



HAL
open science

Impact thérapeutique de la midostaurin dans la prise en charge des mastocytoses systémiques avancées

Mathieu Bellal

► **To cite this version:**

Mathieu Bellal. Impact thérapeutique de la midostaurin dans la prise en charge des mastocytoses systémiques avancées. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02467506

HAL Id: dumas-02467506

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02467506>

Submitted on 5 Feb 2020

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 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 11/09/2019

par

Mr BELLAL Mathieu

Né le 04/03/1988 à CAEN (*Calvados*)

TITRE DE LA THESE

Impact thérapeutique de la Midostaurin dans la prise en charge des mastocytoses systémiques avancées

Président : Monsieur le Professeur DAMAJ Gandhi

Membres : Monsieur le Professeur HERMINE Olivier

Monsieur le Professeur DU CHEYRON Damien

Monsieur le Docteur REPESSÉ Yohann

Monsieur le Docteur PAUBELLE Etienne

Directeur de thèse : Pr DAMAJ Gandhi

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

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.	AOUBA Achille	Médecine interne
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
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	Neurochirurgie

Éméritat jusqu'au 31/08/2020

Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie Réanimation et
	médecine Péri-opératoire	
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie Réanimation et
	médecine Péri-opératoire	
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.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésiologie Réanimation et
	médecine Péri-opératoire	
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
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
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	
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
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.	QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
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

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

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 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**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
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
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	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2020</small>	Génétique

Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	LE BAS François (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie (fin 31/08/2021)	Médecine générale

-Remerciements-

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse et président de jury, monsieur le Professeur Gandhi Damaj, pour son encadrement, le temps précieux et essentiel consacré à ce travail, mais également pour son soutien depuis mon début d'internat en hématologie clinique.

Au Professeur Olivier Hermine, avec toute ma gratitude pour son accueil, ses conseils et son enseignement au cours des 6 mois d'Inter-CHU. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et merci pour le temps consacré à la relecture de ce travail.

Au Professeur Damien Du Cheyron, pour avoir également accepté de faire partie de mon jury de thèse mais aussi pour son encadrement, son soutien et ses encouragements toujours précieux afin d'approfondir ma formation au sein de la réanimation médicale, rapidement devenue une nouvelle passion.

Au Docteur Yohann Repessé, merci pour cette participation au sein du jury, pour la relecture attentive de ce travail et pour l'encadrement toujours amical depuis mon semestre au sein du service d'hématologie biologie et au cours de l'année de Master 2.

Au Docteur Etienne Paubelle, pour avoir très rapidement accepté de participer à ce jury, pour le temps consacré à la relecture de ce travail et pour son aide amicale reçue dès son arrivée à l'IHBN.

Je tiens également à exprimer mes remerciements et mon amitié à l'ensemble des membres de l'Institut d'Hématologie de Basse Normandie et du service de Réanimation médicale du CHU de Caen, pour tous ces échanges. En espérant travailler avec vous encore bien des années.

Mes amitiés à l'ensemble de l'équipe du service d'Hématologie Adulte de l'Hôpital Necker Enfants-Malades, pour m'avoir accepté et supporté pendant 6 mois de vie parisienne.

Cette thèse ne serait pas la même sans le Docteur Julien Rossignol, Madame Hassiba Boukhit et l'équipe du CEREMAST avec qui j'espère collaborer encore bien longtemps.

Aux équipes des services de Nutrition clinique, des Maladies Infectieuses et d'Hématologie biologie du CHU de Caen. Avec mon estime et toute mon amitié.

Mes remerciements et mon amitié la plus sincère aux membres de l'équipe PhIND pour m'avoir accepté et supporté au cours du Master 2, pour les conseils avisés, la richesse des connaissances partagées, toujours avec une grande gentillesse.

A mes amis co-internes : Emilie, JB, Quentin, Charles, Thomas H., Alexandra, Baptiste D., Thomas G., Hippolyte, Stéphane P, Manuel, Marie, Florent, Agathe, Samuel, Dingyu, Audrey, Sylvain, Simon, Marguerite, Stéphane K, François, Robin, Stéphane D., Richard, Baptiste B., David, Hugo, Roxane, Célia, William, Anaël, Kevin, Martin.

A mes amis « de la première année » : Jean, Alix, Florence et Florent, Xavier et Jean-Philippe.
Notre complicité m'est précieuse.

Aux frangins de la dream-Team : Fred., Yass. (Référent stat.), Titou et François
A mes amis « d'enfance » et leurs proches : Matthieu, Julie, Paul et Johan
Pour faire partie de la famille et par avance pour ces excellents moments que nous devons partager, merci pour tout.

A ma « belle-famille » : Kaouther, Rafik, Samy et Aude
Pour votre gentillesse et bienveillance. Un grand merci pour votre accueil et tous ces bons moments d'ores-et-déjà partagés

A ma famille : Maman, Papa, Mamie, Papy, Marraine, Damien, Les puces, p'tite Tatie, Parrain, Tatie Dom, Gillou, Christelle, Erwan, Laetitia, Franck et autres p'tits « Kervarrec », les « Ogers ».
Pour votre amour, votre soutien inconditionnel, votre éducation et bien d'autres choses.

A ma petite sœur, tout simplement (et à Valentin, pour la supporter désormais !).

A Sarah (dit « gatus »), merci de me supporter avec amour au quotidien
Pour notre vie et notre avenir, toutes ces belles choses que nous vivons et construisons ensemble.

... A la faune : Minou, Basilic et Mushu-Patrique.

« Que le prodigieux spectacle continue et que tu peux y apporter ta rime »
Walt Whitman

-Table des Matières-

INTRODUCTION	1
I. GENERALITES	2
II. ENTITES CLINIQUES ET PRONOSTIQUES	4
II.A Mastocytoses systémiques indolentes.....	4
II.B Mastocytoses systémiques associées aux hémopathies non mastocytaires	4
II.C Mastocytoses systémiques agressives.....	5
II.D Leucémies à mastocytes	6
III. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	7
III.A Précisions sur les atteintes cutanées	7
III.B Précisions sur les atteintes digestives.....	7
III.C Précisions sur les atteintes ostéo-articulaires.....	8
III.D Précisions sur les atteintes neurologiques et psychiatriques.....	8
IV. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES	9
IV.A Caractéristiques cytologiques et histologiques.....	9
IV.B Caractéristiques phénotypiques	9
IV.C Caractéristiques moléculaires.....	10
IV.D Caractéristiques cytochimiques	13
V. CRITERES PRONOSTIQUES	14
VI. CRITERES ET EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE EN 2007	16
VII. CRITERES ET EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE EN 2013	18
VII.A Précision concernant le syndrome ascitique.....	20
VII.B Précision concernant l'hypoalbuminémie.....	20
VII.C Précision concernant la dysfonction hépatique.....	21
VII.D Précision concernant la splénomégalie.....	21
VII.E Précision concernant l'anémie.....	22
VII.F Précision concernant la thrombopénie	22
VII.G Précision concernant la neutropénie	23
VIII. TRAITEMENTS DES MASTOCYTOSES SYSTEMIQUES.....	23
VIII.A Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCH)	24
VIII.B Traitements symptomatiques.....	24
VIII.C Interféron- α (IFN- α).....	25
VIII.D Cladribine (2-CdA)	25
VIII.E Hydroxyurée (HU).....	26
VIII.F Imatinib mesylate (IM)	26
VIII.G Masitinib	27
VIII.H Midostaurin (PKC412, N-benzoylstaurosporine)	27
VIII.I Avapritinib (BLU-285)	28
IX. OBJECTIF	29
MATERIELS ET METHODES	30
I. CONCEPTION DU PROJET	31
II. ELIGIBILITE DES PATIENTS	31
III. TRAITEMENT, CRITERES D'EVALUATION ET DE REPONSE.....	32
IV. ANALYSES STATISTIQUES	32
RESULTATS	34
I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINICO-BIOLOGIQUES	35
I.A Caractéristiques épidémiologiques.....	35
I.B Caractéristiques clinico-biologiques.....	37
I.C Caractéristiques mutationnelles	39
II. CARACTERISTIQUES DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE.....	40

II.A	<i>Réponses globales</i>	40
II.B	<i>Réponses clinico-biologiques et sur les critères B et C</i>	42
II.C	<i>Survie globale et survie sans évènement</i>	44
III.	EFFETS SECONDAIRES.....	47
DISCUSSION		49
I.	CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE		53

-Abréviations-

ASCH	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ASM	Mastocytose Systémique Agressive
BOM	Biopsie Ostéo-médullaire
CEREMAST	Centre de Référence des Mastocytoses
DMO	Densité Minérale Osseuse
EFS	Survie sans Evénement
FDA	Food and Drug Administration
GVHD	Maladies du Greffon contre l'Hôte (GVHD)
HR	Hazard Ratios
HU	Hydroxyurée
IC	Réponse Clinique
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
IFN- α	Interféron- α
IM	Imatinib Mesylate
ISM	Mastocytose Systémique Indolente
ITK	Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LMMC	Leucémie Myélomonocytaire Chronique
MAPS	Mayo Alliance Prognostic System
MCL	Leucémie à Mastocytes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OS	Survie Globale
PD	Maladie Progressive
PDGFR	Récepteur au « Platelet-Derived Growth Factor »
PFS	Survie sans progression
PKC412	Midostaurin
RC	Rémission Complète
RM	Réponse Majeure
RP	Rémission Partielle
SCF	Stem Cell Factor
SD	Maladie Stable
SM-AHD	Mastocytose Systémique associée aux hémopathies non mastocytaires
SMD	Syndromes Myélodysplasiques
SMP	Syndromes Myéloprolifératifs
TRM	Mortalité liée au Traitement
WT	Wild-Type
2-CdA	Cladribine

INTRODUCTION

I. Généralités

Les mastocytoses sont un groupe d'hémopathies chroniques hétérogènes et rares caractérisé par l'accumulation de mastocytes clonaux dans les tissus, principalement la moelle osseuse, la peau, le tube digestif et le système hépato-splénique (1).

La prévalence en Europe est estimée à 1 pour 10000 habitants. Les cas familiaux sont rares et ces hémopathies sont également réparties en fonction du genre (2).

La présentation clinique est extrêmement variée allant de formes localisées à la peau de régression spontanée, notamment chez l'enfant (3), à des formes systémiques (Figure I) (3, 4). Selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le diagnostic de mastocytose systémique s'établit sur un faisceau d'arguments clinique, cytologique, phénotypique et moléculaire (Tableau I) (5).

Le diagnostic de mastocytose systémique est établi en présence d'un critère majeur associé à un critère mineur ou en présence de trois critères mineurs associés.

Au sein des classifications actuelles, on distingue comme présentations clinico-pathologiques des mastocytoses systémiques symptomatiques, des critères B et des critères C (6, 7).

Les critères B, reflétant la masse tumorale, sont définis par une infiltration mastocytaire supérieure à 30% sur la biopsie ostéomédullaire, associée à une augmentation de la cellularité médullaire sans qu'il n'y ait d'argument cytologique pour un autre syndrome myéloprolifératif, et/ou une augmentation de la tryptase au-delà de 200 ng/mL, et/ou une organomégalie (hépatomégalie, splénomégalie ou adénopathie) sans organopathie.

Les critères C, reflétant l'agressivité, sont définis par l'existence d'une défaillance d'organe induite par l'infiltration mastocytaire : telle qu'une insuffisance hépatocellulaire, une hypertension portale, des cytopénies, des fractures osseuses pathologiques et/ou un syndrome de malabsorption compliquée d'une perte de poids.

(Tableau II)

L'OMS définit 4 grandes entités cliniques et pronostiques pour les formes systémiques : indolente (ISM), associée aux hémopathies non mastocytaires (SM-AHD), agressive (ASM) et leucémique (MCL) (5). Ces trois dernières formes caractérisant les formes dites avancées.

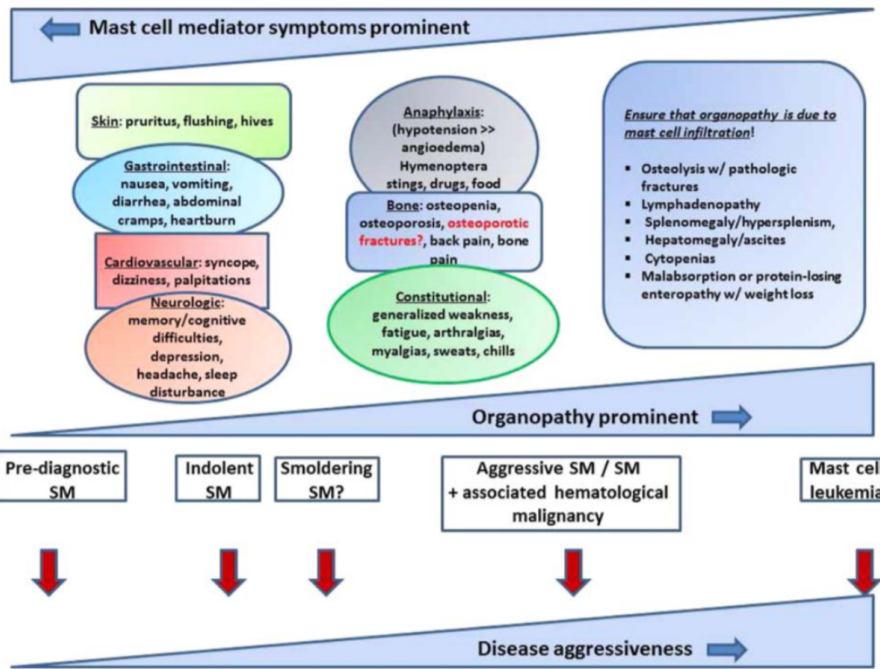


Figure 1: Profil d'expression clinique des mastocytoses (D'après Pardanani et al. Am J Hematol 2019)

Critères diagnostiques des mastocytoses systémiques par l'OMS	
Majeur	Infiltration dense multifocale de mastocytes (≥ 15 mastocytes/agrégats) sur biopsie ostéoméduillaire et/ou biopsie d'organe extracutané
Mineurs	> 25% de mastocytes en forme de fuseau ou présentant une morphologie atypique (projection cytoplasmique, hypogranulation) sur biopsie d'organe extracutané
	Détection de la mutation c-KIT D816V sur biopsie d'organe extracutané ou sur prélèvement sanguin
	Expression en cytométrie de flux des marqueurs CD2 et/ou CD25
	Augmentation de manière persistante des taux de tryptase sérique > 20 ng/mL (hors SM-AHD)

Tableau I: Critères de l'OMS

Critères B	
1.	Infiltration mastocytaire sur biopsie ostéoméduillaire > 30% et/ou taux de tryptase sérique > 200 ng/mL
2.	Signes de dysplasie ou de myéloprolifération sur lignées non mastocytaires, sans critères AHD et sans anomalie de la formule sanguine
3.	Hépatomégalie et/ou splénomégalie sans dysfonction d'organe et/ou adénopathie clinique ou radiologique
Critères C	
1.	Dysfonction médullaire caractérisée par une ou plusieurs cytopénies (Neutropénie < 1000 G/L, anémie < 10 g/dL, thrombopénie < 100000 G/L)
2.	Hépatomégalie avec dysfonction hépatique et/ou hypertension portale
3.	Lésions ostéolytiques et/ou Fractures pathologiques
4.	Splénomégalie avec hypersplénisme
5.	Syndrome de malabsorption avec perte de poids sur infiltration mastocytaire du système digestif

Tableau II: Critères symptomatiques reflétant la masse tumorale (B) et l'agressivité de la maladie (C)

II. Entités cliniques et pronostiques

II.A Mastocytoses systémiques indolentes

L'ISM est la forme la plus fréquente, caractérisée par une infiltration mastocytaire médullaire le plus souvent modeste (< 30% sur la biopsie ostéomédullaire), en l'absence de critère B et C. La symptomatologie se résume classiquement par une atteinte cutanée à type d'urticaire pigmentaire, une atteinte du système digestif et du système hépato-splénique. Le taux de tryptase sérique est augmenté, classiquement entre 20 et 200 ng /mL, par rapport aux formes localisées. Au sein des ISM, des formes dites « Smoldering » se définissent par la présence d'au moins deux critères B, toujours en l'absence de critère C (6).

