



HAL
open science

La neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN) : intérêt du dosage dans les pathologies mastocytaires

Anna Abecassis

► **To cite this version:**

Anna Abecassis. La neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN) : intérêt du dosage dans les pathologies mastocytaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411501

HAL Id: dumas-03411501

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411501>

Submitted on 2 Nov 2021

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

La neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN) : intérêt du dosage dans les pathologies mastocytaires

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 21 Octobre 2021

Par Madame Anna ABECASSIS

Née le 20 janvier 1994 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ALLERGOLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) VITTE Joana

Directeur

Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles

Assesseur

Monsieur le Docteur MICHEL Moïse

Co-directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

La neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN) : intérêt du dosage dans les pathologies mastocytaires

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 21 Octobre 2021

Par Madame Anna ABECASSIS

Née le 20 janvier 1994 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ALLERGOLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) VITTE Joana

Directeur

Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles

Assesseur

Monsieur le Docteur MICHEL Moïse

Co-directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1, FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

PHYSIOLOGIE 4402

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Monsieur le Professeur Pascal Chanez,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Votre enseignement, votre bienveillance et votre écoute m'ont toujours été précieux.

Madame le Docteur Joana Vitte,

Je ne pourrai jamais assez te remercier pour ton implication dans ce projet. Merci de m'avoir fait confiance et de t'être autant investie dans ma formation, pendant et même après le stage au laboratoire. Tu représentes un modèle de réussite que j'espère atteindre un jour.

Monsieur le Docteur Moïse Michel,

Merci infiniment pour ton aide dans la réalisation de ce travail, qui n'aurait jamais pu voir le jour sans tes conseils et ta disponibilité. Merci surtout pour ta patience (il en a fallu beaucoup).

Monsieur le Professeur Gilles Kaplanski,

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour avoir accepté de juger ce travail. Votre dévouement auprès de vos patients, votre vision de la médecine et votre passion de l'enseignement sont un exemple à suivre. Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon respect.

A tous les médecins et personnels soignants qui ont participé à ma formation :

Au Docteur Marion Gouitaa, merci de m'avoir sans cesse épaulée durant les premiers mois en tant qu'interne.

Au Docteur Diane Ducamp, Docteur Céline Tummino, Docteur Laurie Pahun, Docteur Faiza Bettayeb et Docteur Safa Hafaied qui m'ont également accompagnée durant mon premier semestre.

Au Docteur Karin Mazodier, Docteur Rodolphe Jean, Docteur Pierre André Jarrot, dont l'étendue des connaissances et le dévouement auprès des patients sont exemplaires.

Au Docteur Stéphanie Martinez, merci pour ta disponibilité, ton écoute, tes conseils.

Au Docteur Marie Bernardi, Docteur Youssef Trigui, Docteur Xavier Elharrar, Docteur Eloi Prud'homme, Docteur Pierre Jacqueme, merci de m'avoir encadrée à deux reprises ! Je garde en souvenir une équipe unie et enthousiaste.

A la team allergo de l'Hôpital d'Aix, Docteur Nidhal Touati, Docteur Camille Begne, Docteur Alix Tierny, c'est un réel plaisir d'apprendre à vos côtés. J'espère pouvoir acquérir grâce à vous toutes les connaissances nécessaires pour devenir une bonne allergologue.

Au Docteur Joëlle Birnbaum, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez enseigné. Vous êtes pour moi un exemple à suivre.

Au Docteur Catherine Plotere, merci pour votre entrain, et votre bonne humeur constante.

Au Docteur Guillaume Lezmi, et à toute l'équipe de l'Hôpital Necker, merci de m'avoir fait découvrir l'allergologie pédiatrique. La qualité de votre service est le reflet de votre investissement constant auprès de vos patients.

Au Docteur Valérie Liabeuf qui a joué un rôle déterminant dans le choix de cette spécialité.

A Patricia Blanchard, Robert Perrier et Camille Arnaud, merci infiniment pour votre aide dans le cadre de ce travail. Et merci d'avoir été présents ce fameux jour où le congélateur est tombé en panne...

A toutes les équipes paramédicales qui m'ont toujours bien accueillie à l'Hôpital Nord, à la Conception, à Aix en Provence, aux techniciens du laboratoire de l'IHU, vous êtes bien trop nombreux mais je pense à chacun d'entre vous.

A Crystel, Maud, Agnès, Marie et Laura, merci d'avoir essayé de combler mes lacunes en informatique (sans pour autant y parvenir...), vous avez le pouvoir de démêler des situations impossibles.

A mes co-internes d'allergologie (et parfois colocataires) : Eva et Farid, les pionniers, Constance, ma camarade de promo au grand esprit critique 😊, Beila et Aurore qui ont rejoint notre joyeux petit groupe.

A mes parents, vous êtes tous les deux exceptionnels (pardon, esceptionnels!). Merci pour votre éducation et les valeurs que vous nous avez transmises.

Maman, qui a endossé en 27 ans les rôles de guérisseuse, décoratrice d'intérieur, réparatrice d'objets en tous genres, psychologue, taxi, cuisinière, aide-ménagère, plombier, couturière, maquilleuse, monitrice d'autoécole (peut être le seul rôle où elle a échoué, comme pourront en témoigner certains), et bien d'autres. Maman qui est allée jusqu'à éplucher les raisins et retirer les pépins pour que je gagne du temps à l'approche des examens.

