MDS de novo à l'exception de *TET2* (Figure 29).



TET2 apparaissait muté dans 52% des prélèvements testés ce qui est comparable avec l'ensemble des SM-AHN (45% chez Pardanani et al⁵⁴ et 32% chez Damaj et al⁹⁴) mais moins que dans les MDS de novo (20 à 33%^{97,98}). Il est intéressant de noter que les mutations de *TET2* sont plus fréquentes dans les LMMC (50 à 60%). Certaines myélodysplasies incluses dans notre étude étaient donc peut-être en réalité des LMMC. A titre d'exemple, deux patients avec une mutation de *TET2* ont été inclus avec un diagnostic initial clair de MDS puis ont été reclassés en LMMC dans les 2 années suivantes compte tenu d'une monocytose persistante supérieure à 1G/L (n°26 et n°32). Ces patients avaient également une mutation de *SRSF2* qui est plus fréquemment retrouvée dans les LMMC (40%)⁹⁹ que dans les MDS (15%)⁷¹. En effet, la différence entre une MDS et une LMMC est parfois difficile à établir par le cytologiste surtout si la prolifération mastocytaire est importante.

En ce qui concerne le rôle pronostique des mutations (non réalisé dans cette étude), il existe une similitude entre les SM-AHN et les MDS de novo : caractère péjoratif d'*AXL1*, de *RUNX1*, de *SFSR2* et de *CBL*, caractère neutre de *TET2*^{48,53,61,94,97,98}.

Enfin, lorsque l'on s'intéresse au MDS *de novo* ou aux leucémies aiguës, on détecte parfois des mutations de *KIT*. Elles sont retrouvées dans 2 à 10% des LAM^{97,100} et plus

particulièrement dans les LAM à CBF (*Core Binding Factor*) avec une fréquence de 20 à 30%. Elles confèrent au LAM CBF un pronostic défavorable^{101,102}. Dans les MDS *de novo*, leur fréquence est comprise entre 1 à 10% avec un hotspot en D816V^{97,103}. Il est intéressant de noter que la détection d'une mutation D816V dans une LAM fait fréquemment découvrir une mastocytose sous-jacente¹⁰⁰.

3.1.6 Histologie cutanée

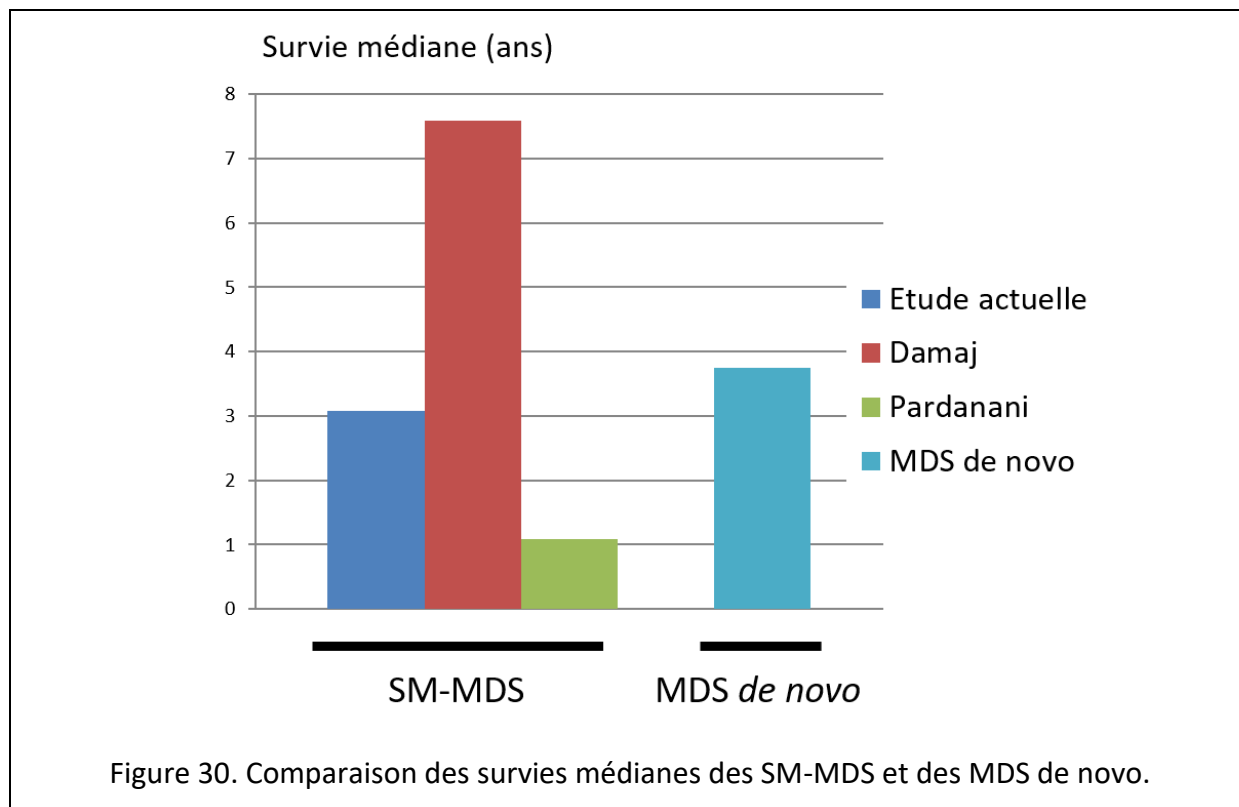
La biopsie cutanée n'a été réalisée que chez 54% des patients de la cohorte, mais était très rentable puisque 20 des 21 biopsies cutanées montraient une atteinte histologique typique et une mutation de gène *KIT*.