L'anomalie moléculaire la plus fréquemment individualisée dans ces formes indolentes est la mutation KIT D816V (> 80% des cas).

Le pronostic n'est pas péjoratif, caractérisé par une survie globale évaluée à plus de 20 ans, et le retentissement sur la qualité de vie est variable, entre l'absence de retentissement et la présence d'un handicap majeur (8).

Le risque global de transformation en leucémie aiguë ou en ASM est faible (respectivement < 1% et 3%), mais significativement plus important dans les formes dites « Smoldering ».

Les trois autres formes systémiques dites avancées peuvent survenir dans l'évolution d'une forme indolente ou survenir *de novo*. Après les ISM, les formes les plus fréquemment rencontrées sont les SM-AHD.

II.B Mastocytoses systémiques associées aux hémopathies non mastocytaires

Les SM-AHD sont définies par l'association d'une mastocytose systémique associée à une hémopathie non mastocytaire. Les hémopathies myéloïdes associées sont représentées par les syndromes myélodysplasiques (SMD), les syndromes myéloprolifératifs (SMP), les syndromes frontières telle que la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), les

proliférations éosinophiliques telle que la leucémie chronique à éosinophiles, et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

Dans ce contexte, les LMMC et les SMD sont les hémopathies non mastocytaires les plus fréquemment retrouvés (39 et 32% respectivement) (9, 10).

Les hémopathies lymphoïdes associées sont nettement moins fréquentes et, le plus communément, l'hémopathie non mastocytaire est de découverte fortuite.

La pathophysiologie de ces entités reste à préciser, des études portant sur le lignage mutationnel (notamment sur la mutation KIT D816V) suggèrent l'existence d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente commune aux deux hémopathies (11-15).

Le pronostic est le plus souvent conditionné par le type de l'hémopathie non mastocytaire associée, sachant que les deux formes peuvent évoluer sur un mode, soit indolent, soit agressif en contribuant l'une et/ou l'autre à la défaillance d'organe.

Après un suivi médian de 15 mois d'une cohorte de 123 SM-AHD, Pardanani et al., rapporte une survie médiane significativement plus longue pour les formes associées aux SMP (31 mois), par rapport aux formes associées aux LMMC (15 mois), aux SMD (13 mois) et aux LAM (11 mois). Les transformations leucémiques étant significativement plus fréquentes dans les formes associées aux SMD (29%), par rapport aux formes associées aux SMP (11%) ou aux LMMC (6%) (16).

En ce sens, le pronostic est réservé avec une survie globale médiane évaluée à 24 mois (17). Conventionnellement, l'approche thérapeutique de ces hémopathies composites est de traiter chaque entité indépendamment (18).

II.C Mastocytoses systémiques agressives

L'ASM ne représente que 5% des formes systémiques, caractérisée histologiquement par une infiltration médullaire multifocale de mastocytes atypiques souvent immatures étant responsables d'une myélofibrose marquée.

Les caractéristiques clinico-biologiques sont en partie communes aux SM-AHD et MCL : développement à un âge plus avancé, organopathies, absence de lésion cutanée, taux de tryptase sérique élevée, mutation de KIT, etc.

Le myélogramme retrouve < 20% de mastocytes clonaux atypiques hypogranulés exprimant la tryptase, le CD117 et dans la majorité des cas le CD2, le CD25 et le CD30.

Par définition, il n'existe pas de phase circulante de mastocytes clonaux et les anomalies de la numération formule sanguine sont pléomorphes (cytopénies, leucocytose, monocytose, éosinophilie, basophilie, thrombocytose, etc).

La symptomatologie à la phase initiale se résume classiquement en l'apparition de critères C (les organes les plus fréquemment atteints étant la moelle osseuse, le système hépatosplénique et le système digestif) et le pronostic est le plus souvent très sombre consécutivement à la défaillance d'organe secondaire à l'infiltration et l'activation des mastocytes tumoraux (19).

La survie globale médiane est évaluée à 42 mois (17).

II.D Leucémies à mastocytes

La MCL est la forme la plus agressive et représente moins de 1% des cas. Elle est définie par une infiltration médullaire massive par des mastocytes atypiques supérieure à 20% au myélogramme (formes aleucémique) ou par une infiltration sanguine, caractérisée par un pourcentage de mastocytes clonaux supérieur à 10% des cellules nucléées circulantes (formes leucémiques) (20). Les variants dits « aleucémiques » de MCL, sans phase circulante par les mastocytes clonaux, sont rares.

Certaines formes sont de novo, d'autres sont secondaires, apparaissant dans l'évolution d'une mastocytose systémique non leucémique (21).

Ces formes très agressives partagent plusieurs aspects clinico-biologiques avec les ASM.

L'importance de la co-expression phénotypique CD2/CD25 est corrélée à la présence de la mutation KIT D816V. Cependant, dans la littérature, 33% des MCL sont rapportées double négatif pour CD2/CD25. (22).

Contrairement aux autres formes de mastocytoses systémiques, les mutations les plus fréquemment retrouvées de c-KIT sont les mutation KIT Wild-Type ou des exons 9 à 13 et sont corrélées à une mortalité plus précoce (20).

Les MCL sont très rarement associées aux hémopathies clonales non mastocytaires : une quarantaine de cas de MCL-AHD étant rapportés dans la littérature (23, 24).

Les échecs thérapeutiques sont malheureusement fréquents et le pronostic est péjoratif avec une survie globale médiane évaluée à 6.6 mois (25).

III. Caractéristiques cliniques

Les symptômes cliniques, d'une grande variabilité et observés dans toutes les formes de mastocytoses systémiques, sont secondaires à l'activation/dégranulation et à l'envahissement tissulaire des mastocytes clonaux.

L'activation mastocytaire peut être un phénomène spontané ou secondaire, en réponse à des stimuli exo- et endogènes, tels que les variations de température, l'exercice physique, les infections, le stress émotionnel, la consommation d'alcool, etc (26).

Certaines formes d'activation mastocytaire peuvent menacer le pronostic vital en s'apparentant à des réactions de choc anaphylactique.

III.A Précisions sur les atteintes cutanées

Dans la majorité des cas rapportés, le premier signe se traduit par un exanthème maculo-papuleux prurigineux, dont l'exacerbation au frottement est caractéristique (Signe de Darier). Chez un même individu, les lésions cutanées peuvent présenter un aspect macroscopique polymorphe pouvant évoluer avec le temps.

L'absence d'atteinte cutanée est fréquemment observée dans les cas de MS avancés.

III.B Précisions sur les atteintes digestives

Les symptomatologies les plus fréquemment rencontrées sont les syndromes diarrhéiques, la perte de poids, la dyspepsie, le syndrome ulcéreux et le syndrome hémorragique. Cette présentation justifie la réalisation d'un bilan endoscopique. Aux regards que le système gastro-intestinal contient en situation physiologique un nombre important de mastocytes non clonaux, seule la présence d'un infiltrat compact multifocal de mastocytes clonaux (> 15 mastocytes/agrégat) compte comme critère majeur de mastocytose systémique. Cependant, l'absence d'infiltrat mastocytaire n'exclut pas une symptomatologie

réactionnelle à un syndrome d'activation mastocytaire dans un contexte de mastocytose systémique connue (27).

III.C Précisions sur les atteintes ostéo-articulaires

La symptomatologie la plus fréquemment rencontrée se caractérise par le développement d'un syndrome algique musculo-squelettique souvent sévère, résistant aux analgésiques conventionnels.

Les complications osseuses retrouvées sont l'ostéopénie, l'ostéoporose, l'ostéolyse et l'ostéosclérose. La conséquence la plus invalidante étant la survenue de fractures-tassements vertébraux.

En ce sens, la réalisation d'une ostéodensitométrie pour mesure de la densité minérale osseuse (DMO) est nécessaire lors du diagnostic de mastocytose systémique. Le diagnostic est établi selon les critères de l'OMS, définissant l'ostéopénie pour un score T \in [-1 ; -2,5] et l'ostéoporose pour un score T < -2,5 (28).

III.D Précisions sur les atteintes neurologiques et psychiatriques

La symptomatologie est extrêmement pléomorphe (céphalées, asthénie, irritabilité, anxiété, insomnie, dépression, trouble du spectre autistique, etc). La physiopathologie est peu connue, possiblement liée à une activation mastocytaire locale (29).

IV. Caractéristiques biologiques

IV.A Caractéristiques cytologiques et histologiques

Les analyses cytologiques et histologiques sont d'une importance capitale tant sur l'évaluation initiale à but diagnostique (critère majeur de l'OMS caractérisé par une infiltration multifocale compacte de mastocytes), que sur l'évaluation de caractéristiques pronostiques, car l'importance de la prolifération mastocytaire clonale est un marqueur de mauvais pronostic indépendant et un marqueur de réponse thérapeutique.

Dans les formes systémiques, les mastocytes clonaux présentent classiquement des anomalies cytologiques, telle qu'une apparence fusiforme (définissant un critère diagnostique mineur si > 25% des mastocytes totaux), une hypogranulation et forment des infiltrats compacts dans les tissus extra-cutanés.

Les colorations au Wright-Giemsa, May-Grünwald-Giemsa ou au Bleu de Toluidine sont standards pour la détection et le dénombrement mastocytaire.

IV.B Caractéristiques phénotypiques

Certaines caractéristiques immuno-histologiques et/ou phénotypiques donnent une évaluation qualitative et quantitative de la prolifération mastocytaire clonale telle que l'intensité du marquage de la tryptase, de CD117 (c-KIT) et CD25, contrairement aux autres cellules myéloïdes, n'exprimant pas la tryptase et le CD117.

L'expression du CD25 est un marqueur fiable afin de différencier les mastocytes réactionnels non clonaux des mastocytes clonaux. Car une expression aberrante de cet antigène est hautement spécifique des proliférations clonales. Cependant, elle reste indépendante de l'agressivité de l'hémopathie, donc non liée à un sous-type de mastocytoses systémiques (30). L'évaluation qualitative et quantitative du CD117 (c-KIT) est particulièrement utile afin de préciser le diagnostic de mastocytose systémique en cas de prolifération mastocytaire difficilement évaluable et de résultats morphologiques complexes. C'est également un outil particulièrement sensible dans le suivi de la réponse thérapeutique (31).

D'autres antigènes mastocytaires sont exprimés indépendamment de la virulence, tels que le CD9, CD63, CD68 et pSTAT5.

Récemment, le marqueur membranaire cytoplasmique CD30 (Ki-1, un membre de la famille des récepteurs du Facteur de Nécrose Tumorale) a été proposé comme marqueur d'agressivité de la maladie (32).

Une évaluation qualitative et quantitative peut également être obtenue par une analyse en cytométrie de flux multiparamétrique (33).

Le panel standard comprend, entre autres, la recherche de l'expression aberrante du CD2, la recherche du CD25, CD45 et CD117.

IV.C Caractéristiques moléculaires

L'évaluation moléculaire, notamment du statut mutationnel du gène du récepteur c-KIT, est nécessaire au diagnostic de mastocytose systémique et représente un argument majeur de décision thérapeutique, tout particulièrement depuis l'introduction des traitements inhibiteurs de tyrosines kinases.

Le gène KIT est situé sur le chromosome 4q12 et contient 21 exons transcrits et traduits en un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. Ce dernier est caractérisé par une portion extracellulaire faite de 5 sous-unités de type Immunoglobuline contenant le site de liaison pour son ligand et un site de dimérisation (Figure II).

La cytokine SCF est identifiée depuis plusieurs années comme le ligand du récepteur c-KIT. Cette liaison assure la phosphorylation du domaine phosphotransférase du récepteur, activant plusieurs voies de signalisation intracellulaire responsable de l'activation et de la prolifération des mastocytes (34).

Les mutations activatrices dans le domaine phosphotransférase du gène KIT, entraînent un processus d'auto-phosphorylation, soit d'activation constitutionnelle du récepteur indépendamment de son ligand, favorisant la différenciation, la survie et l'activation des mastocytes clonaux (35).

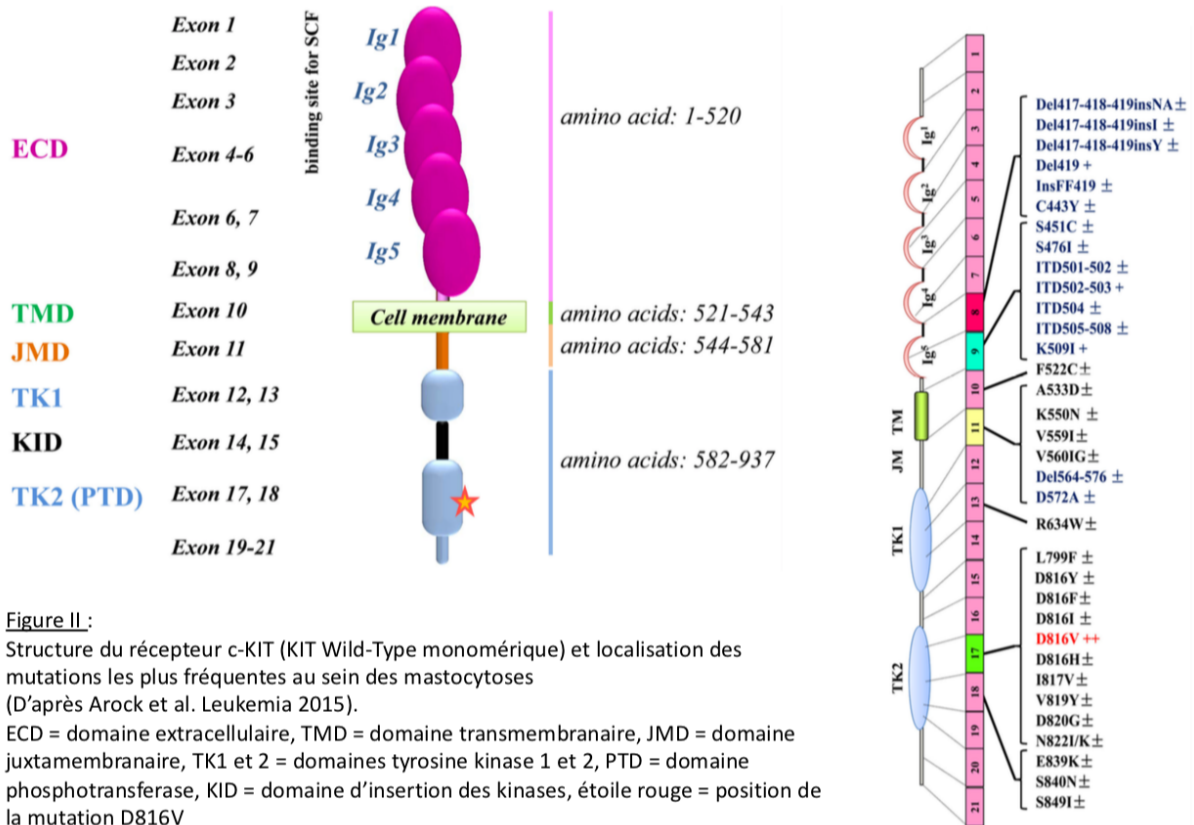


Figure II :

Structure du récepteur c-KIT (KIT Wild-Type monomérique) et localisation des mutations les plus fréquentes au sein des mastocytoses (D'après Arock et al. Leukemia 2015).

ECD = domaine extracellulaire, TMD = domaine transmembranaire, JMD = domaine juxtamembranaire, TK1 et 2 = domaines tyrosine kinase 1 et 2, PTD = domaine phosphotransférase, KID = domaine d'insertion des kinases, étoile rouge = position de la mutation D816V

Les mutations gain de fonction dans le domaine phosphotransférase du récepteur CD117 (c-KIT) sont retrouvées dans plus de 80% des cas selon les séries cliniques. Dans plus de 80% des cas, il s'agit de la substitution d'une valine par un aspartate sur le codon 816 de l'exon 17 (D816V) (36).