Papa, qui a su m'enseigner la patience, le calme et la sérénité 😊

A Eva, mon petit crapaud philosophe, dont je suis si fière,

A Jojo, mon tonton prestige,

A Mamie Annie et Papi Charlie, des grands parents bienveillants, attentionnés, vraiment uniques. Une Mamie qui porte avec style strass, zip, chaînes, imprimés léopard, qui révèle toujours des anecdotes inédites, qui raconte les blagues comme personne, qui sait jouer au Scrabble à l'envers. Un Papi qui a révolutionné le monde culinaire en parvenant à cuire des pâtes sans faire bouillir l'eau (on attend encore qu'il nous dévoile la technique).

A Mamie Colette, Papi Marcel, Mamie Margaux, qui accordaient tant d'importance aux études, j'aurais aimé partager ce moment avec vous.

A mes tantes, mes oncles, leurs époux/ses, mes cousin/es et leurs enfants,

Une petite pensée pour Tata Brigitte, Tata Violette et Tonton Gabi qui nous manquent dans les bons moments.

A ceux que j'ai abandonnés pour finir ce travail dans les temps ! Jojo et Laurie avec qui je ne passe pas une seule seconde sans rire, Elissa ma source numéro 1 de potins, Jerem notre DJ à l'humour grinçant.

A toute l'équipe P2 éparpillée aux quatre coins de la France et que c'est toujours un plaisir de retrouver, Alexandra, Sophia, Elena, Noéline, Coralie, Cedric, Vincent, Jean François, Mustapha.

Table des matières

INTRODUCTION	1
I. Les mastocytes	1
A. Origine et différenciation	1
B. Récepteurs de surface et morphologie	1
C. Fonctions en physiologie	3
D. Granules sécrétoires : composition et libération	3
II. Les polynucléaires éosinophiles	5
A. Origine et différenciation	5
B. Récepteurs de surface et morphologie	6
C. Fonction en physiologie.....	6
D. Granules sécrétoires : composition et libération	7
1) Modes de sécrétion.....	8
2) Principales protéines des granules secondaires.....	8
(1) Major Basic Protein (MBP)	8
(2) Eosinophil PerOxydase (EPO)	9
(3) Eosinophil Cationic Protein (ECP)	9
(4) Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN)	9
III. Les pathologies mastocytaires	11
A. Le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)	11
B. Mastocytoses.....	13
1) Définition.....	13
2) Epidémiologie.....	13
3) Physiopathologie.....	13
4) Formes cliniques.....	14
(1) Mastocytoses cutanées	14
(2) Mastocytoses systémiques.....	15
(3) Sarcome mastocytaire	18
(4) Diagnostics différentiels	18
5) Traitements	19
C. L'hyper alpha-tryptasémie héréditaire.....	19
1) Définitions	19
2) Physiopathologie.....	20

3) Signes cliniques	20
4) Diagnostic.....	20
RATIONNEL DE L'ETUDE.....	21
MATERIELS ET METHODES	22
I. Patients.....	22
II. Méthode de mesure de l'EDN	23
III. Ethique	24
IV. Statistiques	24
RESULTATS.....	25
I. Démographie.....	25
II. Performances cliniques de l'EDN.....	28
III. EDN et données cliniques des patients atteints de mastocytose systémique	37
A. EDN comme biomarqueur diagnostique	37
B. EDN et signes cliniques.....	40
C. EDN et mutation de KIT	42
D. EDN et données histologiques.....	42
E. EDN et traitements	44
1) Présence vs absence de traitement	44
2) EDN en fonction de la posologie	45
3) Efficacité du traitement.....	47
DISCUSSION	48
CONCLUSION.....	53
BIBLIOGRAPHIE	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Dosage de l'EDN dans les 4 groupes	29
Figure 2 : Comparaison de l'EDN chez les mastocytoses systémiques par rapport au groupe contrôle et aux mastocytoses non confirmées	30
Figure 3 : Corrélation entre EDN et éosinophiles au sein du groupe contrôle	31
Figure 4 : Corrélation entre EDN et éosinophiles au sein du groupe mastocytose confirmée.....	31
Figure 5 : Corrélation entre EDN et éosinophiles au sein du groupe mastocytose ISM+SSM	31
Figure 6 : Dosage du rapport EDN/Eos dans les 4 groupes.....	33
Figure 7 : Comparaison du rapport EDN/Eos chez les mastocytoses systémiques par rapport au groupe contrôle et aux mastocytoses non confirmées	33
Figure 8 : Valeurs du rapport EDN/Tb selon les groupes cliniques	35
Figure 9 : Comparaison du rapport EDN/Tb chez les mastocytoses systémiques par rapport au groupe contrôle et aux mastocytoses non confirmées	35
Figure 10 : Corrélation EDN et tryptase basale chez les patients du groupe contrôle.....	36
Figure 11 : Corrélation EDN et tryptase basale chez les patients du groupe mastocytose confirmée	36
Figure 12 : Corrélation EDN et tryptase basale chez les patients du groupe ISM+SSM	36
Figure 13 : Courbe ROC pour l'EDN.....	37
Figure 14 : Courbe ROC pour le rapport EDN/Tb	38
Figure 15 : Courbe ROC pour la tryptase basale.....	39
Figure 16 : EDN et rapport EDN/Eos en fonction de la posologie des traitements antihistaminiques H1.....	46
Figure 17 : EDN en fonction de la posologie des traitements antihistaminiques H2.....	46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères majeurs et mineurs définis par l’OMS permettant le diagnostic de mastocytose systémique	15
Tableau 2 : Classification OMS des mastocytoses systémiques	17
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de la population	26
Tableau 4 : Caractéristiques biologiques de la population	27
Tableau 5 : Caractéristiques histologiques de la population	28
Tableau 6 : Répartition des valeurs de l’EDN	29
Tableau 7 : Valeurs du rapport EDN/Eos dans la population totale et les 4 groupes constitués	32
Tableau 8 : Taux d’éosinophiles dans la population totale et les 4 groupes constitués	34
Tableau 9 : Valeurs de tryptasémie basale et du rapport EDN/Tb dans la population totale et les 4 groupes constitués	34
Tableau 10 : Dosage de l’EDN et prédiction d’une mastocytose systémique	38
Tableau 11 : Dosage du rapport EDN/Tb et prédiction d’une mastocytose systémique	39
Tableau 12 : Paramètres biologiques en fonction des symptômes de dégranulation mastocytaire	41
Tableau 13 : Paramètres biologiques en fonction de la présence ou l’absence de la mutation KIT .	42
Tableau 14 : Paramètres biologiques en fonction de l’infiltration mastocytaire histologique	43
Tableau 15 : Paramètres biologiques en fonction de la présence ou l’absence d’un traitement.....	44
Tableau 16 : Paramètres biologiques en fonction de la présence ou l’absence de traitements antihistaminiques H1.....	44
Tableau 17 : Paramètres biologiques en fonction de la présence ou l’absence de traitements antihistaminiques H2.....	45
Tableau 18 : Paramètres biologiques en fonction de l’efficacité du traitement	47