3.1.7 Survie globale

La survie médiane des SM-MDS dans l'étude est de 37 mois et se situe entre celle de l'étude de Pardanani et al (13 mois) et celle de Damaj et al (91 mois)^{54,94} (Figure 30).

Le facteur pouvant influencer la survie est le stade de la myélodysplasie au moment du diagnostic. Nous avons systématiquement recherché dans ce travail s'il existait un myélogramme antérieur pour savoir si le diagnostic de MDS était déjà présent. Dans notre étude, quatre patients avec un SM connue avaient une MDS de haut risque sur un premier compte rendu mais ont pu retrouver un myélogramme antérieur avec moins de blaste et une cytogénétique plus favorable (patients n°1, 12, 16 et 32). Ils ont ainsi été reclassés en MDS de bas risque. La date de diagnostic de SM-MDS étant plus précoce, la survie de ces patients était donc allongée.

A titre de comparaison, la survie médiane des myélodysplasies *de novo* rapportée sur une cohorte internationale de 7212 patients était de 45 mois⁹¹.



3.1.8 Physiopathologie

Quel rôle joue la myélodysplasie sur la mastocytose et inversement ?

D'un point de vue physiopathologique, la question de l'ordre d'apparition de la myélodysplasie et de la mastocytose n'est pas simple à trancher et la réponse est probablement multiple. En effet, l'étude des mutations a permis d'avancer plusieurs hypothèses quant à l'origine de la maladie :

- les deux pathologies pouvaient émerger d'un précurseur commun.
- les deux pathologies pouvaient émerger de manière indépendante à partir de deux clones distincts.

La mutation de *KIT* ne semble pas avoir d'impact pronostic majeur puisque le pronostic global des SM-MDS par rapport au MDS de novo n'est pas différent.

Le rôle des mutations additionnelles à celles de *KIT* n'est pas encore bien compris. Certaines mutations telle que *TET2* pourraient montrer une coopération avec les mutations de *KIT* et entraîner une transformation plus rapide des mastocytes pathologiques⁶⁵.

3.1.9 Thérapeutique

On a pu voir que d'un point de vue démographique, biologique, moléculaire et pronostic, les SM-MDS et les MDS étaient très similaires. Cela renforce l'idée d'utiliser les molécules efficaces contre les MDS *de novo* dans les SM-MDS : l'EPO et le G-CSF pour les MDS de bas risque et agents hypométhylants pour les MDS de haut risque.

En revanche, d'un point de vue clinique, les symptômes rapportés par les patients de notre étude se rapprochent plus de ceux observés dans la mastocytose systémique agressive ce qui plaide pour l'utilisation de molécules anti-mastocytes comme la midostaurine.

Par ailleurs, on peut se demander s'il existe des thérapeutiques qui ont une efficacité à la fois dans les SM et les MDS *de novo* pour éviter l'accumulation des traitements et ainsi diminuer la toxicité. Dans la littérature, on retrouve des données concernant :

- La midostaurine qui a été récemment utilisée en association avec l'azacitidine dans les MDS de haut risque. L'étude de phase I/II intéressait 95 patients non mutés FLT3 avec une réponse globale de 43%^{104,105}. Une phase II/III est en cours (NCT03092674).
- Le lenalidomide qui est actuellement utilisé dans les MDS avec délétion 5q et qui a montré son efficacité dans les mastocytoses systémiques^{106,107}.
- Certaines molécules en développement qui semblent prometteuses. L'une d'elle cible les BRromoDomain (BRD) qui sont des régions permettant la régulation de la chromatine et donc l'expression de certains gènes. L'inhibition des BRD par la molécule JQ1 a montré une efficacité *in vitro* sur des lignées cellulaires de mastocytes (HMC-1 et ROSA) ou des cellules primaires de patient avec une mastocytose cutanée¹⁰⁸. L'association avec la midostaurine s'est montrée synergique. En revanche, on ne sait pas si ces molécules auront un effet *in vivo*. Ces inhibiteurs de bromodomaine ont été utilisés en phase clinique dans les leucémies aiguës myéloblastiques et pourraient s'avérer intéressants dans les MDS¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Par ailleurs, on ne peut exclure que certaines myélodysplasies associées aux SM soient secondaires à ces traitements.

3.2 Biais de l'étude

Le biais principal de cette étude est lié au caractère rétrospectif du recueil de données. Des informations complètes sur le plan clinique n'ont pu être obtenues que chez 80% des patients, les scores IPSS et R-IPSS que chez 65% (surtout lié à l'absence de caryotype) et la recherche de plus de 5 mutations additionnelles n'a été trouvée que chez 57% des patients. Compte tenu de la rareté de la pathologie, les études prospectives sont cependant difficiles à mettre en œuvre. Une possibilité pour approfondir la description de la pathologie serait d'ajouter dans le registre informatisé des mastocytose davantage de critères spécifiques liés aux myélodysplasies (description complète du myélogramme et de la BOM avec le pourcentage de blastes et le caryotype).

Par ailleurs, 17 des 37 patients ont déjà été rapportés dans l'étude de Damaj et al. (n°1, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 15,16, 17, 21, 24, 27, 31, 32, 35, 36).