Outre le mutant « canonique » D816V, d'autres mutations beaucoup plus rares de c-KIT ont été retrouvées : au niveau du domaine phosphotransférase (D816F, D816Y, D816H), au niveau du domaine transmembranaire (F522C), au niveau du domaine juxtamembranaire (V560G, A533D, V559I) et au niveau du domaine extra-cellulaire (Δ 417, Δ 419, K509I) (37).

Dans les formes familiales de mastocytoses certaines mutations germinales de KIT ont été particulièrement rapportées : K509I, N835K, A533D, M835K et S841I (38).

La mutation de ce récepteur, jouant un rôle clé dans la pathogénèse des mastocytoses systémiques, à elle seule, ne peut expliquer l'hétérogénéité des manifestations cliniques et les différences d'évolutivité.

Depuis les années 2000, de nombreux travaux ont permis de définir des mutations de gènes associées à c-KIT indépendamment de son statut mutationnel :

- RAS : rapportées uniquement dans les formes avancées de mastocytoses, les mutations de NRAS sont détectées dans les progéniteurs CD34+, où les mutations de KIT D816V ne sont pas retrouvées, suggèrent qu'elles précèdent le KIT-D816V dans le développement clonal (39).
- TET2 : offrant un avantage de croissance et de prolifération indépendamment des cytokines, assurant une coopération oncogénique avec KIT D816V, les mutations de TET2 sont statistiquement associées à des formes agressives de mastocytoses systémiques (40).
- ASXL1 : retrouvée dans 12% des cas des formes systémiques, les mutations de ASXL1 sont un facteur pronostique péjoratif statistiquement significatif sur la survie globale (41).
- SRSF2 : retrouvée dans 24% des cas des formes systémiques, ces mutations sont corrélées à un profil avancé et quasi exclusivement associées aux SM-AHD (42).
- RUNX1 : à l'instar des mutations de ASXL1, les mutations de RUNX1 sont un facteur pronostique péjoratif statistiquement significatif sur la survie globale (43).

Ces mutations précèdent généralement l'acquisition des mutations du c-KIT et sont associées à un pronostic plus péjoratif (43)

Le statut mutationnel de ces gènes peut également contribuer à expliquer l'hétérogénéité des présentations cliniques des mastocytoses systémiques (44).

Le Tableau III résume les anomalies moléculaires rencontrées au sein des mastocytoses systémiques et leur fréquence estimée.

Anomalies moléculaires	Fréquence estimée	Entités systémiques
KIT D816V	> 80 %	Toutes entités systémiques
KIT D816Y	< 5 %	ISM, SM-AHD
KIT D816F	< 5 %	ISM
KIT D816H	< 5 %	ASM, MCL, SM-AHD
KIT D820G	< 5 %	ASM
KIT V560G	< 5 %	ISM
KIT F522C	< 5 %	ISM
KIT V530I	< 5 %	SM-AHD
Autres mutations KIT	< 5 %	Autres entités systémiques
JAK2 V617F	< 5 %	SM-SMP
RAS	< 5 %	ASM, SM-AHD
TET2	20-30 %	ASM, SM-AHD
DNMT3A	10-15 %	ISM, SM-AHD
ASXL1	10-15 %	SM-AHD
CBL	10-15 %	SM-AHD

Tableau III :
Anomalies moléculaires rapportées au sein des mastocytoses systémiques

IV.D Caractéristiques cytochimiques

Chez l'adulte sain, le taux sérique moyen de la tryptase est d'environ 5 ng/mL.

Cette concentration est peu affectée dans bons nombres de conditions physiopathologiques : grossesse, exercice physique, insuffisance rénale, etc. (45).

Néanmoins, des taux élevés peuvent être rencontrés dans toutes réactions allergiques, dans les hémopathies myéloïdes aiguës et chroniques sans prolifération mastocytaire.

Les patients atteints de mastocytoses systémiques présentent des concentrations sériques de tryptase > 20 ng/mL (Critère mineur pour le diagnostic, hors forme SM-AHD).

Quelques soient les entités décrites, le taux sérique de tryptase est statistiquement corrélé à l'importance de la prolifération clonale mastocytaire, ce qui en fait un marqueur de suivi et de réponse thérapeutique fiable et facilement accessible (46).

V. Critères pronostiques

Le pronostic des formes systémiques est principalement défini selon la classification morphologique de l'OMS sus-citée.

Récemment, à partir d'une étude menée sur 580 patients suivi à la Mayo Clinic entre 1968 et 2015 (dont 291 patients présentant une forme indolente et 289 une forme avancée), un modèle hybride d'évaluation du pronostic à partir de critères clinico-biologiques a été développé (MAPS pour « Mayo Alliance Prognostic System »), définissant des facteurs de risque indépendants impactant la survie (Figure III et Tableau IV).

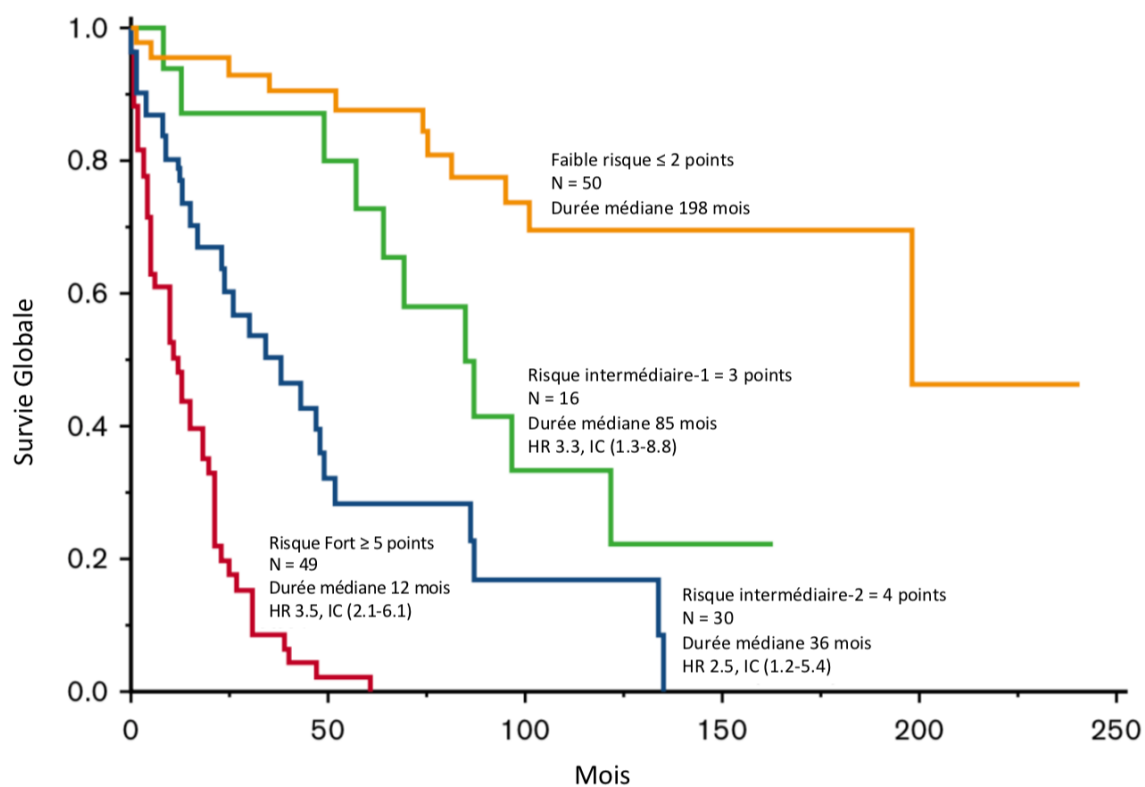


Figure III : Stratification du risque et impact sur la survie globale en fonction du nombre de critères MAPS (D'après Pardanani et al. Blood Adv 2018)

Facteurs cliniques (Hazard ratios (HR) et Intervalle de confiance 95% (IC))	Facteurs biologiques (Hazard ratios (HR) et Intervalle de confiance 95% (IC))
Age > 60 ans (HR 2.5, IC (1.9-3.4))	Thrombopénie < 150000 G/L (HR 2.5, IC (1.9-3.4))
Mastocytose systémique avancée (HR 2.7, IC (1.8-4))	Anémie ajustée à l'âge (HR 2.2, IC (1.6-3.1))
	Augmentation des Phosphatases Alcalines (HR 2.1, IC (1.5-3))
	Mutation ASXL1 (HR 4.5, IC (2.6-7.6))
	Mutation RUNX1 (HR 4.3, IC (1.3-10.8))
	Mutation NRAS (HR 5, IC (1.5-13.2))

Tableau IV :

Facteurs de risque MAPS pour les mastocytoses systémiques

VI. Critères et évaluation de la réponse thérapeutique en 2007

Les critères concernant l'évaluation de la réponse thérapeutique des mastocytoses systémiques sont rapportés pour la première fois en 2001 (47), puis au sein d'une conférence de consensus en 2007 (48).

L'importance de la réponse thérapeutique est définie sur l'évolutivité des critères B et C sous traitement (Tableau V).

La réponse majeure (RM) est définie comme la normalisation d'au moins un critère C. Elle est ensuite sous-catégorisée selon l'évolution du pourcentage de mastocytes médullaires clonaux, du taux de tryptase et l'évolutivité des organomégalies.

- La rémission complète est définie par la disparition des infiltrats mastocytaires clonaux, la normalisation du taux de tryptase sérique < 20 ng/mL et la résolution des organomégalies
- La rémission incomplète est définie par la diminution des infiltrats mastocytaires clonaux et/ou du taux de tryptase sérique et/ou d'une régression des organomégalies > 50%
- La réponse clinique pure est définie par l'absence d'amélioration du pourcentage d'infiltration mastocytaire, du taux de tryptase sérique et l'absence de diminution des organomégalies

La réponse partielle (RP) est définie comme une régression incomplète d'au moins un critère C. En fonction de la profondeur de la régression du critère, elle est sous-catégorisée en :

- Réponse majeure définie par la régression d'un des critères C de > 50%
- Réponse mineure définie par la régression d'un des critères C de < 50%

La maladie progressive (PD) est définie sur l'aggravation d'au moins un critère C, même en cas de réponse dissociée caractérisée par l'amélioration d'autres critères.

L'ensemble des études thérapeutiques actuellement disponibles dans les mastocytoses systémiques ont rapporté l'efficacité des traitements d'après l'évolution de ces critères.

Dans les suites, la Mayo Clinic a publié des critères de réponse révisés et basés sur l'évolutivité de 4 critères : la symptomatologie clinique, les organomégalies, la défaillance d'organe et l'importance de l'infiltration mastocytaire médullaire clonale.

En fonction de l'évolutivité sous traitement de l'un de ces critères, sont définies les réponses complète, majeure, partielle ou maladie stable (49).

Ces critères de réponses possédant des lacunes : difficulté d'évaluer l'évolution d'un syndrome ascitique, de qualifier des seuils pour la perte de poids, d'évaluer la dépendance transfusionnelle, etc. La durée de réponse minimale n'étant pas clairement définie et n'étant pas parfaitement adaptés à la pratique clinique, des précisions concernant les critères d'évaluation ont été rapportées en 2013 (50).

Réponse Majeure = Résolution complète d'au moins un critère C, sans progression des autres critères si présents
- Rémission complète : disparition des infiltrats mastocytaires au sein des organes atteints + normalisation du taux de tryptase sérique < 20 ng/mL + disparition des critères B d'organomégalie
- Rémission incomplète : diminution des infiltrats mastocytaires au sein des organes atteints et/ou diminution > 50% du taux de tryptase sérique et/ou régression des critères B d'organomégalie
- Réponse clinique pure : stabilité de l'infiltration mastocytaire au sein des organes atteints + stabilité du taux de tryptase sérique + stabilité des critères B d'organomégalie
Réponse Partielle = Amélioration d'au moins un critère C, sans progression des autres critères si présents
- Réponse partielle majeure : > 50% de régression
- Réponse partielle mineure : < 50% de régression
Maladie stable = Stabilité des critères C
Maladie progressive = Aggravation d'au moins un critère C

Tableau V :
Critères de réponse thérapeutique sur les critères B et C en 2007

VII. Critères et évaluation de la réponse thérapeutique en 2013

L'intention de cette entreprise est que ces nouveaux critères constituent les paramètres principaux d'évaluation de la réponse dans les essais cliniques afin d'en assurer une cohérence, une homogénéité et une reproductibilité (Tableau VI).

- La rémission complète (RC) est définie par la disparition des infiltrats mastocytaires clonaux (extra-cutanés), la normalisation du taux de tryptase sérique < 20 ng/mL, un taux de neutrophiles ≥ 1000 G/L, un taux d'hémoglobine ≥ 11 g/dL, un taux de plaquettes ≥ 100000 G/L et la résolution des critères B et C. Ces résultats devant être maintenus pendant au moins 12 semaines.
- La rémission partielle (RP) est définie par la diminution $\geq 50\%$ des infiltrats mastocytaires clonaux, la diminution $\geq 50\%$ du taux de tryptase sérique et la diminution $\geq 50\%$ d'au moins un critère B ou C. Ces résultats devant être maintenus pendant au moins 12 semaines.
- La réponse clinique (IC) est définie par l'amélioration d'au moins un critère de réponse thérapeutique pendant au moins 12 semaines. Sans que soient remplis les critères de RC et RP.
- La maladie stable (SD) est définie par l'absence de réponse au traitement pendant au moins 12 semaines.
- La progression de la maladie (PD) est définie par l'aggravation clinique d'au moins un critère B ou C, associée à l'aggravation d'au moins un critère biologique de réponse pendant au moins 8 semaines.

La perte de poids et l'évolutivité des lésions osseuses sont intentionnellement exclues des critères principaux d'évaluation thérapeutique aux regards de la difficulté à établir des critères quantifiables. Ces caractéristiques lésionnelles doivent être considérées comme critères descriptifs d'évaluation secondaire (par un pourcentage de changement ou un intervalle de confiance) dans les essais cliniques.

Concernant les SM-AHD, les critères de réponses de l'hémopathie non mastocytaire sont établis indépendamment dans les mesures du possible (par difficultés d'attribution des

lésions organiques à un composant spécifique de la maladie) et ils sont le plus souvent rapportés en critères d'évaluation secondaire dans les essais thérapeutiques.

Rémission Complète (RC) = remplissant les 4 critères suivants pendant au moins 12 semaines
- Disparition complète des infiltrats mastocytaires au sein des organes atteints (médullaire et extra-médullaires)
- Normalisation du taux de tryptase sérique < 20 ng/mL
- Correction des cytopénies : neutrophiles ≥ 1000 G/L et hémoglobine ≥ 11 g/dL et plaquettes ≥ 100000 G/L
- Résolution complète des critères B ou C
Rémission Partielle (RP) = remplissant les 3 critères suivants pendant au moins 12 semaines
- Diminution ≥ 50% des infiltrats mastocytaires au sein des organes atteints (médullaire et extra-médullaires)
- Diminution ≥ 50% du taux de tryptase sérique
- Résolution complète d'au moins un critère B ou C
Rémission Clinique (IC) = remplissant le critère suivant pendant au moins 12 semaines
- Résolution d'au moins une atteinte d'organe hématologique ou non hématologique, sans remplir les critères de RC ou RP
Maladie stable (SD) : ne répondant pas aux critères de RC, RP, IC ou maladie progressive
Maladie progressive (PD) =
Aggravation d'au moins une atteinte d'organe hématologique ou non hématologique pendant au moins 8 semaines (Critères précisés dans référence bibliographique 45)

Tableau VI :

Critères de réponse thérapeutique sur les critères B et C en 2013

VII.A Précision concernant le syndrome ascitique

Traduisant une hépatopathie sévère, il se développe le plus souvent en association avec d'autres signes d'hypertension portale.

Au sein des critères de réponse établis en 2007, la réponse majeure est définie comme l'absence d'ascite et la réponse partielle majeure comme la réduction > 50% du nombre de ponction évacuatrice.