LISTE DES ABREVIATIONS

CCL : Chemokine (motif C-C) ligand

CCR: CC-Chemokine Receptor

CD: Cluster of Differentiation

CM : Cutaneous Mastocytosis

CRTH2 : Chemoattractant Receptor Homologue Expressed on Th2 cells

C/EBP α : CCAAT/Enhancer Binding Protein alpha

ECP: Eosinophil Cationic Protein

EDN: Eosinophil Derived Neurotoxin

EPO: Eosinophil Per Oxydase

GPCR : G-protein-coupled receptor

GAG: Glycosaminoglycane

GATA-1 : GATA-binding protein 1

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

H α T : Hyper alpha tryptasémie héréditaire

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

ISM : Indolent Systemic Mastocytosis

ITAM : Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif

MRGPRX2 : MAS-related-gene-protein-coupled receptor X2

MIAA : N-methylimidazole acetic acid

MBP: Major Basic Protein

NLRP3 : NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3

PAF : Platelet Activating Factor

PNE: polynucléaire éosinophile

PRR : Pattern Recognition Receptor

RANTES : Regulated upon Activation Normal T Cell Expressed and Secreted

SCF: Stem Cell Factor

SM : Systemic Mastocytosis

SM-AHNMD: Systemic Mastocytosis with an Associated clonal Hematopoietic non-MC Disease

SSM: Systemic Smoldering Mastocytosis

Tb: tryptasémie basale

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

TLR : Toll Like Receptor

tPA : tissue-type Plasminogen Activator

TNF : Tumor Necrosis Factor

TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin

VIP : Vasointestinal Peptide

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

I. LES MASTOCYTES

A. Origine et différenciation

Les mastocytes sont produits dans la moelle osseuse à partir de cellules souches primitives multipotentes CD34+ (1,2). Un environnement riche en IL-3, IL-4, Stem Cell Factor (SCF), GM-CSF permet une différenciation de ces progéniteurs vers une lignée mastocytaire.

Ils quittent ensuite la moelle osseuse, passent brièvement dans la circulation périphérique, pour se loger dans les tissus, où ils subissent une maturation sous l'action de l'environnement local mais aussi et surtout du SCF, ligand du récepteur de surface c-kit (CD117), qui est essentiel dans leur développement et leur survie (3). Une fois dans les tissus, leur durée de vie est d'au moins plusieurs mois (4).

La présence de mastocytes dérivés du sac vitellin dès les premières semaines de gestation a été démontrée dans des modèles animaux. Ces mastocytes présents dans la vie embryonnaire présentent des caractéristiques phénotypiques différentes des mastocytes définitifs (5,6).

B. Récepteurs de surface et morphologie

Les mastocytes sont des cellules de forme variable dans les tissus (polyédrique, fusiforme, ovoïde, rectangulaire), alors qu'isolés, ils ont une forme arrondie. Ils mesurent environ 13 μm de diamètre. Leur noyau est dense, rond et unilobé, souvent excentré. Leur cytoplasme contient d'une part des vésicules de sécrétion des cytokines, d'environ 80 nm, et d'autre part de nombreuses granulations métachromatiques d'environ 0,5 μm colorées par le bleu de toluidine, les granules sécrétoires.

Ces granules sécrétoires sont riches en protéoglycanes (7), qui, couplés à des glycosaminoglycanes comme l'héparine, ont pour rôle de stabiliser leur contenu.

On retrouve de nombreux récepteurs à la surface des mastocytes (8) :