Enfin, la fréquence de certains symptômes était beaucoup plus élevée que dans la littérature (atteinte cutanée, syndrome d'activation mastocytaire) et pourrait s'expliquer par un regroupement trop important de signes cliniques. Par exemple, la présence de nausées suffisait pour parler de syndrome d'activation mastocytaire. Cette différence rend la comparaison avec les études de la littérature difficile. Une nouvelle analyse symptôme par symptôme est prévue dans la continuité de ce travail.

3.3 Perspectives

Afin de préciser les points communs entre les MDS *de novo* et les SM-MDS, nous prévoyons de mieux caractériser les SM-MDS sur le plan moléculaire.

Ainsi, les échantillons de 27 des 37 patients de l'étude sont actuellement disponibles dans le service de biopathologie à l'institut Paoli Calmettes à Marseille. Les prélèvements sont disponibles sous forme d'échantillons sanguins et/ou de moelle osseuse.

Les prélèvements nécessaires à l'étude pourront être transférés dans le service de cytogénétique au CHU de Caen puis être analysés par séquençage haut débit (NGS) à la recherche de mutations d'un panel de gènes connu pour être mutés dans les hémopathies myéloïdes. Le panel de gènes proposé par le groupe français de myélodysplasie (GFM)

comporte 25 gènes fréquemment mutés : JAK2, KIT, CBL, FLT3, SETBP1, RIT1, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, TET2, EZH2, BCOR, BCORL1, TP53, RUNX1, SF3B1, CSF3R, ASXL1, NRAS, KRAS, U2AF1, SRSF2, PTPN11, CEBPA, WT1, ZRSR2. En se focalisant sur un nombre limité de gènes, il serait possible d'avoir une profondeur de séquençage importante.

Puis, les patients de cette étude seront appariés à des MDS *de novo* (issu de la base de données du GFM) sur le score R-IPSS.

Les caractéristiques moléculaires seront ensuite comparées entre les deux groupes pour savoir s'il existe une différence de fréquence de mutations, un impact pronostic divergent et si certaines associations de mutations sont spécifiques d'un groupe. Cela permettra de mieux comprendre comment la présence de la mutation KIT peut influencer ou coopérer avec les mutations additionnelles.

Par ailleurs, toutes les données récupérées dans les dossiers papier ont été ajoutées à la base de données informatisée du centre de référence des mastocytoses.

4 Conclusion

Ce travail a permis de dégager les caractéristiques des patients présentant une myélodysplasie associée à une mastocytose systémique.

La population majoritairement masculine et âgée présente souvent une dysfonction d'organe et une organomégalie. Les atteintes cutanées sont moins fréquentes que dans les mastocytoses systémiques indolentes. Sur le plan biologique, les cytopénies, le type de myélodysplasie, la fréquence des mutations et le pronostic étaient comparables aux myélodysplasies *de novo*. Un appariement entre les SM-MDS et les MDS *de novo* est prévu et permettra de préciser ces résultats.

Cette pathologie est donc caractérisée par une association unique entre des signes clinique communs avec les ASM et des paramètres biologiques proches des MDS *de novo*.

Sur le plan physiopathologique, la survenue de la pathologie est probablement liée à une séquence de mutations qui peuvent apparaître dans le compartiment mastocytaire et/ou myéloïde.

5 Bibliographie

1. Brouzes C, Lhermitte L. Aspects cytologiques des Mastocytoses Systémiques. *Horizons Hémato*. 3 sept 2017;
2. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol*. oct 2004;4(10):787-99.
3. 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. Soyer HP, éditeur. *PLoS ONE*. 28 mai 2008;3(5):e2266.
4. Bibi S, Langenfeld F, Jeanningros S, Brenet F, Soucie E, Hermine O, et al. Molecular defects in mastocytosis: KIT and beyond KIT. *Immunol Allergy Clin North Am*. mai 2014;34(2):239-62.
5. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. mai 2014;34(2):283-95.
6. Cruse G, Metcalfe DD, Olivera A. Functional deregulation of KIT: link to mast cell proliferative diseases and other neoplasms. *Immunol Allergy Clin North Am*. mai 2014;34(2):219-37.
7. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res*. juill 2001;25(7):543-51.
8. Hanssens K, Brenet F, Agopian J, Georgin-Lavialle S, Damaj G, Cabaret L, et al. SRSF2-p95 hotspot mutation is highly associated with advanced forms of mastocytosis and mutations in epigenetic regulator genes. *Haematologica*. 1 mai 2014;99(5):830-5.
9. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Baude C, Barete S, Bruneau J, Launay J-M, et al. Blood CD34-c-Kit⁺ cell rate correlates with aggressive forms of systemic mastocytosis and behaves like a mast cell precursor. *Blood*. 10 nov 2011;118(19):5246-9.
10. Gilfillan AM, Tkaczyk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol*. mars 2006;6(3):218-30.
11. Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi DS. The human mast cell: an overview. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2006;315:13-34.
12. Valent P. Immunophenotypic characterization of human basophils and mast cells. *Chem Immunol*. 1995;61:34-48.
13. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest*. oct 1993;92(4):1736-44.
14. Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res*. juill 2001;25(7):571-6.
15. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in

- peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 nov 1995;92(23):10560-4.
16. Akin C, Metcalfe DD. The biology of Kit in disease and the application of pharmacogenetics. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2004;114(1):13-19; quiz 20.
 17. Soucie E, Brenet F, Dubreuil P. Molecular basis of mast cell disease. *Mol Immunol.* janv 2015;63(1):55-60.
 18. 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.* 1 oct 2006;108(7):2366-72.
 19. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res.* 2013;3(2):159-72.
 20. Bodemer C, Hermine O, Palmérini 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.* mars 2010;130(3):804-15.
 21. Damaj G, Hermine O. Mastocytose systémique de l'adulte : aspects physiopathologiques et manifestations cliniques. *Correspondances en Onco-Hématologie.*
 22. 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.* 15 avr 2004;103(8):3222-5.
 23. Komi DEA, Rambasek T, Wöhrl S. Mastocytosis: from a Molecular Point of View. *Clin Rev Allergy Immunol [Internet].* 19 juill 2017 [cité 25 févr 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-017-8619-2>
 24. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Broesby-Olsen S. Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2014;34(2):433-47.
 25. Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, Walz C, Fabarius A, Pfirrmann M, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 3 oct 2013;122(14):2460-6.
 26. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* août 2014;166(4):521-8.
 27. Carter MC. Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child.* 1 mai 2002;86(5):315-9.
 28. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peuffeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* mars 2015;172(3):642-51.
 29. Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol.* avr 2001;144(4):682-95.
 30. 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.

31. 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.
32. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, Clemens J, Naumann N, Henzler T, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia.* déc 2016;30(12):2342-50.
33. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Alvarez-Twose I, Teodosio C, Sanchez-Muñoz L, Muñoz C, et al. KIT D816V-mutated bone marrow mesenchymal stem cells in indolent systemic mastocytosis are associated with disease progression. *Blood.* 11 févr 2016;127(6):761-8.
34. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, Yavuz S, Reiter A, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(9):1691-700.
35. Torrelo A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis: *Curr Opin Pediatr.* juill 2012;1.
36. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy.* juin 2012;67(6):813-21.
37. Wechsler J. *Histopathologie cutanée non tumorale.* Montpellier: Sauramps médical; 2012.
38. Sotlar K, Horny H-P, Simonitsch I, Krokowski M, Aichberger KJ, Mayerhofer M, et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am J Surg Pathol.* oct 2004;28(10):1319-25.
39. Sotlar K, Cerny-Reiterer S, Petat-Dutter K, Hessel H, Berezowska S, Müllauer L, et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Mod Pathol.* avr 2011;24(4):585-95.
40. Lange M, Nedoszytko B, Górska A, Zawrocki A, Sobjanek M, Kozłowski D. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci AMS.* 4 juill 2012;8(3):533-41.
41. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):163-72.
42. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management: Systemic mastocytosis in adults. *Am J Hematol.* nov 2016;91(11):1146-59.
43. 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.
44. Andersen CL, Kristensen TK, Severinsen MT, Møller MB, Vestergaard H, Bergmann OJ, et al. Systemic mastocytosis--a systematic review. *Dan Med J.* mars 2012;59(3):A4397.

45. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandesris M-O, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood*. 21 févr 2013;121(8):1285-95.
46. Monnier J, Georgin-Lavialle S, Canioni D, Lhermitte L, Soussan M, Arock M, et al. Mast cell sarcoma: new cases and literature review. *Oncotarget* [Internet]. 4 oct 2016 [cité 25 févr 2018];7(40). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/11812>
47. Horny H-P, Sotlar K, Sperr WR, Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *J Clin Pathol*. juin 2004;57(6):604-8.
48. Tefferi A, Levine RL, Lim K-H, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, et al. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFRA correlates. *Leukemia*. mai 2009;23(5):900-4.
49. Sotlar K, Colak S, Bache A, Berezowska S, Krokowski M, Bültmann B, et al. Variable presence of KITD816V in clonal haematological non-mast cell lineage diseases associated with systemic mastocytosis (SM-AHNMD). *J Pathol*. avr 2010;220(5):586-95.
50. Wang SA, Hutchinson L, Tang G, Chen SS, Miron PM, Huh YO, et al. Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease: Clinical significance and comparison of chromosomal abnormalities in SM and AHNMD components. *Am J Hematol*. mars 2013;88(3):219-24.
51. Damaj G, Joris M, Chandesris O, Hanssens K, Soucie E, Canioni D, et al. ASXL1 but Not TET2 Mutations Adversely Impact Overall Survival of Patients Suffering Systemic Mastocytosis with Associated Clonal Hematologic Non-Mast-Cell Diseases. Moura IC, éditeur. *PLoS ONE*. 21 janv 2014;9(1):e85362.
52. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, Meggendorfer M, Pfirrmann M, Sotlar K, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V+ advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. janv 2016;30(1):136-43.
53. Pardanani A, Lasho T, Elala Y, Wassie E, Finke C, Reichard KK, et al. Next-generation sequencing in systemic mastocytosis: Derivation of a mutation-augmented clinical prognostic model for survival: Prognostic model for survival in systemic mastocytosis. *Am J Hematol*. sept 2016;91(9):888-93.
54. Pardanani A, Lim K-H, Lasho TL, Finke C, McClure RF, Li C-Y, et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood*. 29 oct 2009;114(18):3769-72.
55. Naumann N, Jawhar M, Schwaab J, Kluger S, Lübke J, Metzgeroth G, et al. Incidence and prognostic impact of cytogenetic aberrations in patients with systemic mastocytosis. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 19 févr 2018 [cité 28 févr 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/gcc.22526>
56. Horny H-P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *J Clin Pathol*. 1 juin 2004;57(6):604-8.

57. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. juin 2015;29(6):1223-32.
58. Langemeijer SMC, Kuiper RP, Berends M, Knops R, Aslanyan MG, Massop M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. juill 2009;41(7):838-42.
59. Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, Devillier R, Murati A, Mozziconacci M-J, Birnbaum D. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2012;5(1):12.
60. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 22 mars 2012;366(12):1079-89.
61. Pardanani AD, Lasho TL, Finke C, Zblewski DL, Abdelrahman RA, Wassie EA, et al. ASXL1 and CBL mutations are independently predictive of inferior survival in advanced systemic mastocytosis. *Br J Haematol*. nov 2016;175(3):534-6.
62. Visconte V, Makishima H, Maciejewski JP, Tiu RV. Emerging roles of the spliceosomal machinery in myelodysplastic syndromes and other hematological disorders. *Leukemia*. déc 2012;26(12):2447-54.
63. Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, Weber D, Paschka P, Hahn J, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. *Leukemia*. nov 2016;30(11):2160-8.
64. Shiba N, Hasegawa D, Park M -j., Murata C, Sato-Otsubo A, Ogawa C, et al. CBL mutation in chronic myelomonocytic leukemia secondary to familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia (FPD/AML). *Blood*. 15 mars 2012;119(11):2612-4.
65. 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*. 6 déc 2012;120(24):4846-9.
66. Sotlar K, Bache A, Stellmacher F, Bültmann B, Valent P, Horny H-P. Systemic mastocytosis associated with chronic idiopathic myelofibrosis: a distinct subtype of systemic mastocytosis associated with a [corrected] clonal hematological non-mast [corrected] cell lineage disorder carrying the activating point mutations KITD816V and JAK2V617F. *J Mol Diagn JMD*. janv 2008;10(1):58-66.
67. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, Horny H-P, Metzgeroth G, et al. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia*. mai 2015;29(5):1115-22.
68. Sotlar K, Colak S, Bache A, Berezowska S, Krokowski M, Bültmann B, et al. Variable presence of KITD816V in clonal haematological non-mast cell lineage diseases associated with systemic mastocytosis (SM-AHNMD). *J Pathol*. avr 2010;220(5):586-95.
69. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li C-Y, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during

- treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* déc 2009;84(12):790-4.
70. Pardanani A, Hoffbrand AV, Butterfield JH, Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Res.* févr 2004;28(2):127-31.
 71. Tefferi A, Li C-Y, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of Systemic Mast-Cell Disease with Cladribine. *N Engl J Med.* 25 janv 2001;344(4):307-9.
 72. Kluin-Nelemans HC. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood.* 15 déc 2003;102(13):4270-6.
 73. Hermine O, Hirsh O, Damaj G. Long term efficacy and safety of cladribine in adult systemic mastocytosis: A French multicenter study of 44 patients. *ASH Annu Meet Abstr* 20101161982.
 74. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 20 août 2015;126(8):1009-16.
 75. Growney JD, Clark JJ, Adelsperger J, Stone R, Fabbro D, Griffin JD, et al. Activation mutations of human c-KIT resistant to imatinib mesylate are sensitive to the tyrosine kinase inhibitor PKC412. *Blood.* 15 juill 2005;106(2):721-4.
 76. Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, Derdak S, Sonneck K, Böhm A, et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood.* 15 janv 2006;107(2):752-9.
 77. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 30 juin 2016;374(26):2530-41.
 78. Chandesris M-O, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 30 juin 2016;374(26):2605-7.
 79. Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol.* 10 oct 2014;32(29):3264-74.
 80. Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* août 2016;22(8):1348-56.
 81. Gotlib J, Berubé C, Growney JD, Chen C-C, George TI, Williams C, et al. Activity of the tyrosine kinase inhibitor PKC412 in a patient with mast cell leukemia with the D816V KIT mutation. *Blood.* 15 oct 2005;106(8):2865-70.
 82. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 23 déc 2010;116(26):5812-7.
 83. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* juin 2007;37(6):435-53.

84. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res.* 15 mars 2017;77(6):1261-70.
85. Ustun C, Arock M, Kluijn-Nelemans HC, Reiter A, Sperr WR, George T, et al. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica.* 1 oct 2016;101(10):1133-43.
86. Delhommeau F, Dupont S, Valle VD, James C, Trannoy S, Massé A, et al. Mutation in TET2 in Myeloid Cancers. *N Engl J Med.* 28 mai 2009;360(22):2289-301.
87. Brecqueville M, Rey J, Bertucci F, Coppin E, Finetti P, Carbuccioni N, et al. Mutation analysis of *ASXL1*, *CBL*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *MPL*, *NF1*, *SF3B1*, *SUZ12*, and *TET2* in myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer.* août 2012;51(8):743-55.
88. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature.* 11 sept 2011;478(7367):64-9.
89. Visconte V, Tabarrokhi A, Rogers HJ, Hasrouni E, Traina F, Makishima H, et al. SF3B1 mutations are infrequently found in non-myelodysplastic bone marrow failure syndromes and mast cell diseases but, if present, are associated with the ring sideroblast phenotype. *Haematologica.* 1 sept 2013;98(9):e105-7.
90. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood.* 20 sept 2012;120(12):2454-65.
91. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood.* 18 août 2016;128(7):902-10.
92. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2016;137(1):35-45.
93. Rouet A, Aouba A, Damaj G, Soucié E, Hanssens K, Chandesris M-O, et al. Mastocytosis among elderly patients: A multicenter retrospective French study on 53 patients. *Medicine (Baltimore).* juin 2016;95(24):e3901.
94. Damaj G, Joris M, Chandesris O, Hanssens K, Soucie E, Canioni D, et al. ASXL1 but not TET2 mutations adversely impact overall survival of patients suffering systemic mastocytosis with associated clonal hematologic non-mast-cell diseases. *PloS One.* 2014;9(1):e85362.
95. Sperr WR, Pfeiffer T, Hoermann G, Herndlhofer S, Sillaber C, Mannhalter C, et al. Serum-tryptase at diagnosis: a novel biomarker improving prognostication in Ph(+) CML. *Am J Cancer Res.* 2015;5(1):354-62.
96. Dunphy CH. Evaluation of mast cells in myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Arch Pathol Lab Med.* févr 2005;129(2):219-22.

97. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. févr 2014;28(2):241-7.
98. Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1 juin 2014;99(6):956-64.
99. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, Hodnefield JM, Knudson RA, et al. Spliceosome mutations involving SRSF2, SF3B1 and U2AF35 in chronic myelomonocytic leukemia: Prevalence, clinical correlates, and prognostic relevance. *Am J Hematol*. mars 2013;88(3):201-6.
100. Fritsche-Polanz R, Fritz M, Huber A, Sotlar K, Sperr WR, Mannhalter C, et al. High frequency of concomitant mastocytosis in patients with acute myeloid leukemia exhibiting the transforming *KIT* mutation D816V. *Mol Oncol*. août 2010;4(4):335-46.
101. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrózek K, Chen H, Kittles RA, et al. Adverse prognostic significance of *KIT* mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2006;24(24):3904-11.
102. Care RS, Valk PJM, Goodeve AC, Abu-Duhier FM, Geertsma-Kleinekoort WMC, Wilson GA, et al. Incidence and prognosis of c-*KIT* and *FLT3* mutations in core binding factor (CBF) acute myeloid leukaemias. *Br J Haematol*. juin 2003;121(5):775-7.
103. Lorenzo F, Nishii K, Monma F, Kuwagata S, Usui E, Shiku H. Mutational analysis of the *KIT* gene in myelodysplastic syndrome (MDS) and MDS-derived leukemia. *Leuk Res*. oct 2006;30(10):1235-9.
104. Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, Galinsky I, Estey E, Lanza C, et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (*FLT3*) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated *FLT3*. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2010;28(28):4339-45.
105. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, Nazha A, Borthakur G, Daver N, et al. Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. avr 2015;90(4):276-81.
106. Kluin-Nelemans HC, Ferenc V, van Doormaal JJ, van Iperen C, Peters WG, Akin C, et al. Lenalidomide therapy in systemic mastocytosis. *Leuk Res*. mars 2009;33(3):e19-22.
107. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion. *N Engl J Med*. 5 oct 2006;355(14):1456-65.
108. Wedeh G, Cerny-Reiterer S, Eisenwort G, Herrmann H, Blatt K, Hadzijusufovic E, et al. Identification of bromodomain-containing protein-4 as a novel marker and epigenetic target in mast cell leukemia. *Leukemia*. nov 2015;29(11):2230-7.
109. Chaidos A, Caputo V, Karadimitris A. Inhibition of bromodomain and extra-terminal proteins (BET) as a potential therapeutic approach in haematological malignancies: emerging preclinical and clinical evidence. *Ther Adv Hematol*. juin 2015;6(3):128-41.

110. Berthon C, Raffoux E, Thomas X, Vey N, Gomez-Roca C, Yee K, et al. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with acute leukaemia: a dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol.* 1 avr 2016;3(4):e186-95.
111. Bui MH, Lin X, Huang X, Li L, Sarthy A, Albert D, et al. Abstract 4738: The BET family bromodomain inhibitor ABBV-075 is a promising therapeutic agent for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer Res.* 15 juill 2016;76(14 Supplement):4738-4738.

6 Annexes

6.1 Annexe 1 : Résumé des caractéristiques des patients

	SM-MDS n = 37	ISM n = 425	p*	ASM n = 28	p*
Age (année) ; médiane (étendue)	67 (52-87)	38 (18-80)	< 0,001	57 (22-82)	0,003
Sexe ; n(%)			0,095		1,0
Femme	14 (38)	247 (60)		17 (38)	
Homme	23 (62)	166 (40)		28 (62)	
Atteinte cutanée ; n(%)			0,081		0,42
Oui	25 (78)	321 (89)		20 (69)	
Non	7 (22)	39 (11)		9 (31)	
Prurit n(%)			0,063		0,07
Oui	16 (52)	261 (68)		9 (29)	
Non	15 (48)	123 (32)		22 (71)	
Flush n(%)			0,011		0,003
Oui	12 (43)	254 (66)		0 (0)	
Non	16 (57)	128 (34)		14 (100)	
Signe vasomoteur n(%)			0,21		< 0,001
Oui	15 (48)	254 (60)		0 (0)	
Non	16 (52)	171 (40)		48 (100)	
Choc n(%)			0,054		1,0
Oui	4 (15)	117 (34)		0 (0)	
Non	22 (85)	230 (66)		2 (100)	
Syndrome d'activation mastocytaire n(%)			0,8		0,025
Oui	30 (88)	364 (86)		32 (67)	
Non	4 (12)	61 (14)		16 (33)	
Asthénie n(%)			0,006		0,33
Oui	24 (89)	235 (63)		29 (76)	
Non	3 (11)	140 (37)		9 (24)	
Perte de poids n(%)			< 0,001		0,79
Oui	12 (48)	32 (10)		18 (51)	
Non	13 (52)	303 (90)		17 (49)	
Troubles neuropsychologiques n(%)			0,34		0,004
Oui	16 (67)	196 (57)		10 (29)	
Non	8 (33)	150 (43)		25 (71)	
Symptômes pulmonaires n(%)			< 0,001		0,05
Oui	15 (58)	57 (21)		5 (28)	
Non	11 (42)	212 (79)		13 (72)	
Pollakiurie n(%)			0,041		0,41
Oui	4 (14)	101 (32)		8 (22)	
Non	25 (86)	214 (68)		29 (78)	
Symptômes digestifs n(%)			0,56		0,81
Oui	22 (73)	262 (68)		29 (71)	
Non	8 (27)	122 (32)		12 (29)	