Ces critères ne tenant pas compte du volume de l'épanchement, ni de la fréquence et durée des ponctions évacuatrices, ces critères sont précisés en 2013 :

- Ce syndrome est évaluable s'il est symptomatique et s'il nécessite une intervention médicamenteuse (diurétique) et/ou des ponctions évacuatrices dans les 6 semaines précédant l'introduction d'un traitement spécifique de l'hépatopathie (et à raison d'au moins deux ponctions d'ascite dans les 12 semaines précédant la mise en traitement)
- La réponse est évaluée sur la résolution de la symptomatologie et la nécessité de poursuivre la prise en charge diurétique ou les ponctions évacuatrices sur au moins 12 semaines

En parallèle, il est défini que ces critères d'évaluation et de réponse soient également appliqués aux épanchements pleuraux.

Les autres causes de sérites devant naturellement être exclues (nature infectieuse, sur insuffisance cardiaque, d'origine médicamenteuse notamment secondairement aux ITK)

VII.B Précision concernant l'hypoalbuminémie

Il s'agit d'un facteur pronostique défavorable sur la survie globale pouvant entrer dans le cadre d'un syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire ou d'un syndrome de malabsorption.

Les critères de 2007 ne tenant pas compte du taux d'albumine à l'état de base, ni de l'évolution des chiffres absolus sous traitements. Il est proposé dans les critères de 2013, d'évaluer la réponse thérapeutique si et seulement si l'hypoalbuminémie basale avant traitement est au moins de grade II soit < 30 g/L et si et seulement si la réponse sous traitement est maintenue sur au moins 12 semaines.

VII.C Précision concernant la dysfonction hépatique

La principale problématique soulevée par cette atteinte d'organe est l'imputabilité de la mastocytose systémique. Notamment dans les formes associées aux hémopathies non mastocytaires (SM-AHD) où l'hémopathie clonale accompagnant la prolifération mastocytaire peut entraîner une hépatopathie le plus souvent secondairement à un processus d'hématopoïèse extramédullaire.

La ponction biopsie hépatique est, en ce sens, un examen histologique nécessaire afin de préciser la nature de l'atteinte hépatique.

Les critères de 2007 ne tiennent pas compte du taux de cytolysé hépatique et d'hyperbilirubinémie à l'état de base, ni de l'évolution des chiffres absolus sous traitements. Il est proposé dans les critères de 2013, d'évaluer la réponse thérapeutique si et seulement si la cytolysé hépatique et l'hyperbilirubinémie avant traitement sont au moins de grade II selon les critères de terminologie commune et si et seulement si la réponse sous traitement est maintenue sur au moins 12 semaines.

Pour que ces anomalies biologiques représentatives de la fonction hépatique soient évaluables, elles doivent être nécessairement associées à un syndrome ascitique avec ou sans autres signes d'hypertension portale et/ou à une infiltration hépatique par les mastocytes clonaux responsables d'une hépatomégalie.

VII.D Précision concernant la splénomégalie

Selon les critères de 2013, pour que la splénomégalie soit évaluable en critère de réponse thérapeutique, cela nécessite qu'elle soit symptomatique (pesanteur abdominale, satiété précoce, etc) et/ou que le débord splénique soit > 5 cm sous le rebord costal. L'évaluation scannographique est fortement encouragée afin de définir le volume de l'organomégalie.

VII.E Précision concernant l'anémie

Selon les critères 2007, pour que l'anémie soit évaluable en critère de réponse thérapeutique, cela nécessite un taux d'hémoglobine < 10 g/dL.

La réponse majeure est définie sur l'obtention d'un taux > 10 g/dL sans augmentation absolue > 1 g/dL.

La réponse partielle majeure est définie par un gain $> 50\%$ du différentiel entre le taux d'hémoglobine avant traitement et le taux d'hémoglobine cible de 10 g/dL, dont la valeur absolue doit être > 1 g/dL.

Afin de corriger ces critères de réponse résultant de possibles améliorations sans pertinence clinique, il est proposé dans les critères de 2013, d'évaluer la réponse thérapeutique si et seulement si l'anémie avant traitement est au moins de grade II selon les critères de terminologie commune, sans être attribuable à une cause autre que l'atteinte médullaire secondaire à l'infiltration mastocytaire. La réponse étant définie par une augmentation ≥ 2 g/dL pendant au moins 12 semaines.

La dépendance transfusionnelle n'étant pas définie au sein des critères de 2007, elle est introduite et définie en 2013 par la nécessité d'un support transfusionnel (indiqué pour un taux d'hémoglobine $\leq 8,5$ g/dL) à hauteur d'au moins 6 concentrés globulaires dans les 12 semaines précédant l'initiation du traitement de l'hémopathie.

La réponse thérapeutique étant définie par un taux d'hémoglobine $> 8,5$ g/dL et une indépendance transfusionnelle pendant au moins 12 semaines après le début du traitement.

VII.F Précision concernant la thrombopénie

Selon les critères 2007, pour que la thrombopénie soit évaluable en critère de réponse thérapeutique, cela nécessite un taux < 100000 G/L.

Selon les critères 2013, pour que la thrombopénie soit évaluable en critère de réponse thérapeutique, cela nécessite un taux < 75000 G/L. La réponse thérapeutique étant définie par une augmentation du taux de plaquettes d'au moins 100% avec une augmentation de la valeur absolue d'au moins 50000 G/L.

La dépendance transfusionnelle n'étant pas définie au sein des critères de 2007, elle est introduite et définie en 2013 par la nécessité d'un support transfusionnel (indiqué pour une thrombocytopenie < 20000 G/L) à hauteur d'au moins 6 concentrés plaquettaires dans les 12 semaines précédant l'initiation du traitement de l'hémopathie.

La réponse thérapeutique étant définie par un taux plaquettaire > 20000 G/L et une indépendance transfusionnelle pendant au moins 12 semaines après le début du traitement.

VII.G Précision concernant la neutropénie

Selon les critères 2007, pour que la neutropénie soit évaluable en critère de réponse thérapeutique, cela nécessite un taux < 1000 G/L (Grade III). La réponse thérapeutique étant définie par une augmentation absolue du chiffre de neutrophiles d'au moins 0,1 G/L.

Selon les critères 2013, pour que la neutropénie soit évaluable en critère de réponse thérapeutique, cela nécessite un taux < 1000 G/L. La réponse thérapeutique étant définie par une augmentation du taux de neutrophiles d'au moins 100% avec une augmentation de la valeur absolue d'au moins 0,5 G/L (afin de gommer la possible fluctuation des valeurs de laboratoire).

VIII. Traitements des mastocytoses systémiques

Les mastocytoses systémiques étant des hémopathies hétérogènes présentant une grande variabilité symptomatologique, la prise en charge thérapeutique est basée sur la symptomatologie fonctionnelle, l'agressivité et le pronostic de l'hémopathie.

Hormis l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCH), il n'existe pas de traitement curatif des mastocytoses systémiques, ce pourquoi l'objectif princeps de la prise en charge thérapeutique est le contrôle de la symptomatologie.

La rareté de la maladie explique la quasi absence d'essai clinique randomisé comparatif et l'utilisation en monothérapie des différentes molécules à disposition relève de recommandations d'experts basées sur l'amélioration de la survie dans des études de cohortes.

Pour les formes systémiques de type ASM et MCL, présentant le plus souvent des critères C, les traitements cytoréducteurs sont nécessaires.

VIII.A Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCH)

Seule option thérapeutique potentiellement curative dans les formes de mastocytoses systémiques avancées, son bénéfice fut récemment rapporté dans une étude multicentrique (51) : Sur 57 patients (38 SM-AHD, 12 MCL et 7 ASM) ayant un âge médian de 46 ans et recevant le plus souvent une greffe géno-identique au conditionnement myéloablatif, une réponse globale a été obtenue dans 70% des cas dont 28% de RC. La survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) à 3 ans étaient respectivement de 57 et 51%. Des maladies aiguë et chronique du greffon contre l'hôte (GVHD) de grade III-IV sont survenues respectivement dans 40 et 23% des cas. La mortalité liée au traitement (TRM) à 1 an était de 20%.

Cette option thérapeutique doit être envisagée chez les patients jeunes, en bon état général, disposant d'un donneur apparenté et atteints de mastocytoses systémiques avancées résistantes aux traitements cytoréducteurs.

VIII.B Traitements symptomatiques

Ayant pour objectif de limiter la symptomatologie induite par le syndrome d'activation mastocytaire, ils reposent sur l'inhibition des produits de la dégranulation : antagonistes des récepteurs à l'histamine (anti-H1 et H2), cromoglycate de sodium, glucocorticoïdes, antileucotriènes et biphosphonates (52).

Les glucocorticoïdes administrés par voie systémique ont prouvé leur efficacité pour le contrôle des réactions anaphylactiques, du syndrome de malabsorption et la résorption du syndrome ascitique (53).

En cas de réactions anaphylactiques graves grade III-IV, les patients doivent pouvoir disposer d'auto-injecteurs d'adrénaline par voie intra-musculaire (Anapen[®]).

Les biphosphonates sont recommandés dès lors qu'il existe une ostéopénie sévère ou une ostéoporose évidente, mais également en mesure prophylactique en cas d'utilisation conjointe de glucocorticoïdes (54).

VIII.C Interféron- α (IFN- α)

Depuis 1992 et avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase, il est considéré comme un traitement de première ligne pour les formes ASM. Il apporte un bénéfice thérapeutique sur les atteintes cutanées, les cytopénies, l'ostéoporose et la réduction des organomégalies et du syndrome ascitique (55).

Cependant, les réponses obtenues avec ce traitement sont faibles (20-30% de réponses majeures et 50% de réponses globales selon les critères de 2007), les doses (entre 3,5 et 30 MUI/semaine selon les études) et les durées optimales du traitement ne sont pas bien précisées. Le délai afin d'obtenir une réponse peut être au-delà d'un an de traitement et des réponses retardées ont été rapportées. En ce sens, le traitement est généralement poursuivi tant qu'une réponse thérapeutique est observée et qu'il n'existe pas d'effet indésirable (56). De plus, les effets indésirables induits par l'IFN- α ne sont pas rares (50% des cas) : syndrome pseudo-grippal, cytopénies, hypothyroïdie, syndrome dépressif, etc. (52).

Rapporté dans une étude de la Mayo Clinic, ce traitement a été mené sur 47 patients présentant des formes systémiques de mastocytoses. Sur 40 patients évaluable, la réponse globale obtenue était de 53% (à raison de 60% pour les ISM et ASM et 45% pour les SM-AHD) pour une durée médiane de 12 mois (57). Ce traitement est suspensif et tous les patients présenteront une rechute dans un délai très court après l'arrêt du traitement (effet cytostatique).

VIII.D Cladribine (2-CdA)

Analogue des purines ayant une activité thérapeutique dans tous les sous-types de mastocytoses systémiques, y compris au sein des MCL. Particulièrement indiquée pour une réduction rapide de la masse tumorale mastocytaire et en cas de symptomatologie réfractaire ou intolérance à l'IFN- α .

Rapporté dans une étude de la Mayo Clinic, ce traitement a été mené sur 26 patients présentant des formes systémiques de mastocytoses, à la dose conventionnelle de 5 mg/m²/jour pendant 5 jours pour une médiane de 3 cycles (cycles de 4 à 12 semaines). La réponse globale obtenue était de 55% (à raison de 56% pour les ISM, 50% pour les ASM et 55% pour les SM-AHD) pour une durée médiane de 11 mois (57).

Dans une étude française récente, 68 patients présentant une mastocytose systémique ont été traités par 2-CdA. Disposant d'un suivi > 10 ans, une réponse globale à hauteur de 92% est retrouvée en cas d'ISM (dont 56% de réponse majeure) et 50% en cas de mastocytoses systémiques avancées (dont 37,5 % de réponse majeure). La durée de réponse médiane est de 3,71 ans pour les ISM et 2,47 ans pour les formes avancées (58).

Les toxicités fréquentes imputées au traitement sont l'aggravation des cytopénies et les infections opportunistes favorisées par la lymphopénie.

VIII.E Hydroxyurée (HU)

Rapporté dans une étude de la Mayo Clinic sur des formes SM-AHD, ce traitement permet un contrôle de l'hémopathie non mastocytaire sur une durée médiane de 31,5 mois, mais n'est d'aucune action sélective sur la composante tumorale mastocytaire (57, 59).

VIII.F Imatinib mesylate (IM)

Approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) à la dose de 400 mg/J dans les formes ASM sans mutation KIT D816V ou ayant un statut mutationnel c-KIT inconnu. Il s'agit d'un inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase tels que KIT WT, BCR-ABL ou PDGFR. Il est néanmoins parfaitement inefficace dans les formes mutées KIT D816V, car cette mutation favorise une modification stérique du récepteur empêchant l'IM de se lier au site de liaison à l'ATP.

Rapporté dans une étude de la Mayo Clinic sur des formes ISM et ASM, ce traitement offre 33% de réponse globale en l'absence de mutation KIT D816V, avec une durée médiane de réponse de 19,6 mois (57, 60).

Les principaux effets secondaires rapportés avec ce traitement sont les syndromes diarrhéiques, la rétention hydro-sodée et les pneumopathies interstitielles toxiques.

VIII.G Masitinib

Autre inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase tels que KIT ou PDGFR, il est pour la première fois enregistré dans le traitement des néoplasies mastocytaires canines (61). Etant également inefficace dans les formes mutées KIT D816V, il possède néanmoins une activité inhibitrice de KIT supérieure à celle de l'IM (62).

Rapporté dans une étude française de phase III sur des formes de mastocytoses systémiques non avancées, ce traitement offre un taux de réponse cumulée significativement plus important par rapport au placebo (18,7 vs 7,4%) et peu d'effet secondaire (63).

VIII.H Midostaurin (PKC412, N-benzoylstaurosporine)

Inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase multi-cible, ce traitement est approuvé par la FDA depuis avril 2017 dans le cadre de la prise en charge des mastocytoses systémiques avancées. Son utilisation est communément admise en première ligne de traitement, notamment pour les formes leucémiques, et en seconde ligne, après progression sous IFN- α , 2-CdA ou tout autre traitement cytoréducteur.

Dans le cadre d'une étude internationale de phase II, 116 patients présentant une mastocytose systémique avancée ont été traité par PKC412 à la dose conventionnelle de 200 mg/jour per os administrée par cycles de 28 jours.

La réponse globale rapportée est de 60% dont 45% de réponse majeure et 15% de réponse partielle. 75% des ASM ont répondu, 58% pour les formes SM-AHD et 50% pour les formes leucémiques. Après un suivi médian de 26 mois, la durée médiane de réponse est de 12,7 mois pour les formes SM-AHD et n'est pas atteintes pour les ASM et MCL.

Les réponses sont indépendantes du statut mutationnel de KIT.

La survie sans progression (PFS) est évaluée à 28,7 mois pour les ASM, 11 mois pour les SM-AHD et 11,3 mois pour les MCL.

Concernant la population d'étude en intention de traiter, 72% des patients ont interrompu le traitement, 33% par progression de l'hémopathie et 22% par effets secondaires (pour les grades III/IV, les plus fréquents étant les nausées, vomissements, diarrhées et asthénie) (64). Récemment, selon des données obtenues au décours d'un suivi médian > 10 ans pour 26 patients de la cohorte américaine, le taux de réponse globale après 12 cycles de traitement était de 69% (dont 50% de réponse majeure et 19% de réponse partielle).

La survie globale médiane est évaluée à 40 mois sur l'ensemble de la cohorte et à 18,5 mois pour les formes MCL. Les toxicités de grade III/IV les plus fréquentes étant l'hyperlipasémie asymptomatique (15%) et l'anémie (12%), sans toxicité inattendue apparue au cours du suivi.

Ces résultats confirment l'efficacité durable et la sécurité de cette molécule dans les formes avancées de mastocytoses (65).

VIII.I Avapritinib (BLU-285)

Inhibiteur hautement sélectif des récepteurs à activité tyrosine kinase KIT et PDGFR, ce traitement a fait l'objet d'une étude récente multicentrique de phase I, incluant 52 patients présentant une mastocytose systémique avancée. A la dose établie de 300 mg/jour per os administrée par cycles de 28 jours, 23 patients étaient évaluable sur la réponse thérapeutique : la réponse globale rapportée est de 83% dont 17% de réponse complète. 87% des ASM ont répondu, 70% pour les formes SM-AHD et 100% pour les formes leucémiques. Des toxicités de grade III/IV ont été rapportées chez 54% des patients : les plus fréquentes étant les cytopénies, l'asthénie et les vomissements (66). Aux regards de ces résultats, des études de phases II sont en cours.