- ✓ le récepteur de forte affinité pour les IgE FcεRI sous sa forme tétramérique ($\alpha\beta\gamma_2$), impliqué dans les pathologies d'hypersensibilité immédiate IgE-médiée par fixation sur sa chaîne α d'un complexe allergène-IgE (9).
- ✓ le récepteur c-kit est un récepteur transmembranaire de la famille des tyrosines kinases. La liaison du SCF à ce récepteur provoque sa dimérisation, sa phosphorylation, et l'activation de voies de signalisation intracellulaire essentielles pour la migration, l'activation et la survie des mastocytes (10).
- ✓ le récepteur MRGPRX2 (MAS-related-gene-protein-coupled receptor X2) est un récepteur couplé à une protéine G (GPCR) exprimé uniquement par les ganglions de la racine dorsale et les mastocytes. Il peut interagir avec des neuropeptides (substance P, VIP), des peptides antimicrobiens (LL-37, bêta-défensines), des protéines de dégranulation de l'éosinophile (MBP, EPO), certains médicaments (ciprofloxacine, icatibant) et ainsi provoquer la dégranulation des mastocytes.
- ✓ les récepteurs du complément C3aR et C5aR sont également des GPCR retrouvés à la surface des mastocytes. La liaison des anaphylatoxines C3a et C5a à leur récepteur entraîne une hausse du calcium intracellulaire aboutissant à une dégranulation des mastocytes (11,12).
- ✓ les PRR (Pattern Recognition Receptors) comme les TLR 2, TLR 4, TLR 5, qui participent à la défense anti microbienne.
- ✓ des récepteurs pour des cytokines, comme l'IL-1 et l'IL-33
- ✓ le récepteur de haute affinité pour les IgG FcγRI mais aussi les récepteurs de faible affinité FcγRIIA et FcγRIIAA, qui sont des récepteurs de type ITAM (immunorécepteurs contenant un motif d'activation basé sur la tyrosine), qui activent les mastocytes. Le FcγRIIB quant à lui inhibe la dégranulation (13,14).

C. Fonctions en physiologie

Les mastocytes sont des cellules sentinelles localisées préférentiellement aux interfaces avec l'environnement (peau, tube digestif, voies respiratoires). Ils participent ainsi à :

- ✓ la défense contre les pathogènes (virus, bactéries, parasites), contre les venins, via une activation indépendante des IgE (15).
- ✓ l'homéostasie tissulaire, grâce à leur capacité de croissance et de remodelage, par exemple au niveau rénal (16), osseux (17), neurologique (18), digestif (19).

Ils représenteraient une source de facteurs de coagulation comme l'héparine et le tPA (tissue-type plasminogen activator, activateur tissulaire du plasminogène), et ainsi diminueraient le risque d'événements thromboemboliques. Ils pourraient aussi jouer un rôle dans le développement et l'inhibition de certaines tumeurs (4).

Ils ont un rôle central dans l'hypersensibilité immédiate, qui peut être IgE-médiée par la liaison d'un allergène au récepteur FcεRI (20) ou bien IgE-indépendante.

D. Granules sécrétoires : composition et libération

Les mastocytes peuvent libérer leur contenu de deux manières (21) :

- ✓ La fusion primaire désigne la fusion d'un granule sécrétoire à la membrane plasmique.
- ✓ L'exocytose composée désigne la fusion d'un granule sécrétoire avec un autre granule déjà présent à la membrane plasmique.

Ce processus de fusion fait intervenir les protéines SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors) situées sur la membrane des granules et sur la membrane plasmique, qui s'amarrent et forment un complexe. Ce complexe SNARE est composé d'une SNARE vésiculaire (v-SNARE, ou VAMP pour vesicle-associated membrane proteins) sur la membrane des granules, et d'une syntaxine et d'une SNAP (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein) au niveau de la membrane plasmique (22).

La stabilité du complexe SNARE et par conséquent les phénomènes de fusion sont dépendants du calcium.

Les mastocytes peuvent non seulement libérer l'intégralité du contenu de leurs granules lors d'un seul épisode de dégranulation, mais ils sont également capables de régénérer leurs granules en 72h.

L'activation des mastocytes peut entraîner la dégranulation mastocytaire, c'est-à-dire la libération des médiateurs contenus au sein des granules sécrétoires dans le milieu extérieur.

Parmi les médiateurs présents, on retrouve :

- ✓ l'histamine, qui est une amine biogène dérivé de l'histidine. Il s'agit du principal médiateur des granules. Elle a des actions pléïomorphiques, expliquant en grande partie les symptômes observés lors d'une dégranulation mastocytaire pathologique. Elle peut agir sur les vaisseaux sanguins, l'estomac, les muscles lisses de l'intestin et des bronches, les éosinophiles, en se fixant sur les récepteurs H1 à H4.
- ✓ la tryptase est le marqueur le plus spécifique de l'activité mastocytaire. Il s'agit d'une sérine protéase présente en grande quantité dans les mastocytes. Elle augmente la perméabilité vasculaire, inactive le fibrinogène, favorise l'hyperréactivité du muscle lisse bronchique. Cette protéase existe sous 2 isoformes alpha et bêta. Des monomères d'alpha et bêta tryptase immatures sont libérés en continu correspondant au dosage de tryptasémie basale (avec une moyenne de 5 µg/L chez un adulte normal) tandis que des tétramères de bêta tryptase mature stockés dans les granules sécrétoires sont libérés en cas d'activation des mastocytes (23).
- ✓ d'autres enzymes comme la chymase, la carboxypeptine A, des métalloprotéases
- ✓ des médiateurs peptidiques tels que la bradykinine, la substance P, la somatostatine
- ✓ des cytokines (TNF alpha), des chimiokines (IL-8, IL-17, IL-33), des facteurs de croissance (VEGF)

Ces médiateurs préformés entraînent une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une augmentation de l'adhésion des leucocytes, et sont ainsi responsables des symptômes d'hypersensibilité immédiate.

Par ailleurs, l'activation des mastocytes provoque la synthèse puis la libération de médiateurs néoformés :

- ✓ des médiateurs lipidiques comme les prostaglandines D2, le PAF et les leucotriènes qui sont synthétisés à partir des phospholipides membranaires (acide arachidonique et lysoPAF) et qui sont libérés 15 à 30 minutes après l'activation des mastocytes.
- ✓ des cytokines (TNF alpha, IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-17, IL-33, TSLP), des chimiokines (CCL-2, CCL-5, RANTES, IL-8) et des facteurs de croissance (SCF, VEGF) qui sont synthétisés *de novo* plusieurs heures après l'activation des mastocytes.