	SM-MDS	ISM	p*	ASM	p*
Hépatomégalie n(%)			< 0,001		0,92
Oui	20 (59)	72 (19)		24 (60)	
Non	14 (41)	301 (81)		16 (40)	
Splénomégalie n(%)			< 0,001		0,6
Oui	23 (68)	40 (11)		26 (62)	
Non	11 (32)	322 (89)		16 (38)	
Adénopathie n(%)			0,004		0,64
Oui	6 (33)	26 (8)		12 (40)	
Non	12 (67)	295 (92)		18 (60)	
Ascite n(%)			< 0,001		0,66
Oui	12 (38)	1 (0)		12 (32)	
Non	20 (63)	355 (100)		25 (68)	
Densitométrie osseuse n(%)			0,59		0,75
Normale	15 (56)	161 (50)		18 (51)	
Ostéoporose ou ostéopénie	12 (44)	160 (50)		17 (49)	
Symptômes C n(%)			< 0,001		0,15
Oui	29 (78)	0 (0)		22 (63)	
Non	8 (22)	241 (100)		13 (37)	
Symptômes C hors cytopénie n(%)			< 0,001		0,002
Oui	13 (42)	0 (0)		2 (7)	
Non	18 (58)	266 (100)		27 (93)	
Hémoglobine (g/dl); médiane	9,2	14,0	< 0,001	11,1	0,022
PNN (G/l) ; médiane	2,7	3,9	0,020	4,4	0,019
Plaquettes (G/L) ; médiane	133	256	< 0,001	178	0,067
Tryptase (ng/ml) ; médiane	129	32	< 0,001	110	0,350
Albumine (g/l) ; médiane	37	43	0,001	37	0,880
KIT sur moelle osseuse			0,13		1,0
Oui	29 (88)	151 (76)		28 (88)	
Non	4 (12)	48 (24)		4 (13)	
KIT sur biopsie cutanée			0,011		0,01
Oui	21 (100)	264 (79)		17 (71)	
Non	0 (0)	72 (21)		7 (29)	
Traitement par Cladribine			< 0,001		1,0
Oui	8 (35)	10 (6)		5 (38)	
Non	15 (65)	169 (94)		8 (62)	
Traitement par Midostaurine			< 0,001		0,041
Oui	13 (62)	1 (1)		3 (25)	
Non	8 (38)	171 (99)		9 (75)	

6.2 Annexe 2 : Liste des patients

N°	Sexe	Age Dg	DCD	Clinique	Albu	Trypt	Hb	PNN	Plaq	OMS 2016	R-IPSS	KIT peau	KIT MO	Mut.
1	M	73	oui	Cut, Prur, Amaigr, HMG, SMG		775	9	1,2	32	MDS-EB2			D816V	ASXL1, RUNX1, SRSF2
2	M	63	non	Cut, Prur, Amaigr, HMG, SMG	54,1		11,3	3,5	119	MDS-SLD	Très faible		D816V	TET2, CBL, U2AF1
3	F	59	oui	Cut, Flush		33,8	8,3	0,42	41	MDS-EB1	Très élevé	D816V	D816V	
4	M	69	non	SMG		73,4	7	3,5	130	MDS-RS-MLD			WT	
5	M	69	oui	Cut, Prur, Amaigr, Flush, HMG, SMG	30,6	186	9,3	14,1	387	MDS-RS-SLD	Faible	D816V	D816V	
6	F	73	oui	Cut, Prur, Flush, SMG		13	7		270				WT	ASXL1
7	M	67	non	Cut, Prur, Flush, HMG	40,7	97,2	9,6	1,4	63	MDS-MLD	Faible		D816V	
8	M	87	non	Cut, Prur	44,7	129	10,9	6,9	216	MDS-SLD	Très faible	D816V	D816V	TET2, DNMT3A
9	M	71	non	Cut, Amaigr, HMG, SMG	40	850	9,9	0,6	60	MDS-RS-MLD	Elevé	D816I	WT	TET2, SFSR2
10	F	60	oui	HMG, SMG		117	11	10	703	MDS-MLD	Très faible	D816V	D816V	
11	M	66	oui	Cut, HMG, SMG	32	167	8,2	2,7	27	MDS-SLD		D816V		TET2
12	F	70	oui	Cut, Prur, HMG, SMG		501	8,5	4,7	164	MDS-RS-U	Faible	D816V		
13	M	75	oui	Cut, Prur, Amaigr, Flush, SMG	30	251	9	2,16	69			D816V	D816V	TET2, SF3B1
14	F	52	oui	Cut, HMG, SMG		125	7,6	6	20	MDS-EB2	Très élevé	D816V	D816V	
15	M	73	non	Cut, SMG		74	11,1	2,1	300	MDS-RS-MLD	Très faible		D816V	
16	M	54	oui	Cut, Prur, Amaigr, Flush, HMG, SMG	34	199	8,5	2,72	85	MDS-EB1	Intermédiaire	D816V	D816V	NRAS, SRSF2
17	F	63	non	Cut, Flush		40,8	13,1	0,4	145	MDS-EB1		D816V	D816V	
18	M	57	oui				8,5	8,5	18	MDS-RS-MLD	Faible			