IX. Objectif

Aux regards des résultats de l'étude internationale et de l'étude française, l'objectif de ce projet est d'évaluer, à partir des données de la cohorte nationale, l'innocuité et l'efficacité à long terme de la Midostaurin dans une large cohorte de patients présentant une mastocytose systémique avancée.

Matériels et Méthodes

I. Conception du projet

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, réalisée sur les cas rapportés de mastocytoses systémiques avancées enregistrés dans la base de données nationale du Centre de Référence des Mastocytoses (CEREMAST-Hôpital Necker-Enfants Malades). Les cas ont été répertoriés en utilisant le logiciel Voozano (Epiconcept).

II. Eligibilité des patients

Les critères d'éligibilité recommandés pour cette étude sont : Des patients âgés de plus de 18 ans, enregistrés dans la base du CEREMAST et présentant une mastocytose systémique avancée traitée par Midostaurin.

Les caractéristiques de l'hémopathie mastocytaire, les caractéristiques cliniques et les données biologiques ont été recueillies au diagnostic, après les 3 premiers mois de traitement puis tous les 3 mois.

Les caractéristiques cliniques incluaient les symptômes liés à l'activation mastocytaire, les critères B et les critères C (décrits précédemment).

Les caractéristiques biologiques comprenaient le taux sérique de tryptase, les données de la numération formule sanguine, le bilan hépatique, l'albuminémie, la calcémie, le taux de vitamine D, le ionogramme sanguin, la créatininémie, les données cytologiques et phénotypiques du myélogramme, les données histologiques de la biopsie ostéo-médullaire et des prélèvements extra-médullaires et les données moléculaires du séquençage génétique sur moelle (c-KIT, ASXL1, RUNX1, SRFS2, JAK2, TET2, NRAS).

Les traitements symptomatiques et les traitements cytoréducteurs ayant précédé l'introduction de Midostaurin ont également été recueillis (inhibiteurs de l'histamine H1 et H2, inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), antiémétiques, anti-diarrhéiques, anti-spasmodiques, Xolair[®], Montélukast[®], psychotropes, biphosphonates, vitamine D, corticoïdes, cromoglycate, cladribine, imatinib, dasatinib, masitinib et IFN- α).

III. Traitement, critères d'évaluation et de réponse

La Midostaurin à raison de 100 mg deux fois par jour, est administrée par voie orale pendant les repas sous forme de cycle continu de 28 jours.

Les critères d'évaluation et de réponse recueillis sont la réponse globale, sous-catégorisée selon les critères révisés de Valent en 2013 (Tableau VI) et confirmée pendant au minimum 8 semaines. Les réponses ont été évaluées et recueillies tous les 3 cycles de traitement. La durée de la réponse a été calculée à partir de la date de la première évaluation (à 3 mois du début du traitement en cas de réponse) jusqu'à la survenue d'un évènement (date des dernières nouvelles, rechute, décision de changement de traitement, décès).

La survie globale (OS) et la survie sans évènement (EFS) ont été analysées. La mortalité et les causes de décès ont été recueillies.

Les toxicités induites par la Midostaurin ont été évaluées selon les critères communs de toxicité de l'Institut National du Cancer. Les diminutions de dose et arrêts de traitement ont été recueillis.

IV. Analyses statistiques

Les analyses statistiques sont effectuées à l'aide des logiciels Excel v.15.26 (Microsoft) et SAS v.9.4 (SAS Institute).

Les variables quantitatives suivant une distribution paramétrique ont été comparées en utilisant un test *T* de Student.

Les variables quantitatives suivant une distribution non paramétrique ont été comparées en utilisant un test *U* de Mann-Whitney.

Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant un test de χ^2 (ou un test exact de Fisher lorsque les conditions de validité n'étaient pas vérifiées).

Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier et les analyses de survie ont été effectuées par un test de Log-Rank.

La survie sans évènement (EFS) a été calculée en mois sur la base du premier jour de traitement par Midostaurin et la survenue d'un évènement (décès, rechute, décision de

changement de traitement pour une maladie progressive et réfractaire à la Midostaurin, décision de changement de traitement pour la survenue d'une toxicité grave à la Midostaurin) ou la date des dernières nouvelles.

La survie globale (OS) a été calculée en mois sur la base du premier jour de traitement et la date du décès ou des dernières nouvelles.

La date de point pour les patients toujours vivants et dont le suivi est actif est le 30/04/2019.

Un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

Résultats

I. Caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques

I.A Caractéristiques épidémiologiques

Entre mars 2001 et décembre 2018, 108 patients adultes traités par au moins 3 cycles de Midostaurin pour la prise en charge d'une mastocytose systémique avancée ont été enregistrés au Centre de Référence des Mastocytoses (CEREMAST).

En provenance de divers centres hospitalo-universitaires, les patients ont été classés dans les catégories suivantes :

ASM (n=53, 49%), ASM-AHD (n=48, 45%) et MCL (n=7, 6%).

Parmi les ASM-AHD, 3 étaient des ASM associées à une leucémie aiguë myéloïde (ASM-LAM, 6%), 19 étaient des ASM associées à une leucémie myélo-monocytaire chronique (ASM-LMMC, 40%), 13 étaient des ASM associées à un syndrome myélodysplasique sans excès de blastes (ASM-SMD, 27%), 4 étaient des ASM associées à un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes (ASM-AREB, 8%), 7 étaient des ASM associées à un syndrome myéloprolifératif (ASM-SMP, 15%), 1 était une ASM associée à un myélome multiple (ASM-MM, 2%) et 1 était une ASM associée à un lymphome non hodgkinien (ASM-LNH, 2%).

Sur les 108 patients, nous avons pu recueillir les données nécessaires à cette étude, pour une évaluation de la réponse thérapeutique, de l'efficacité et de l'innocuité du traitement chez 46 patients.

L'âge médian des patients dans la population d'étude était de 66 ans (intervalle de 36 à 84 ans), 72% étaient des hommes et 83% des patients présentaient un indice de performance selon l'OMS < 2.

En provenance de divers centres hospitalo-universitaire, les patients ont été classés dans les catégories histologiques suivantes :

ASM (n=17, 37%), ASM-AHD (n=25, 54%) et MCL (n=4, 9%).

Parmi les ASM-AHD, une était une ASM associées à une leucémie aiguë myéloïde (ASM-LAM, 4%), 12 étaient des ASM associées à une leucémie myélo-monocytaire chronique (ASM-

LMMC, 48%), 7 étaient des ASM associées à un syndrome myélodysplasique sans excès de blastes (ASM-SMD, 28%), 3 étaient des ASM associées à un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes (ASM-AREB, 12%), une était une ASM associées à un syndrome myéloprolifératif (ASM-SMP, 4%) et une était une ASM associée à un myélome multiple (ASM-MM, 4%).

Pour 17% (n = 8) des patients, le traitement par Midostaurin n'était pas une première ligne thérapeutique : 3 patients ont reçu antérieurement de la Cladribine, 4 patients ont reçu de l'IFN- α et 2 patients ont reçu de l'Imatinib.

Le tableau VII résume les caractéristiques épidémiologiques des patients.

Caractéristiques générales	Population Totale (n = 108)	Population Etudiée (n = 46)
Age - années		
- Médiane	66	66
- Ecart	36-84	36-84
Genre - nombre (%)		
- Homme	74 (69)	33 (72)
- Femme	34 (31)	13 (28)
Performans Status (OMS) - nombre (%)		
- 0-1	89 (82)	38 (83)
- ≥ 2	19 (18)	8 (17)
Type histologique de Mastocytose avancée - nombre (%)		
- ASM	53 (49)	17 (37)
- ASM-AHD	48 (45)	25 (54)
- MCL	7 (6)	4 (9)
Nombre de traitement avant PKC412 - nombre (%)		
- 0	82 (76)	38 (83)
- 1	18 (17)	7 (15)
- ≥ 2	8 (7)	1 (2)
Type de thérapie avant PKC412 - nombre (%)		
- 2-CdA	9 (35)	3 (37)
- IFN- α	16 (62)	4 (50)
- Masitinib	5 (19)	0 (0)
- Imatinib	6 (23)	2 (25)
- Autres	0 (0)	0 (0)
Temps entre le diagnostic et l'introduction de PKC412 – Jours Médiants (Ecart)	101 (8-2471)	107 (10-1972)

Tableau VII :
Caractéristiques générales des patients

I.B Caractéristiques clinico-biologiques

Concernant la présentation au diagnostic, la symptomatologie étudiée est rapportée telle que précisée dans l'Introduction.

Avant l'introduction de la Midostaurin, 52% des patients présentaient une atteinte cutanée de la mastocytose, 43% présentaient une symptomatologie vasomotrice (caractérisée par la présence de flushs, d'épisode de pâleurs, de malaise ou de choc anaphylactoïdes), 85% présentaient une symptomatologie digestive et 63% présentaient une symptomatologie neuropsychologique.

Le pourcentage médian de l'infiltration mastocytaire en BOM était de 37.5% (intervalle de 7 à 93%).

Le taux médian de tryptase sérique était à 200 ng/mL (intervalle de 47 à 1700 ng/mL).

6% des patients ne présentaient pas de critères B, 35% des patients présentaient un seul critère B, autant présentaient 2 critères B et 24% présentaient tous les critères B.

35% des patients présentaient un seul critère C, autant présentaient 2 critères et 30% présentaient au moins 3 critères C.

Le tableau VIII résume les caractéristiques clinico-biologiques des patients.

Caractéristiques clinico-biologiques	Population Totale (n = 108)	Population Etudiée (n = 46)
- Symptomatologie cutanée - nombre (%)	63 (58)	24 (52)
- Symptomatologie vasomotrice - nombre (%)	41 (38)	20 (43)
- Symptomatologie digestive - nombre (%)	91 (84)	39 (85)
- Symptomatologie neuropsychologique - nombre (%)	68 (63)	29 (63)
Infiltration mastocytaire médullaire (BOM) -%		
-Médiane	NC	37.5
-Ecart	NC	7-93
Taux de Tryptase sérique - ng/mL		
-Médiane	199	200
-Ecart	26-1700	47-1700
Nombre de Critères B par patient - nombre (%)		
- 0	NC	3 (6)
- 1	NC	16 (35)
- 2	NC	16 (35)
- 3	NC	11 (24)
Nombre de critères C par patient - nombre (%)		
- 1	49 (45)	16 (35)
- 2	31 (29)	16 (35)
- ≥ 3	28 (26)	14 (30)

Tableau VIII :

Caractéristiques clinico-biologiques des patients

NC = données non connues

I.C Caractéristiques mutationnelles

Sur les 46 patients étudiés, les données du profil mutationnel, notamment la recherche de mutations du récepteur c-KIT, étaient disponibles chez 34 patients (74%). Dans ce contexte, 100% des patients présentaient une mutation KIT D816V, retrouvée sur prélèvement médullaire et/ou extra-médullaire.

Aucune autre mutation de KIT n'a été retrouvée et les autres mutations, connues pour impacter le pronostic dans les mastocytoses systémiques, les plus fréquemment objectivées étaient les atteintes de TET2 (12%), SRSF2 (9%) et ASXL1 (3%).

Aucun patient ne présentait un doublet ou triplet mutationnel SRSF2/ASXL1/RUNX1 (SAR)

Le tableau IX résume les caractéristiques mutationnelles de la population étudiée.

	Population Etudiée (n = 46)
Données non disponibles - nombre (%)	12 (26)
Mutation KIT D816V - nombre (%)	34 (100)
Mutation TET2 - nombre (%)	4 (12)
Mutation SRSF2 - nombre (%)	3 (9)
Mutation ASXL1 - nombre (%)	1 (3)
Mutation RUNX1 -nombre (%)	0 (0)
Mutations SRSF2/ASXL1/RUNX1 (SAR) nombre (%)	0 (0)
Mutation JAK2 - nombre (%)	0 (0)
Mutation NRAS - nombre (%)	0 (0)

Tableau IX :
Caractéristiques mutationnelles des patients

II. Caractéristiques de la réponse thérapeutique

II.A Réponses globales

La réponse globale obtenue était de 80% (37 patients sur 46), dont 18 patients (39%) avec une RP et 19 patients (41%) avec une IC.

4 patients (9%) présentaient une maladie stable et 5 patients (11%) présentaient une maladie progressive.

La durée médiane de traitement dans la population globale étudiée était de 15.6 mois, 23 mois dans la population ASM, 15 mois dans la population ASM-AHD et 7 mois dans la population MCL.

La durée médiane de réponse dans la population globale étudiée était de 17.6 mois, 21.5 mois dans la population ASM, 15.4 mois dans la population ASM-AHD et 30,5 mois dans la population MCL.

Considérant les sous-types histologiques :

- 16 patients sur 17 présentant une ASM (94%) ont répondu, dont 7 patients (41%) avec une RP et 9 patients (53%) avec une IC. Un patient (6%) présentait une maladie progressive, aucun n'était en maladie stable.
- 19 patients sur 25 présentant une ASM-AHD (76%) ont répondu, dont 10 patients (40%) avec une RP et 9 patients (36%) avec une IC. 2 patients (8%) présentaient une maladie progressive et 4 patients (16%) présentaient une maladie stable.
- 2 patients sur 4 présentant une MCL (50%) ont répondu, dont un patient (25%) avec une RP et un patient (25%) avec une IC. 2 patients (50%) présentaient une maladie progressive.

9 patients (20%) ont présenté une rechute de la maladie, 3 (18%) dans la population ASM et 6 (24%) dans la population ASM-AHD, avec des délais de rechute entre 3 et 38 mois (médiane à 23 mois).

Au sein de la population ASM-AHD, 6 patients sur 25 (24%) ont présenté une acutisation de l'hémopathie non mastocytaire.

Le tableau X et la figure IV résument ces données générales concernant la réponse thérapeutique.

	Population Totale Étudiée (n = 46)	ASM (n = 17)	ASM-AHD (n = 25)	MCL (n = 4)
Nombre de réponses (%)	37 (80)	16 (94)	19 (76)	2 (50)
Profondeur de la réponse - nombre (%)				
- Rémission complète (RC)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- Rémission partielle (RP)	18 (39)	7 (41)	10 (40)	1 (25)
- Rémission clinique (IC)	19 (41)	9 (53)	9 (36)	1 (25)
- Maladie stable (SD)	4 (9)	0 (0)	4 (16)	0 (0)
- Maladie progressive (PD)	5 (11)	1 (6)	2 (8)	2 (50)
Durée du traitement - mois				
- Médiane	15.6	23	15	7
- Ecart	3-109	3-109	4-39	3-58
Durée de la réponse - mois				
- Médiane	17.6	21.5	15.4	30.5
- Ecart	1-106	4-106	1-36	6-55
Rechute - nombre (%)	9 (20)	3 (18)	6 (24)	0 (0)
Transformation - nombre (%)	6 (13)	0 (0)	6 (24)	0 (0)

Tableau X :
Réponse globale à la Midostaurin

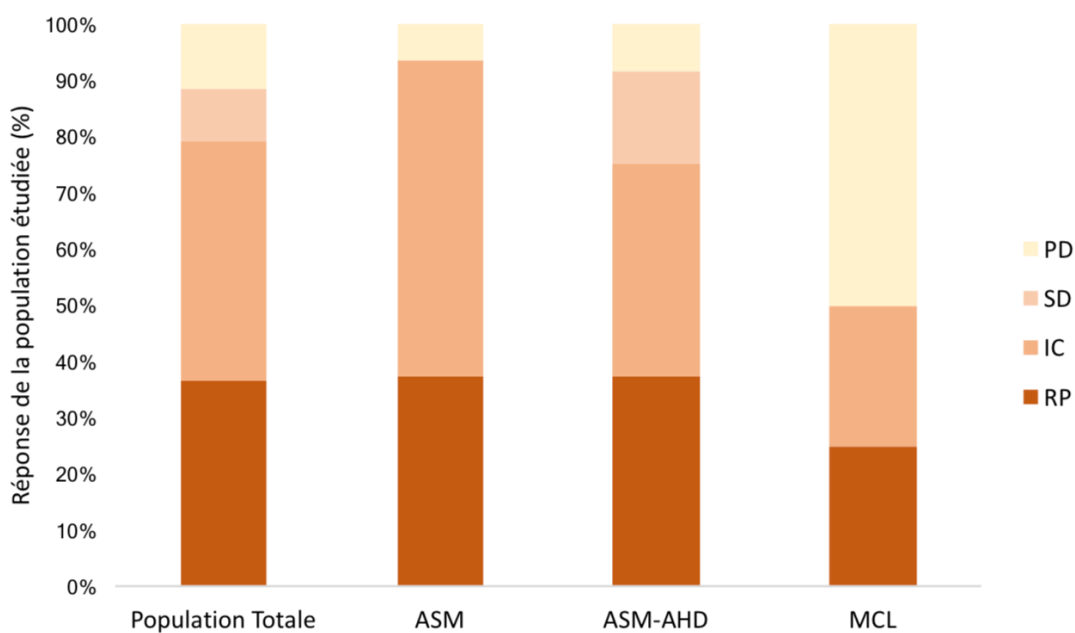


Figure IV :
Réponse globale à la Midostaurin

II.B Réponses clinico-biologiques et sur les critères B et C

La Midostaurin a permis une amélioration franche de la symptomatologie clinique et de bons nombres de critères B et C.