II. LES POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES

A. Origine et différenciation

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) sont des leucocytes formés dans la moelle osseuse à partir de progéniteurs myéloïdes communs et multipotents (CMP pour common myeloid progenitors) exprimant le CD34 (24).

L'expression de facteurs de transcription tels que GATA-1 (GATA-binding protein 1), PU.1 (E26 family transcription factor), C/EBP α (CCAAT/enhancer-binding protein alpha) permet la différenciation des progéniteurs vers la lignée éosinophile (25). La présence de médiateurs solubles comme l'IL-5, l'IL-3 et le GM-CSF permet ensuite le développement et la maturation des PNE. L'IL-5 et les éotaxines (éotaxine 1 ou CCL-11, éotaxine 2 ou CCL-24 et éotaxine 3 ou CCL-26), chimiokines permettent leur migration de la moelle osseuse vers le sang, par chimiotactisme, où ils représentent moins de 5% des leucocytes totaux circulants, soit 0,1 à 0,5 G/L chez l'adulte sain. Ils se dirigent ensuite vers les tissus (comme l'utérus, le thymus, les glandes mammaires, le tissu adipeux, les poumons, le tube digestif hormis l'œsophage) où se situe la grande majorité de leur population, contribuant ainsi à l'homéostasie tissulaire (26).

B. Récepteurs de surface et morphologie

Les PNE mesurent environ 15 μm de diamètre. Ils sont constitués d'un noyau le plus souvent bilobé, et sont caractérisés par la présence dans leur cytoplasme, de volumineuses granulations basiques acidophiles arrondies, de couleur orangée, colorées par l'éosine, colorant acide, d'où leur nom de polynucléaires éosinophiles. Leur cytoplasme contient également un appareil de Golgi, un réticulum endoplasmique et une mitochondrie (24).

Les PNE expriment à leur surface :

- ✓ Des récepteurs à des cytokines et facteurs de croissance : le plus important étant le récepteur de l'IL-5, dont la sous unité alpha (ou CD125) qui reconnaît spécifiquement l'IL-5 ; mais également des récepteurs pour l'IL-4, l'IL-13, l'IL-33, et le TGF- β (transforming growth factor- β) (27).
- ✓ Des récepteurs pour des chimiokines : Le CCR3 (CC-chemokine receptor-3) est un récepteur capable de se coupler aux éotaxines. Le CCR3 active d'autres récepteurs à la surface des PNE comme le CCL 1 (28).
- ✓ Des récepteurs pour des médiateurs lipidiques tels que le PAF (platelet activating factor), des prostaglandines, des leucotriènes (29).
- ✓ Des PRR capables de reconnaître des antigènes microbiens (30).
- ✓ Les récepteurs des fractions Fc des IgA (Fc α RI/CD89), IgG (Fc γ RII/CD32), IgE (Fc ϵ RI, en très faible quantité et sous forme incomplète), IgD et et IgM, favorisant ainsi les interactions avec le système immunitaire adaptatif (31).
- ✓ Le CRTH2, récepteur de la prostaglandine D2 (32).
- ✓ Le complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II) : favorisant le rôle des PNE en tant que cellule présentatrice d'antigène (24).
- ✓ Des récepteurs d'adhésion comme les cadhérines, les intégrines et les sélectines (33).

C. Fonction en physiologie

Le rôle le plus connu des PNE est la défense contre les parasites et en particulier les helminthes (34–37), les bactéries et les virus.

Les PNE contribuent à l'homéostasie tissulaire, mais leurs mécanismes d'action restent encore peu connus. Par exemple, dans le tissu adipeux, ils protègeraient contre l'obésité ; dans le tractus digestif, ils participeraient à la défense contre les micro-organismes (24). Ils sont présents dans l'utérus à des taux variables selon le cycle menstruel et seraient associés à la réparation des tissus pendant la période post partum. Ils sont utiles à la formation initiale de la glande mammaire et sont également recrutés lors de la grossesse (38). Ils participeraient à la régénération des hépatocytes (39), et des fibres musculaires (40). Dans les poumons, les PNE participeraient à la défense contre les virus, ce qui expliquerait leur nombre élevé en période post natale, et leur très faible nombre au sein des poumons adultes (41). Ils participent également à la régulation immunitaire : ils peuvent notamment être des cellules présentatrices d'antigènes (42), activer les cellules B (43), assurer la survie des plasmocytes dans la moelle osseuse (44).

D. Granules sécrétoires : composition et libération

Les granules primaires sont de petite taille (0,1 à 0,4 µm) et contiennent les cristaux de Charcot Leyden (CLC), ou galectine-10, qui sont des cristaux de forme hexagonale et bipyramidale, caractéristiques des inflammations éosinophiliques telles que l'asthme (45). Les CLC peuvent activer la protéine NLRP3, protéine activatrice de l'inflammasome. Lorsqu'ils sont phagocytés par les macrophages, ils conduisent à la production de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 β (46). Ils sont largement présents dans les réponses immunes de type Th2 (47) notamment l'asthme, la polypose naso-sinusienne ou les infections parasitaires (48).