N°	Sexe	Age Dg	DCD	Clinique	Albu	Trypt	Hb	PNN	Plaq	OMS 2016	R-IPSS	KIT peau	KIT MO	Mut.
19	M	62	non	Cut	40,5		14	4,6	154	MDS-MLD		D816V	D816V	
20	M		non	Cut		41				MDS-EB2			D816V	
21	F	76	oui	HMG, SMG	30,1	465	7,7	3,5	54	MDS-5q	Faible	D816V	D816V	
22	F	76	non	Cut, Prur, Flush			13,3	1,7	84	MDS-MLD	Très faible	D816V		
23	F	63	non	Flush	40,2	45	11,6	1,6	167	MDS-MLD			WT	
24	M	59	oui	Cut, Prur, Amaigr, HMG, SMG	34,2	16,5	7,7	1,7	135	MDS-EB1	Intermédiaire		D816V	
25	F	68	oui	Cut, Prur, Amaigr, HMG, SMG		389	7,7	4,18	52			D816V	D816V	TET2
26	M	64	oui	HMG, SMG	30,4	1240	8,4	6,4	144	MDS-EB1	Elevé	D816V	D816V	TET2, ASXL1, SRSF2
27	F	72	oui	Prur, SMG			8	6	70			D816V	D816V	TET2, ASXL1
28	M	57	non	Cut, Prur, Flush, HMG, SMG		63,4	10,1	1,45	173	MDS-RS-SLD	Très faible	D816V	D816V	TET2, SF3B1
29	M	77	non			136	8,3	1,64	222	MDS-MLD	Faible		D816V	
30	M	70	oui	Cut, Amaigr, HMG, SMG	33	46	13	1,2	98	MDS-EB1	Intermédiaire	D816V	D816V	
31	F	58	non	Cut		191	11,8	1,19	186			D816V	D816V	
32	F	64	oui	Prur, Flush, HMG, SMG	37,8	154	10,4	8,8	45	MDS-SLD	Faible		D816V	TET2, SRSF2
33	M		non	Amaigr, HMG, SMG		200	10,9	7	205				D816V	
34	M	78	non	Amaigr, HMG			9,1	0,6	230	SM-EB1	Intermédiaire		D816V	
35	M	82	oui	Cut, Flush	39,3	22	8,7	0,8	40	MDS-RS-MLD	Faible		D816V	IDH2, U2AF1
36	M	57	oui	Amaigr, HMG, SMG	26,8	171	14,2	1	143	MDS-SLD	Très faible		D816V	TET2, ASXL1, SRSF2
37	F	77	non	Cut, Prur	46,7	49,3	12	5	150	MDS-SLD		D816V	D816V	

Abréviations : DCD = patient décédé, Cut = atteinte cutanée, Prur = prurit, HMG = hépatomégalie, SMG = splénomégalie, Amaigr = amaigrissement, Albu = albumine (g/l), Hg = hémoglobine (g/dl), PNN = polynucléaire neutrophile (G/L), Plaq = plaquettes (G/L), Mut. = mutations additionnelle.

6.3 Annexe 3 : Présentations orales de la thèse

Les résultats de cette thèse ont déjà été partiellement rapportés lors de la journée nationale des mastocytose le 3 novembre 2017.

Ils ont été à nouveau présentés le 28 mars 2018 lors du congrès de la SFH : session GC 08 des groupes coopérateurs pour l'AIH (association des internes d'hématologie).

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

TITRE DE LA THESE : Mastocytose systémique associée au syndrome myélodysplasique : étude rétrospective du centre de référence nationale des mastocytoses

RESUME :

La mastocytose est un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par une activation et/ou une prolifération anormales de mastocytes tumoraux. Elle s'accompagne dans un tiers des cas d'une hémopathie (SM-AHN). L'objectif de ce travail était d'étudier l'association de la mastocytose systémique et de la myélodysplasie (SM-MDS). Trente sept patients issus de la base de données nationale française des mastocytoses ont été inclus. L'âge médian était de 67 ans et 62% étaient des hommes. La myélodysplasie précédait le diagnostic de mastocytose dans 20% des cas. Les patients présentaient moins de flush (43%) et d'atteinte cutanée (78%) que dans les mastocytoses systémiques indolentes mais davantage d'asthénie (89%), de perte de poids (48%), d'hépatomégalie (59%) et de splénomégalie (67%). Le tableau clinique était comparable aux mastocytoses systémiques agressives. Les cytopénies étaient très fréquentes : les taux médians d'hémoglobine, de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes étaient respectivement de 9,2 g/dl, 3,7 G/L et 144 G/L. Un caryotype anormal était retrouvé dans 32% des cas et une mutation de *KIT* D816V dans 88% des prélèvements médullaires. Une mutation additionnelle était présente chez 71% des patients, les plus fréquentes portaient sur les gènes *TET2*, *SRSF2* et *ASXL1*. Les caractéristiques biologiques et le pronostic (score R-IPSS) étaient similaires entre les SM-MDS et les MDS *de novo*. La survie médiane était de 3 ans et 2 mois. Une caractérisation plus précise des mutations permettrait de mieux comprendre les mécanismes moléculaires à l'origine de cette pathologie.

MOTS CLES : Mastocytose, myélodysplasie, SM-AHN, physiopathologie, *KIT*