Une réponse significative sur l'atteinte cutanée a été constatée chez 16 patients sur 24 (66,7%), sur la symptomatologie vasomotrice chez 11 patients sur 20 (55%), sur l'atteinte digestive chez 16 patients sur 39 (41%), sur les organomégalies chez 17 patients sur 38 (45%) et sur la perte de poids chez 12 patients sur 34 (35%).

Néanmoins, il n'existe pas d'amélioration notable de la symptomatologie neuropsychologique, des signes d'hypertension portale et des atteintes osseuses.

Une amélioration des critères hématologiques a été constatée significativement sur l'anémie chez 11 patients sur 26 (42%) et non significativement sur la thrombopénie et la neutropénie.

Au total, une régression des signes B a été obtenue chez 20 patients sur 43 (46,5%). De même, une réponse sur les critères C a été constatée chez 27 patients sur 46 (59%).

Sur les 46 patients évaluable, la Midostaurin a permis une réduction significative de l'infiltration médullaire mastocytaire constatée à la biopsie ostéo-médullaire : Sur les 32 patients présentant une infiltration médullaire < 50%, 12 (37,5%) ont présenté une réduction > 50% après au moins 3 cycles de traitement. Sur les 14 patients présentant une infiltration médullaire > 50%, 6 (43%) ont présenté une réduction > 50% après au moins 3 cycles de traitement.

Indépendamment du statut de la réponse, la majorité des patients a présenté une diminution du taux de tryptase sérique, avec 18 patients sur 46 (39%) ayant présenté une réduction > 50% par rapport aux taux sériques avant traitement. Sans observer de réponse significative, on retrouve une tendance à la réduction du taux médian de tryptase sérique sous traitement ($p = 0,09$).

Ces données de réponse sur les critères B et C sont rapportées dans le tableau XI.

	Patients avant traitement – nombre (%)	Patients après traitement – nombre (%)	<i>p</i>
Caractéristiques cliniques			
- Atteintes cutanées - nombre (%)	24 (52)	8 (17)	< 0,001
- Atteintes vasomotrices - nombre (%)	20 (43)	9 (20)	0,02
- Atteintes digestives - nombre (%)	39 (85)	23 (50)	< 0,001
- Atteintes neuropsychologiques - nombre (%)	29 (63)	21 (46)	0,14
- Organomégalies - nombre (%)	38 (83)	21 (46)	< 0,001
- Perte de poids - nombre (%)	34 (74)	22 (48)	0,02
- Signes d'hypertension portale - nombre (%)	17 (37)	12 (26)	0,37
- Atteintes osseuses - nombre (%)	28 (61)	18 (39)	0,06
Caractéristiques biologiques			
- Anémie - nombre (%)	26 (56)	15 (33)	0,03
- Thrombopénie - nombre (%)	16 (35)	10 (22)	0,25
- Neutropénie - nombre (%)	6 (13)	4 (9)	0,74
- Atteintes hépatiques - nombre (%)	14 (30)	11 (24)	0,64
- Taux médian de tryptase sérique (ng/mL)	200	105	0,09
- % médian d'infiltration mastocytaire médullaire en BOM	37.5	21	0,03
Nombre de Critères B par patient - nombre (%)	43 (93)	23 (50)	< 0,001
Nombre de critères C par patient - nombre (%)	46 (100)	19 (41)	< 0,001

Tableau XI:
Réponses clinico-biologiques et critères B et C à la Midostaurin

II.C Survie globale et survie sans évènement

La durée médiane de suivi après traitement était de 2,4 ans (écarts de 0,3 à 9,7 ans, IC95% : 0,4-9).

Au moment de la date de point, l'OS médiane était de 28,3 mois (IC95% : 4,9-108) sur l'ensemble de la population étudiée (Figure V).

L'OS médiane, par sous-types histologiques, était de 31,8 mois (IC95% : 6,9-111,1) pour les 17 patients présentant une ASM, de 28 mois (IC95% : 4,3-84,9) pour les 25 patients présentant une ASM-AHD et de 12,6 mois (IC95% : 5,9-62,7) pour les 4 patients présentant une MCL (Figure VI).

L'analyse post-hoc ne retrouve aucune différence statistiquement significative entre les sous-groupes ($p = 0,61$).

L'OS médiane était de 31,8 mois pour les patients répondant à la Midostaurin et de 6,9 mois pour les patients ne répondant pas au traitement ($p < 0,001$).

Concernant l'ensemble de la population, l'EFS médiane était de 18 mois (IC95% : 3,6-48,3), sans différence significative entre les sous-types histologiques ($p = 0,52$) (Figure VII et VIII).

Au cours du suivi, 24 décès (52%) ont été constatés, dont 14 en lien avec l'évolutivité de l'hémopathie : 8 secondairement à l'acutisation et la progression de la composante non mastocytaire (LAM), 1 secondairement à la progression de la composante non mastocytaire (MM) et 5 secondairement à l'acutisation et/ou la progression de la composante mastocytaire (MCL).

Dans les 10 autres cas : 4 décès étaient secondaires aux complications d'un accident cardiovasculaire, 2 décès étaient d'origine traumatologique et 4 décès étaient sans cause rapportée.

Toutes les causes de décès ont été considérées comme non liées au traitement.