Les granules secondaires, ou granules majoritaires, mesurent entre 0,5 et 0,8 µm de diamètre, et contiennent la Major Basic Protein (MBP), l'Eosinophil PerOxydase (EPO), l'Eosinophil Cationic Protein (ECP), et l'Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN). Ces quatre protéines représentent 90% de l'ensemble des protéines sécrétées par les granules des PNE. Les granules secondaires contiennent également des cytokines (IFN γ , IL-4, IL-6, TNF, IL-10, IL-12, IL-13) et des facteurs de croissance (38).

1) Modes de sécrétion

Les PNE peuvent libérer leur contenu sécrétoire par trois mécanismes (38,49,50) :

- ✓ **La dégranulation par exocytose** est un mécanisme utilisé pour la défense contre les parasites, notamment par adhérence de la membrane plasmique des éosinophiles à la surface des parasites. Les granules cytoplasmiques fusionnent avec la membrane plasmique, et leur contenu est déversé. Les PNE peuvent même réaliser une exocytose composée, c'est-à-dire que leurs granules peuvent fusionner entre eux dans le cytoplasme, permettant de relarguer simultanément dans l'espace extracellulaire le contenu de plusieurs granules.
- ✓ Les PNE assurant **la dégranulation progressive ou fragmentaire** présentent un réseau tubulaire à l'intérieur de leurs granules. Ce réseau contient des vésicules sombrero (ou EoSVs pour Eosinophil Sombrero Vesicles) dans lesquelles se trouvent les protéines. Les vésicules sombrero, une fois à l'extérieur des granules, traversent le cytoplasme, fusionnent avec la membrane plasmique de l'éosinophile et libèrent leur contenu dans le milieu extracellulaire. Ce mécanisme permet de conserver certains granules intacts dans le cytoplasme du PNE, disponibles pour une autre dégranulation.
- ✓ Enfin lors de la **cytololyse d'un PNE**, le noyau et la membrane plasmique se dissolvent, l'ADN et les granules sont expulsés de la cellule. Certains de ces granules conservent une membrane externe assurant leur persistance dans la circulation sanguine et leur rôle au sein des tissus.

2) Principales protéines des granules secondaires

(1) Major Basic Protein (MBP)

La MBP, qui a un rôle essentiellement cytotoxique, est impliquée dans la défense contre les helminthes (51). Elle induit le relargage d'histamine par les mastocytes et les basophiles (52) et stimule la production d'IL-8 par les polynucléaires neutrophiles (53).

(2) *Eosinophil PerOxydase (EPO)*

L'EPO oxyde le bromure, les nitrites et les thiocyanates en présence de peroxyde d'hydrogène : les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS ou reactive oxygen species) ainsi formés sont capables de détruire les membranes bactériennes (54).

(3) *Eosinophil Cationic Protein (ECP)*

L'ECP et l'EDN appartiennent à la famille des RNases – c'est-à-dire des ribonucléases qui clivent spécifiquement les bases pyrimidiques de l'ARN- et plus particulièrement la famille des RNases A, qui sont des homologues de la protéine bovine pancréatique, d'où l'appellation de RNase 2 (pour l'EDN) et RNase 3 (pour l'ECP). Ce rôle de RNase leur confère des propriétés antivirales (31).

L'ECP et l'EDN partagent 70% d'homologie de séquence, sont codées par deux gènes différents situés sur le chromosome 14, possiblement issus de la duplication d'un même gène il y a plusieurs millions d'années (54)

Le rôle principal en physiologie de l'ECP est un rôle cytotoxique en contribuant à la création de pores transmembranaires dans les cellules cibles, le plus souvent des parasites. (55).

L'ECP peut aussi réguler l'activité des fibroblastes, en augmentant le relargage de collagène et en altérant le métabolisme des protéoglycanes. Elle interagit avec les composants de la cascade de la coagulation ce qui conduit à son accélération.

In vitro, l'ECP a des activités immunomodulatrices telles que l'inhibition de la synthèse des immunoglobulines par les lymphocytes B et l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T.

(4) *Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN)*

Les propriétés de l'EDN ont été mises en évidence de manière fortuite par Mervyn Henry Gordon en 1933, lors de travaux portant sur la maladie de Hodgkin (56).

Le « phénomène de Gordon » correspond à une destruction des cellules de Purkinje du cervelet chez des lapins, dans les suites d'une injection intracérébrale d'une suspension de ganglions lymphatiques riche en éosinophiles, c'est pourquoi l'EDN a initialement été qualifiée de neurotoxine (57).

Cette protéine a été purifiée des années plus tard, par l'équipe de Durack et Gleich en 1981 (58) , et par l'équipe de Peterson et Venge en 1983, qui l'a nommée EPX (eosinophil protein X). (59) Les deux noms EPX et EDN ont été utilisés dans la littérature pour désigner cette protéine de 18.6 kDa (60).

L'EDN est présente majoritairement dans les granules des éosinophiles, mais également en très faible quantité dans les polynucléaires neutrophiles, les basophiles et les macrophages activés (61). Elle serait présente non seulement dans les granules sécrétoires des PNE mais aussi en plus faible quantité dans leur cytoplasme (62). Les expériences qui ont porté sur la quantification de l'EDN au sein des éosinophiles ont retrouvé des concentrations de l'ordre du microgramme par million d'éosinophiles : 4,2 µg/million d'éosinophiles pour l'équipe de Jonsson et Venge (63) et 2,44 µg/million d'éosinophiles pour l'étude la plus récente de Rutten et al (64).

Selon cette même étude, l'intervalle de référence de la concentration en EDN sérique chez des sujets sains adultes serait de 1.98 à 26.10 µg/L. Les valeurs de l'EDN sérique chez les enfants sains serait équivalente avec une valeur médiane de 28,1 µg/L selon une étude japonaise (65).

L'EDN est une protéine qui a des rôles multiples :

- ✓ Elle possède une activité antivirale, de par son activité RNase (54,66).
- ✓ Elle est utile au renouvellement des tissus en augmentant la production de fibroblastes.
- ✓ Elle peut induire la différenciation des cellules dendritiques immatures et leur migration dans les sites inflammatoires (67).
- ✓ Elle se comporte en alarmine, c'est-à-dire comme un médiateur endogène rapidement sécrété par des cellules du système immunitaire inné en réponse à une agression cellulaire et favorise une réponse immunitaire de type Th2 (68).

Le potentiel rôle de l'EDN en tant que biomarqueur a déjà été étudiée dans diverses pathologies. Dans les maladies atopiques, le taux d'EDN sérique pourrait être un biomarqueur de l'activité et de la sévérité de la maladie, mais également un biomarqueur de réponse au traitement. Les taux d'EDN sériques seraient ainsi plus élevés chez les patients présentant un asthme (69,70), une rhino conjonctivite allergique (71), ou une dermatite atopique (72) en l'absence de contrôle thérapeutique de la maladie. C'est aussi le cas pour l'urticaire chronique (73).

III. LES PATHOLOGIES MASTOCYTAIRES

Une atteinte du nombre et de la fonctionnalité des mastocytes peut être responsable de diverses pathologies, qui ne font pas intervenir les mécanismes de l'hypersensibilité immédiate.

A. Le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)

Les 3 critères suivants sont nécessaires afin de confirmer un SAMA (74) :

- ✓ survenue à plusieurs reprises de signes cliniques et symptômes de dégranulation mastocytaire. Ils peuvent être cutanéomuqueux (prurit, urticaire, angioœdème, flush), respiratoires (bronchoconstriction), ORL (congestion nasale, œdème laryngé), digestifs (diarrhée, douleurs abdominales), neurologiques (céphalées), psychiatriques (syndrome anxiodépressif), cardiovasculaires (hypotension, tachycardie), urinaires (pollakiurie), osseux (ostéopénie, ostéoporose).
- ✓ documentation biologique de la dégranulation mastocytaire par l'augmentation transitoire et significative des médiateurs mastocytaires sécrétés mesurables dans le plasma, le sérum ou les urines. Le plus souvent il s'agit un dosage de la tryptase sérique en phase aiguë : celui-ci doit être supérieur à 120% de la tryptasémie basale + 2 µg/L pour confirmer la dégranulation mastocytaire au moment de l'apparition des signes cliniques. Cela correspond à la définition de l'anaphylaxie. Le dosage de l'histamine est moins souvent utilisé du fait de l'absence de seuils diagnostiques validés, de pré-requis techniques sévères, et de sa spécificité inférieure à celle du dosage de la tryptase. Le dosage des métabolites de l'histamine (N méthyl histamine, MIAA) et de la

prostaglandine D2 (11 β -prostaglandine-F2 α , leucotriènes D4 et E4) dans les urines des 24 heures peut être utilisé de manière complémentaire au dosage de la tryptase lorsque les variations de la tryptasémie sont insuffisamment sensibles pour confirmer une dégranulation (75).

- ✓ réponse thérapeutique sous traitement inhibant la production de médiateurs mastocytaires, leur libération dans la circulation périphérique ou bien leur action au sein des tissus (anti histaminiques par exemple). L'absence de ce dernier critère n'exclut pas le diagnostic d'activation mastocytaire si une augmentation des médiateurs libérés par les mastocytes est prouvée, dans le cadre d'une pathologie mastocytaire primaire connue (par exemple, mastocytose) ou d'une pathologie impliquant les IgE connue (par exemple, hypersensibilité IgE médiée).

On distingue donc 3 catégories de SAMA (75–77) :

- ✓ les SAMA primaires, si une population de mastocytes présentant une anomalie monoclonale est détectée. Il peut s'agir d'une mutation de KIT (la mutation la plus fréquemment retrouvée étant D816V) qui signe le diagnostic de mastocytose. L'hyper alpha-tryptasémie héréditaire (hereditary alpha tryptasemia, H α T) fait partie des nouvelles étiologies possibles de SAMA primaire (78). Il est possible de considérer certaines situations comme des SAMA lorsque les critères diagnostiques validés par l'OMS ne sont pas satisfaits en totalité.
- ✓ les SAMA secondaires lorsque les mastocytes sont activés en l'absence de pathologie clonale sous-jacente. Parmi eux, on retrouve les pathologies allergiques de type hypersensibilité IgE médiée, et plus rarement certaines maladies auto immunes ou des infections bactériennes (gastrite à *Helicobacter pylori*, infections cutanées).
- ✓ les SAMA idiopathiques, lorsque les critères de dégranulation mastocytaire sont confirmés et que les explorations n'ont pas permis d'établir un diagnostic de SAMA primaire ou secondaire.

Certains patients peuvent à la fois être atteints de SAMA primaires et secondaires (par exemple, un patient atteint simultanément de mastocytose et d'hypersensibilité IgE médiée).

B. Mastocytoses

1) *Définition*

La mastocytose est un groupe de maladies caractérisé par la prolifération et l'accumulation de mastocytes anormaux dans différents tissus (le plus souvent la peau, la moelle osseuse, mais aussi le tube digestif, les ganglions lymphatiques, les os) et une dérégulation de leur dégranulation.

2) *Epidémiologie*

La mastocytose est considérée comme une maladie orpheline. Sa prévalence est estimée entre 1/40 000 et 1/20 000, mais très probablement sous diagnostiquée car encore peu connue. Une étude réalisée au Danemark en 2014 a retrouvé une prévalence de 9,59 pour 100 000 habitants, toutes formes de mastocytose confondues (79), ce qui est concordant avec les résultats d'une étude néerlandaise (80).