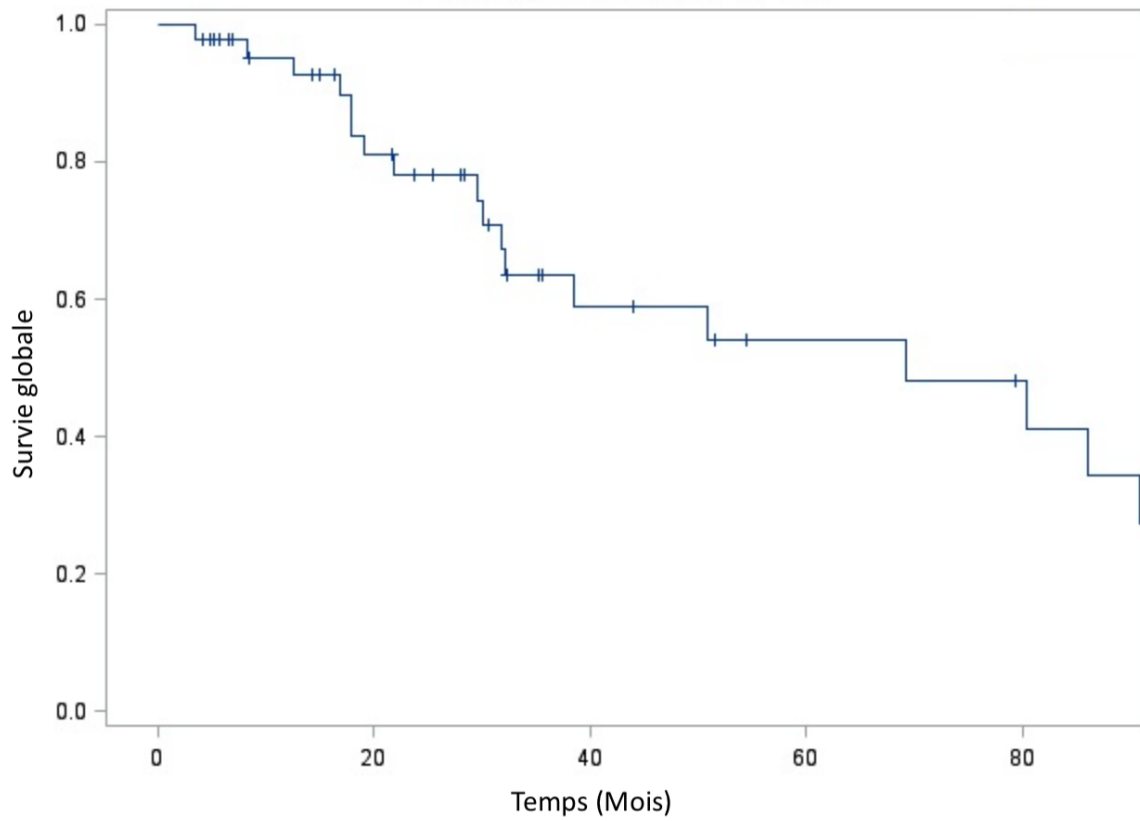


Figure V :
Survie globale de la population étudiée

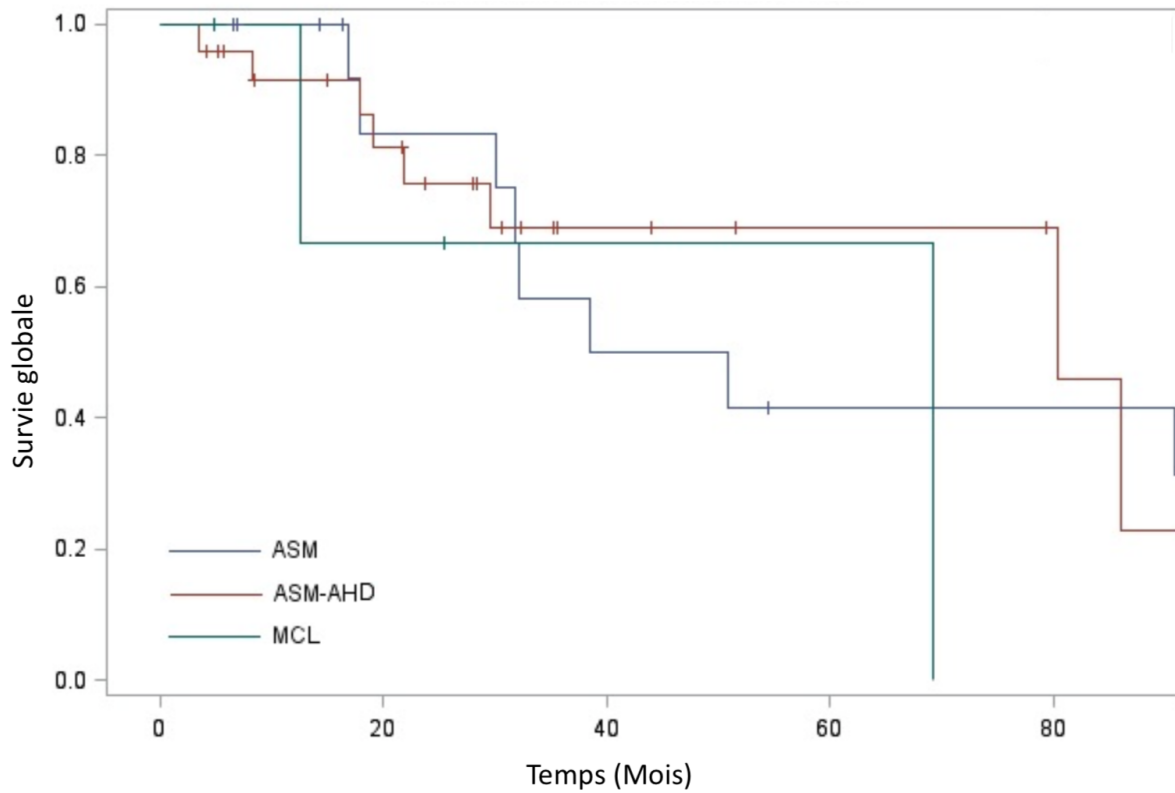


Figure VI :
Survie globale en fonction du sous-type histologique

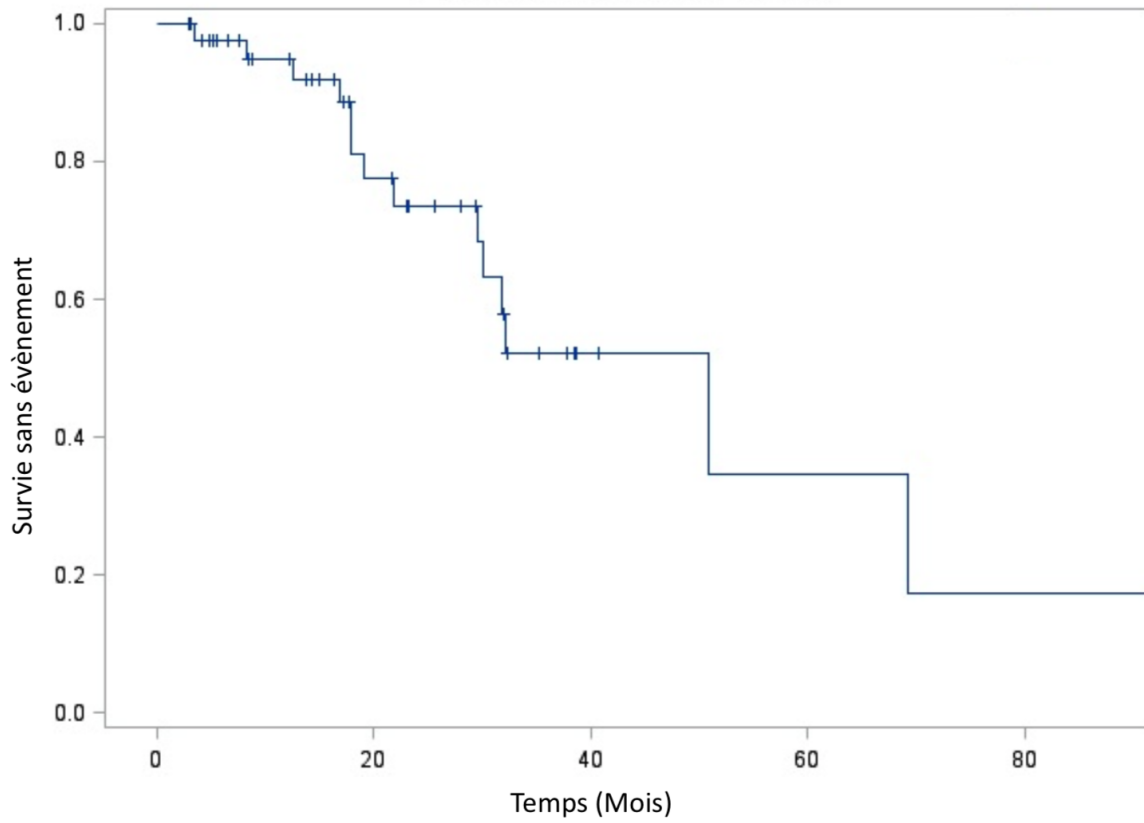


Figure VII :
Survie sans évènement de la population étudiée

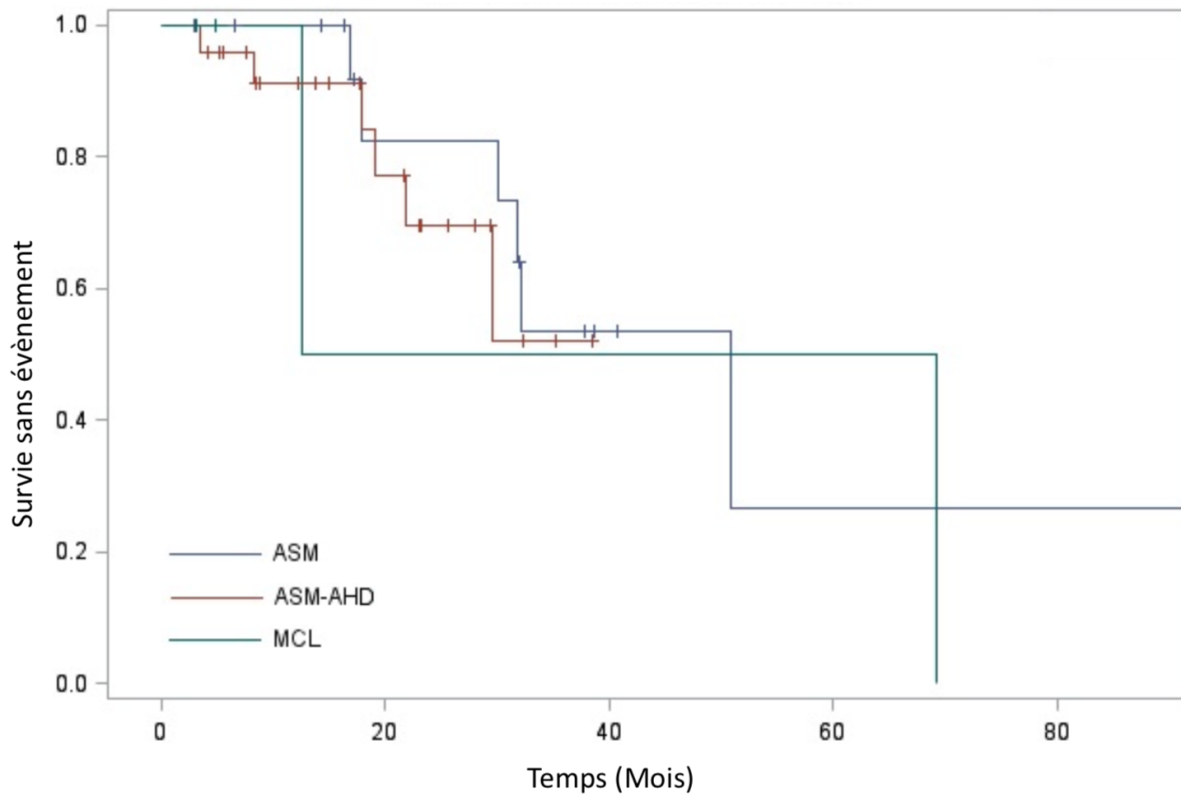


Figure VIII :
Survie sans évènement en fonction du sous-type histologique

III. Effets secondaires

Le tableau XII rapporte les effets secondaires les plus fréquents survenant au cours des différents cycles de traitement par Midostaurin : nausées (89% des patients), vomissements (61%), constipation (44%), asthénie (30%), céphalées (26%) et oedèmes des membres inférieurs (26%). Les effets indésirables non-hématologiques de grades 3/4 les plus courants étant les vomissements (17%), les céphalées (11%), l'asthénie (9%) et la constipation (9%).

Les symptômes digestifs sont le plus souvent maîtrisés par des anti-émétiques, des anti-spasmodiques et des laxatifs.

Aucune réaction anaphylactique au traitement n'est rapportée.

L'anémie (15%), la thrombopénie (15%) et la neutropénie (6,5%) étaient les effets secondaires hématologiques les plus fréquemment rapportés. Parmi eux, 9%, 4% et 4% respectivement, étaient des effets indésirables de grades 3/4.

Afin de s'assurer de la résolution de ces effets secondaires, une réduction de 50% de la posologie initiale (soit, 50 mg deux fois par jour) fut nécessaire chez 12 patients (26%), en lien avec des vomissements de grades 3/4 (n = 5), des céphalées de grades 3/4 (n = 3), une anémie de grades 3/4 (n = 2) et une thrombopénie de grades 3/4 (n = 2).

Un retour à la posologie de 100 mg deux fois par jour était réalisable dans 58% des cas.

Au cours du suivi, un arrêt temporaire de traitement fut nécessaire chez 2 patients (4%), en lien avec une neutropénie de grade 3/4, se compliquant de syndrome infectieux sans critère de gravité (une bactériémie à *Enterobacter Cloacae* et une pleuro-pneumopathie hypoxique non documentée).

	Tous grades	Grades 3/4
Effets secondaires non-hématologiques - nombre (%)		
- Nausées	41 (89)	0 (0)
- Vomissements	28 (61)	8 (17)
- Diarrhées	11 (24)	2 (4)
- Constipation	20 (44)	4 (9)
- Douleurs Abdominales	8 (17)	0 (0)
- Asthénie	14 (30)	4 (9)
- Céphalées	12 (26)	5 (11)
- Oedèmes des membres inférieurs	12 (26)	3 (6,5)
- Dyspnée	10 (22)	1 (2)
- Toux	8 (17)	0 (0)
- Pleurésie	5 (11)	1 (2)
- Hyperglycémie	8 (17)	2 (4)
- Hypokaliémie	4 (9)	2 (4)
- Tremblements	5 (11)	0 (0)
- Hyperlipasémie	3 (6,5)	1 (2)
- Hypercalcémie	4 (9)	3 (6,5)
Effets secondaires hématologiques - nombre (%)		
- Anémie	7 (15)	4 (9)
- Thrombopénie	7 (15)	2 (4)
- Neutropénie	3 (6,5)	2 (4)

Tableau XII :
Effets secondaires sous Midostaurin

Discussion

Dans ce travail rétrospectif, sur une cohorte nationale multicentrique et avec une durée médiane de suivi sous traitement de 2.4 ans, nous rapportons une efficacité certaine et durable de la Midostaurin dans le cadre de la prise en charge des mastocytoses systémiques avancées mutées KIT D816V. Dans ces formes compliquées de défaillances d'organes secondairement à l'infiltration et l'activation des mastocytes clonaux, responsables d'une grande morbi-mortalité et d'un pronostic sombre, une réponse thérapeutique a été obtenue dans 80% des cas.

18 patients ont atteint la rémission partielle et 19 patients une amélioration clinique, dont une rémission partielle et une rémission clinique persistantes à la date de point obtenues chez des patients présentant une MCL, ce qui constitue un bénéfice thérapeutique encore rare actuellement.

Aucune rémission complète n'a été objectivée, ce qui reste cohérent avec les données de la littérature.

La Midostaurin a permis une franche réduction de la masse tumorale mastocytaire et des taux de tryptase sérique (respectivement 44 et 47,5%) et ce bénéfice était maintenu sous traitement dans la majorité des cas.

En conséquent, une régression significative des critères B et C a été constatée.

L'efficacité a été également retrouvée sur la symptomatologie clinique avec une amélioration significative des atteintes dermatologiques, vasomotrices et digestives.

Ces résultats étaient sensiblement meilleurs en comparaison des résultats obtenus dans les deux études récemment publiées sur les mastocytoses systémiques avancées où la réponse globale était de 60% dans la première (dont 45% de réponse majeure et 15% de réponse partielle) (64) et de 69% dans la seconde (dont 50% de réponse majeure et 19% de réponse partielle) (65). La différence pouvant s'expliquer d'une part, par le fait que la population étudiée n'était pas la même, d'autre part, que les critères de réponse utilisés n'étaient pas toujours les mêmes (2007 versus 2013).

Concernant la tolérance de la Midostaurin, les résultats étaient satisfaisants et équivalents aux précédentes études, caractérisés par des effets indésirables de faibles grades surtout gastro-intestinaux résolutifs sous traitements symptomatiques, et peu d'effets secondaires de grade 3/4 hématologiques (9% d'anémie, 4% de thrombopénie et 4% de neutropénie) ou non-hématologiques (17% de vomissements, 11% de céphalées, 9% d'asthénie et de constipation). Les effets secondaires hématologiques de tout grade ayant été plus

fréquemment retrouvés dans les formes ASM-AHD présentant des cytopénies initiales (72% des cas).

Une hyperlipasémie de grade 3/4 a été observée, étant un effet de classe des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Aucun évènement indésirable de nature anaphylactique n'a été constaté à l'initiation ou au cours du traitement par Midostaurin.

Aucun décès rapporté ne fut suspecté d'être lié au traitement.

Contrairement aux résultats rapportés après traitement par 2-CdA ou IFN- α ayant des propriétés immunosuppressives et lymphopéniantes, aucune néoplasie secondaire ou infection grave n'a été constatée au cours ou au décours du traitement par Midostaurin.

Ces résultats illustrant l'innocuité de cette molécule corroboreraient le faible taux d'arrêt et de réduction de dose rapportés au cours du suivi.

Sur le plan génétique, 34 patients sur 46 (74%) ont fait l'objet de recherche de mutation du récepteur KIT et des autres gènes impactant le pronostic de ces hémopathies tel que rapporté dans le score MAPS. Dans ce contexte et hormis les mutations de KIT, 4 mutations de TET2 (chez 3 patients présentant une ASM-AHD et un patient présentant une ASM), 3 de SRSF2 (chez 3 patients présentant une ASM-AHD) et une de ASXL1 (chez un patient présentant une MCL) ont été retrouvées. Aucune mutation de RUNX1 et NRAS ne fut retrouvée. Aux regards du faible nombre de mutations retrouvées pour ces gènes, un modèle de Cox ne put être réalisé afin d'en évaluer l'impact pronostic.

Sur l'ensemble des inhibiteurs de tyrosine kinase éprouvés dans les mastocytoses systémiques mutées KIT D816V, la Midostaurin était la molécule offrant les meilleurs résultats, aux regards que cette mutation procurerait une résistance à l'Imatinib mesylate et autres inhibiteurs de tyrosine kinase.

Malgré l'absence d'étude comparative randomisée, la profondeur et la durée de la réponse thérapeutique étaient favorable sous Midostaurin et probablement supérieure aux résultats obtenus avec le 2-CdA (58). Avec une survie globale médiane de 6,6 mois, 42 mois et 24 mois, respectivement pour les formes MCL, ASM et SM-AHD, en l'absence de traitement, le pronostic restait grandement hétérogène et dépendant du statut mutationnel et de la composante non mastocytaire dans les formes AHD.

Parmi les 5 patients présentant une maladie progressive d'emblée, 2 étaient des MCL (40%) et 2 étaient des ASM-AHD présentant concomitamment une aggravation de la composante mastocytaire et non mastocytaire.

Les 4 patients présentant une maladie stable d'emblée présentaient une ASM-AHD, avec aggravation de la composante non mastocytaire après au moins 3 cycles de traitement par Midostaurin. Dans cette population, la capacité à obtenir une maladie stable pourrait être considérée comme un résultat non dénué d'avantage aux regards des options thérapeutiques actuelles.

Afin de renforcer les résultats retrouvés dans ce projet, il est désormais nécessaire de poursuivre le recueil sur la totalité de la population nationale suivie pour la prise en charge d'une mastocytose systémique avancée (n = 108).

Les limites statistiques de ce travail étaient secondaires à la petite taille de l'échantillon et la petite taille des sous-groupes histologiques (rendant peu fiable la lecture graphique des courbes de Kaplan Meier). Néanmoins, le nombre d'évènements et le peu de patients censurés compensent quelque peu le faible effectif. Les tests statistiques étaient en ce sens adaptés aux petits échantillons.

Aux regards des résultats obtenus sur l'ensemble des études sus-citées, une des perspectives thérapeutiques d'avenir dans cette population dont le pronostic reste le plus sombre, peut être envisagée par l'association de la Midostaurin au 2-CdA et/ou à d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase.

I. Conclusion

Dans les suites des résultats rapportés par les études internationale et française, cette étude menée également après un suivi au long cours, rapporte une efficacité et une innocuité certaines de l'utilisation de la Midostaurin dans la prise en charge des mastocytoses systémiques avancées. Ces données fournissent des arguments solides pour son utilisation en première intention dans les formes avancées afin d'obtenir le meilleur taux de réponse.

Compte tenu de l'hétérogénéité génétique impactant le pronostic dans ces formes avancées, les perspectives thérapeutiques d'avenir combinant plusieurs molécules restent à éprouver.

Bibliographie

- 1) Brockow, K. and D.D. Metcalfe (2001). "Mastocytosis". *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1(5): 449- 54
- 2) Van Doormaal, J.J., S. Arends, K.L. Brunekreeft, V.B. van der Wal, J. Sietsma et al. (2013). "Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region". *J Allergy Clin Immunol* 131(5): 1429-31
- 3) Kettelhut, B.V. and D.D. Metcalfe (1994). "Pediatric mastocytosis". *Ann Allergy* 73(3): 197-202
- 4) Lim, K.H., A. Tefferi, T.L. Lasho, C. Finke, M. Patnaik et al. (2009). "Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors". *Blood* 113(23): 5727-36
- 5) Horny, H.P., C. Akin, D.D. Metcalfe, L. Escribano, J.M. Bennett et al. (2008). . Mastocytosis (mast cell disease). In: Swerdlow, SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. IARC Press edn pp 54-63
- 6) Valent, P., H.P. Horny, L. Escribano, B.J. Longley, C.Y. Li et al. (2001). "Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal". *Leuk Res* 25(7): 603-25
- 7) Valent, P., C. Akin, L. Escribano, M. Födinger, K. Hartmann, K. Brockow, M. Castells, et al. "Standards and Standardization in Mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria." *European Journal of Clinical Investigation* 37, no. 6 (June 2007): 435–53.
- 8) Pardanani, A., K.H. Lim, T.L. Lasho, C.M. Finke, R.F. McClure et al. (2010). "WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults". *Blood* 115(1): 150-1
- 9) Travis, W. D., C. Y. Li, L. T. Yam, E. J. Bergstralh, and R. G. Swee. "Significance of Systemic Mast Cell Disease with Associated Hematologic Disorders." *Cancer* 62, no. 5 (September 1, 1988): 965–72.
- 10) Horny, H.-P., K. Sotlar, W. R. Sperr, and P. Valent. "Systemic Mastocytosis with Associated Clonal Haematological Non-Mast Cell Lineage Diseases: A Histopathological Challenge." *Journal of Clinical Pathology* 57, no. 6 (June 2004): 604–8.
- 11) Yavuz, A. Selim, Peter E. Lipsky, Sule Yavuz, Dean D. Metcalfe, and Cem Akin. "Evidence for the Involvement of a Hematopoietic Progenitor Cell in Systemic Mastocytosis from Single-Cell Analysis of Mutations in the c-Kit Gene." *Blood* 100, no. 2 (July 15, 2002): 661–65.
- 12) Sotlar, Karl, Sema Colak, Anja Bache, Sabina Berezowska, Manuela Krokowski, Burkhard Bültmann, Peter Valent, and Hans-Peter Horny. "Variable Presence of KITD816V in Clonal Haematological Non-Mast Cell Lineage Diseases Associated with Systemic Mastocytosis (SM-AHNMD)." *The Journal of Pathology* 220, no. 5 (April 2010): 586–95.
- 13) Jawhar, M., J. Schwaab, S. Schnittger, K. Sotlar, H.-P. Horny, G. Metzgeroth, N. Müller, et al. "Molecular Profiling of Myeloid Progenitor Cells in Multi-Mutated Advanced Systemic Mastocytosis Identifies KIT D816V as a Distinct and Late Event." *Leukemia* 29, no. 5 (May 2015): 1115–22.
- 14) Ustun, Celalettin, Michel Arock, Hanneke C. Kluijn-Nelemans, Andreas Reiter, Wolfgang R. Sperr, Tracy George, Hans-Peter Horny, et al. "Advanced Systemic Mastocytosis: From Molecular and Genetic Progress to Clinical Practice." *Haematologica* 101, no. 10 (2016): 1133–43.
- 15) Grootens, Jennine, Johanna S. Ungerstedt, Gunnar Nilsson, and Joakim S. Dahlin. "Deciphering the Differentiation Trajectory from Hematopoietic Stem Cells to Mast Cells." *Blood Advances* 2, no. 17 (11 2018): 2273–81.
- 16) Pardanani, Animesh, Ken-Hong Lim, Terra L. Lasho, Christy Finke, Rebecca F. McClure, Chin-

- Yang Li, and Ayalew Tefferi. "Prognostically Relevant Breakdown of 123 Patients with Systemic Mastocytosis Associated with Other Myeloid Malignancies." *Blood* 114, no. 18 (October 29, 2009): 3769–72.
- 17) Pardanani, Animesh. "Systemic Mastocytosis in Adults: 2015 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management." *American Journal of Hematology* 90, no. 3 (March 2015): 250–62.
 - 18) Stoecker, M.M. and E. Wang (2012). "Systemic mastocytosis with associated clonal hematologic nonmast cell lineage disease: a clinicopathologic review". *Arch Pathol Lab Med* 136(7): 832-8
 - 19) Arock, M. and P. Valent (2010). "Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives". *Expert Rev Hematol* 3(4): 497-516
 - 20) Georgin-Lavialle, S., L. Lhermitte, P. Dubreuil, M.O. Chandesris, O. Hermine et al. (2013). "Mast cell leukemia". *Blood* 121(8): 1285-95
 - 21) Horny, H.P., M. Krokowski, A.C. Feller, G. Hintze, K. Sotlar et al. (2002). "Aleukemic mast cell leukemia (formerly: malignant mastocytosis): an extremely rare form of leukemia. A case report and simultaneously a contribution to revised classification of mastocytosis". *Wien Klin Wochenschr* 114(5-6): 222-8
 - 22) Arredondo, A.R., J. Gotlib, L. Shier, B. Medeiros, K. Wong et al. (2010). "Myelomastocytic leukemia versus mast cell leukemia versus systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukemia: a diagnostic challenge". *Am J Hematol* 85(8): 600-6
 - 23) Valent, P., W.R. Sperr, C. Akin (2010). "How I treat patients with advanced systemic mastocytosis". *Blood* 116(26): 5812-7
 - 24) Jawhar, Mohamad, Juliana Schwaab, Manja Meggendorfer, Nicole Naumann, Hans-Peter Horny, Karl Sotlar, Torsten Haferlach, et al. "The Clinical and Molecular Diversity of Mast Cell Leukemia with or without Associated Hematologic Neoplasm." *Haematologica* 102, no. 6 (2017): 1035–43.
 - 25) Valent, P., K. Sotlar, W.R. Sperr, L. Escribano, S. Yavuz et al. (2014). "Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal". *Ann Oncol* 25(9): 1691-700
 - 26) Castells, M. (2006). "Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis". *Immunol Allergy Clin North Am* 26(3): 465-85
 - 27) Reisberg IR, Oyakawa S. (1987). "Mastocytosis with malabsorption, myelofibrosis, and massive ascites". *Am J Gastroenterol* ;82:54 – 60.
 - 28) Lidor C, Frisch B, Gazit D, Gepstein R, Hallel T, Mekori YA. (1990). "Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis". *J Bone Miner Res* ;5:871–6.
 - 29) Moura, D.S., S. Georgin-Lavialle, R. Gaillard, O. Hermine (2014). "Neuropsychological features of adult mastocytosis". *Immunol Allergy Clin North Am* 34(2): 407-22
 - 30) Sotlar K, Horny HP, Simonitsch I, et al. (2004) "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* 28:1319–1325.
 - 31) Jawhar, Mohamad, Juliana Schwaab, Hans-Peter Horny, Karl Sotlar, Nicole Naumann, Alice Fabarius, Peter Valent, et al. "Impact of Centralized Evaluation of Bone Marrow Histology in Systemic Mastocytosis." *European Journal of Clinical Investigation* 46, no. 5 (May 2016): 392–97.
 - 32) Sotlar, Karl, Sabine Cerny-Reiterer, Karina Petat-Dutter, Harald Hessel, Sabina Berezowska, Leonhard Müllauer, Peter Valent, and Hans-Peter Horny. "Aberrant Expression of CD30 in

- Neoplastic Mast Cells in High-Grade Mastocytosis." *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 24, no. 4 (April 2011): 585–95.
- 33) Escribano, Luis, Beatriz Diaz-Agustin, Antonio López, Rosa Núñez López, Andrés García-Montero, Julia Almeida, Aranzazu Prados, et al. "Immunophenotypic Analysis of Mast Cells in Mastocytosis: When and How to Do It. Proposals of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA)." *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry* 58, no. 1 (March 2004): 1–8.
- 34) Nagata, H., A.S. Worobec, C.K. Oh, B.A. Chowdhury, S. Tannenbaum et al. (1995). "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* 92(23): 10560-4
- 35) Furitsu, T., T. Tsujimura, T. Tono, H. Ikeda, H. Kitayama et al. (1993). "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* 92(4): 1736-44
- 36) Noack, F., K. Sotlar, M. Notter, E. Thiel, P. Valent et al. (2004). "Aleukemic mast cell leukemia with abnormal immunophenotype and c-kit mutation D816V". *Leuk Lymphoma* 45(11): 2295-302
- 37) Garcia-Montero, Andres C., Maria Jara-Acevedo, Cristina Teodosio, Maria Luz Sanchez, Rosa Nunez, Aranzazu Prados, Isabel Aldanondo, 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* 108, no. 7 (October 1, 2006): 2366–72.
- 38) Wasag, B., M. Niedoszytko, A. Piskorz, M. Lange, J. Renke et al. (2011). "Novel, activating KIT-N822I mutation in familial cutaneous mastocytosis". *Exp Hematol* 39(8): 859-65
- 39) Wilson, T.M., I. Maric, O. Simakova, Y. Bai, E.C. Chan et al. (2011). "Clonal analysis of NRAS activating mutations in KIT-D816V systemic mastocytosis". *Haematologica* 96(3): 459-63
- 40) Soucie, E., K. Hanssens, T. Mercher, S. Georgin-Lavialle, G. Damaj et al. (2012). "In aggressive forms of mastocytosis, TET2 loss cooperates with c-KITD816V to transform mast cells". *Blood* 6 120(24): 4846-9
- 41) Damaj, Gandhi, Magalie Joris, Olivia Chandesris, Katia Hanssens, Erinn Soucie, Danielle Canioni, Brigitte Kolb, 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* 9, no. 1 (2014): e85362.
- 42) Hanssens, K., F. Brenet, J. Agopian, S. Georgin-Lavialle, G. Damaj et al. (2014). "SRSF2-p95 hotspot mutation is highly associated with advanced forms of mastocytosis and mutations in epigenetic regulator genes". *Haematologica* 99(5): 830-5
- 43) Jawhar, M., J. Schwaab, S. Schnittger, M. Meggendorfer, M. Pfirrmann, K. Sotlar, H.-P. Horny, et al. "Additional Mutations in SRSF2, ASXL1 And/Or RUNX1 Identify a High-Risk Group of Patients with KIT D816V(+) Advanced Systemic Mastocytosis." *Leukemia* 30, no. 1 (January 2016): 136–43.
- 44) Valent, P. (2013). "Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology". *Am J Cancer Res* 3(2): 159-72
- 45) Schwartz, L. B., D. D. Metcalfe, J. S. Miller, H. Earl, and T. Sullivan. "Tryptase Levels as an Indicator of Mast-Cell Activation in Systemic Anaphylaxis and Mastocytosis." *The New England Journal of Medicine* 316, no. 26 (June 25, 1987): 1622–26.
- 46) Schwartz, Lawrence B. "Diagnostic Value of Tryptase in Anaphylaxis and Mastocytosis." *Immunology and Allergy Clinics of North America* 26, no. 3 (August 2006): 451–63.
- 47) Valent, P., H. P. Horny, L. Escribano, B. J. Longley, C. Y. Li, L. B. Schwartz, G. Marone, et al.

- "Diagnostic Criteria and Classification of Mastocytosis: A Consensus Proposal." *Leukemia Research* 25, no. 7 (July 2001): 603–25.
- 48) Valent, P., C. Akin, L. Escribano, M. Födinger, K. Hartmann, K. Brockow, M. Castells, et al. "Standards and Standardization in Mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria." *European Journal of Clinical Investigation* 37, no. 6 (June 2007): 435–53.
- 49) Pardanani, A., and A. Tefferi. "A Critical Reappraisal of Treatment Response Criteria in Systemic Mastocytosis and a Proposal for Revisions." *European Journal of Haematology* 84, no. 5 (May 2010): 371–78.
- 50) Gotlib, Jason, Animesh Pardanani, Cem Akin, Andreas Reiter, Tracy George, Olivier Hermine, Hanneke Kluin-Nelemans, et al. "International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) Consensus Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis." *Blood* 121, no. 13 (March 28, 2013): 2393–2401.
- 51) Ustun, Celalettin, Andreas Reiter, Bart L. Scott, Ryotaro Nakamura, Gandhi Damaj, Sebastian Kreil, Ryan Shanley, et al. "Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Advanced Systemic Mastocytosis." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32, no. 29 (October 10, 2014): 3264–74.
- 52) Arock, M., C. Akin, O. Hermine, P. Valent (2015). "Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives". *Eur J Haematol* 94(6): 474-90
- 53) Metcalfe, D.D. (1991). "The treatment of mastocytosis: an overview". *J Invest Dermatol* 96(3 Suppl): 55S-56S
- 54) Laroche, M., C. Livideanu, C. Paul, A. Cantagrel (2011). "Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis". *Am J Med* 124(8): 776-8
- 55) Tefferi, A., S. Verstovsek, A. Pardanani (2008). "How we diagnose and treat WHO-defined systemic mastocytosis in adults". *Haematologica* 93(1): 6-9
- 56) Lippert, U., and B. M. Henz. "Long-Term Effect of Interferon Alpha Treatment in Mastocytosis." *The British Journal of Dermatology* 134, no. 6 (June 1996): 1164–65.
- 57) Lim, Ken H., Animesh Pardanani, Joseph H. Butterfield, Chin-Yang Li, and Ayalew Tefferi. "Cytoreductive Therapy in 108 Adults with Systemic Mastocytosis: Outcome Analysis and Response Prediction during Treatment with Interferon-Alpha, Hydroxyurea, Imatinib Mesylate or 2-Chlorodeoxyadenosine." *American Journal of Hematology* 84, no. 12 (December 2009): 790–94.
- 58) Barete, Stéphane, Olivier Lortholary, Gandhi Damaj, Isabelle Hirsch, Marie Olivia Chandesris, Caroline Elie, Mohamed Hamidou, et al. "Long-Term Efficacy and Safety of Cladribine (2-CdA) in Adult Patients with Mastocytosis." *Blood* 126, no. 8 (August 20, 2015): 1009–1016; quiz 1050.
- 59) Valent, P., C. Akin, W.R. Sperr, M. Mayerhofer, M. Födinger et al. (2005). "Mastocytosis: pathology, genetics, and current opinions for the therapy". *Leuk Lymphoma* 46(1): 35-48
- 60) Pagano, Livio, Caterina Giovanna Valentini, Morena Caira, Michela Rondoni, Maria Teresa Van Lint, Anna Candoni, Bernardino Allione, et al. "Advanced Mast Cell Disease: An Italian Hematological Multicenter Experience." *International Journal of Hematology* 88, no. 5 (December 2008): 483–88.
- 61) Hahn, K. A., G. Ogilvie, G. Oglivie, T. Rusk, P. Devauchelle, A. Leblanc, A. Legendre, et al. "Masitinib Is Safe and Effective for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, no. 6 (December 2008): 1301–9.
- 62) Dubreuil, P., S. Letard, M. Ciufolini, L. Gros, M. Humbert et al. (2009). "Masitinib (AB1010), a

- potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT". PLoS One 4(9): e7258
- 63) Lortholary, Olivier, Marie Olivia Chandesris, Cristina Bulai Livideanu, Carle Paul, Gérard Guillet, Ewa Jassem, Marek Niedoszytko, et al. "Masitinib for Treatment of Severely Symptomatic Indolent Systemic Mastocytosis: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study." *Lancet (London, England)* 389, no. 10069 (11 2017): 612–20.
- 64) Gotlib, Jason, Hanneke C. Kluin-Nelemans, Tracy I. George, Cem Akin, Karl Sotlar, Olivier Hermine, Farrukh T. Awan, et al. "Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis." *The New England Journal of Medicine* 374, no. 26 (June 30, 2016): 2530–41.
- 65) DeAngelo, D. J., T. I. George, A. Linder, C. Langford, C. Perkins, J. Ma, P. Westervelt, et al. "Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: 10-Year Median Follow-up of a Phase II Trial." *Leukemia* 32, no. 2 (2018): 470–78.
- 66) Deininger MW, Gotlib J, Robinson WA, et al. « Avapritinib (BLU-285), a selective KIT inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis: results from a phase 1 study ». EHA Annual Meeting, 2018.

« 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

Impact thérapeutique de la Midostaurin dans la prise en charge des mastocytoses systémiques agressives

BELLAL Mathieu

Année de soutenance : 2019

Les patients atteints de mastocytoses systémiques avancées ont un pronostic sombre et les options thérapeutiques restent limitées. L'oncogénèse de ces hémopathies s'explique en partie par l'expression d'un récepteur à activité tyrosine kinase auto-activé, c-KIT, portant le plus souvent la mutation D816V.

La Midostaurin assure le blocage de cette voie de signalisation.

Nous avons analysé 46 patients, avec un âge médian de 66 ans (36 à 84 ans), présentant une mastocytose systémique avancée (ASM (n=17), ASM-AHD (n=25), et MCL (n=4)).

83% des patients ont été traités par Midostaurin en première ligne, 17% au moins en deuxième ligne. La Midostaurine a été donnée à 100 mg deux fois par jour pendant au moins 3 cycles de 28 jours. La durée médiane de traitement sur l'ensemble de la cohorte était de 15,6 mois (3 à 109 mois).

Nous rapportons une réponse globale à 80% (Rémission partielle dans 39% des cas et rémission clinique dans 41% des cas). La survie globale médiane sur l'ensemble de la population étudiée était de 28,3 mois, 31,8 mois pour les ASM, 28 mois pour les ASM-AHD et 12,6 mois pour les 4 patients avec MCL.

Les effets indésirables non-hématologiques de grades 3/4 les plus courants étaient les vomissements (17%), les céphalées (11%), l'asthénie (9%) et la constipation (9%). L'effet indésirable hématologique de grades 3/4 le plus courant était l'anémie (9%).

Ces données illustrent l'efficacité durable de la Midostaurin dans la prise en charge thérapeutique des mastocytoses systémiques avancées.

Mots clés : Mastocytoses systémiques, Midostaurin, Réponse thérapeutique

Impact of Midostaurin on advanced systemic mastocytosis

BELLAL Mathieu

Year of defense : 2019

Patients with advanced systemic mastocytosis have a poor prognosis and limited treatment options. The primary and the most common oncogenetic driver of systemic mastocytosis pathogenesis is D816V-mutated c-KIT tyrosine kinase receptor.

Midostaurin blocks this cell pathway.

We analyzed 46 patients, with a median age of 66 years (36 to 84 years) and an advanced systemic mastocytosis (ASM (n=17), ASM-AHD (n=25), et MCL (n=4)).

83% of patients were treated by Midostaurin in first line and 17% in second line at least.

Midostaurin was given at 100 mg twice daily for at least 3 cycles of 28 days.

We report an overall response rate of 80% (39% with partial remission and 41% with clinical remission).

Median overall survival for the whole cohort was 28,3 months, 31,8 months for ASM, 28 months for ASM-AHD and 12,6 months for the 4 MCL.

The most frequent grade 3/4 nonhematologic side effects were vomiting (17%), headache (11%), asthenia (9%) and constipation (9%). The most frequent grade 3/4 hematologic toxicity was anemia (9%).

These data illustrate the sustainable efficacy of Midostaurin in the therapeutic management of advanced systemic mastocytosis.

Key words : Advanced systemic mastocytosis, Midostaurin, Therapeutic response