La prise en charge des patients s'effectue donc en centre de référence. Il existe en France 24 centres de compétences pour la mastocytose (CEREMAST, CEntre de REférence des MASTocytoses). Avec un sex-ratio de 1 et des formes familiales très rares, environ 2/3 des mastocytoses concernent une population pédiatrique et 90% des mastocytoses de l'enfant surviennent avant l'âge de 2 ans (81).

3) *Physiopathologie*

Dans la mastocytose, la présence d'une mutation du récepteur c-kit provoque son autophosphorylation, y compris en l'absence de son ligand SCF, engendrant une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant à la différenciation, la migration puis l'accumulation de mastocytes dans les tissus. La mutation la plus fréquente est D816V : il s'agit d'une mutation gain de fonction au sein du codon 816 sur l'exon 17 du gène codant pour c-kit. L'exon 17 peut parfois faire l'objet de plusieurs mutations.

Les mastocytes sont donc anormaux. Sur le plan morphologique, le noyau est ovale, les granules cytoplasmiques sont peu nombreux. Ils expriment le CD2 et le CD25 de manière aberrante, et peuvent avoir une expression membranaire du CD117 diminuée ou abolie (82).

4) Formes cliniques

La classification proposée par l'OMS pour les mastocytoses a été révisée en 2016 (83). On distingue les mastocytoses cutanées, où les mastocytes anormaux s'accumulent uniquement au niveau de la peau, des mastocytoses systémiques, où l'infiltration de mastocytes est multifocale et peut ne pas intéresser la peau. Enfin, le sarcome mastocytaire (Mast cell sarcoma, MCS) est une forme rare de tumeur maligne à fort potentiel métastatique composée de mastocytes présentant des atypies cytonucléaires (noyau multilobé, cellules multinucléées, absence de granules) (84).

(1) Mastocytoses cutanées

Les mastocytoses cutanées sont les formes les plus fréquentes de mastocytose. Elles surviennent le plus souvent dans l'enfance et régressent spontanément à l'adolescence. Leur diagnostic repose sur l'existence de lésions cutanées typiques et la mise en évidence d'un infiltrat histologique de cellules mastocytaires.

L'*urticaria pigmentosa* est la forme la plus fréquente de mastocytose cutanée. Cliniquement on retrouve des lésions maculeuses ou papuleuses rougeâtres ou brunâtres situées essentiellement au niveau du tronc ; Ces lésions sont le plus souvent positives pour le phénomène de Darier, c'est-à-dire qu'elle deviennent urticantes en cas de frottement mécanique (85). L'*urticaria pigmentosa* disparaît le plus souvent avant l'âge adulte.

La mastocytose cutanée diffuse est une forme rare de mastocytose, moins de 50 cas sont décrits (86). Elle survient chez les nouveaux nés et les nourrissons. Elle se caractérise par un érythème généralisé, une pachydermie et un dermographisme (87). Les lésions cutanées peuvent être associées à des symptômes de dégranulation mastocytaire comme le flush, la diarrhée mais aussi l'hypotension et le choc anaphylactique et ainsi engager le pronostic vital (88).

Le mastocytome de la peau survient en général dans les 3 premiers mois de vie et disparaît à l'adolescence. La lésion cutanée est le plus souvent unique, en relief, brune ou jaunâtre (89).

(2) Mastocytoses systémiques

Contrairement aux mastocytoses cutanées, les mastocytoses systémiques surviennent le plus souvent à l'âge adulte. Chez l'adulte, l'atteinte cutanée est souvent présente et fréquemment associée à une atteinte médullaire.

Le diagnostic de mastocytose systémique repose sur l'existence du critère majeur et d'un critère mineur, ou bien de 3 critères mineurs en l'absence du critère majeur (Tableau 1).

Critère majeur	Présence d'infiltrats denses et multifocaux (>15 mastocytes par agrégat) dans une biopsie extracutanée (biopsie ostéomédullaire le plus souvent)
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none">✓ plus de 25% des mastocytes sont atypiques ou de forme allongée✓ présence de la mutation D816V dans la moelle ou dans un organe extracutané✓ expression du CD2 ou CD25 par les mastocytes médullaires ou extracutanés✓ élévation de la tryptase sérique supérieure à 20 µg/L en l'absence d'hémopathie myéloïde
Mastocytose si...	1 critère majeur + 1 critère mineur 3 critères mineurs

Tableau 1 : Critères majeurs et mineurs définis par l'OMS permettant le diagnostic de mastocytose systémique (90)

Ces critères reposent sur des analyses biologiques (dosage de la tryptasémie basale, recherche de l'expression de CD2 et CD25 par les mastocytes en cytométrie de flux) et histologiques (analyse anatomopathologique à la recherche d'une infiltration mastocytaire).

On distingue 5 formes cliniques de mastocytose systémique (90):

- ✓ La mastocytose systémique indolente (Indolent Systemic Mastocytosis, ISM) est la forme la plus fréquente mais aussi celle de meilleur pronostic. Les symptômes causés par la dégranulation mastocytaire sont fréquents mais le degré d'infiltration médullaire est faible (91). La plupart des patients ont une tryptasémie basale supérieure à 20 µg/L.
- ✓ La mastocytose latente (Smoldering Systemic Mastocytosis, SSM) reste de bon pronostic mais moins favorable que l'ISM en raison de la possibilité d'évolution vers une forme plus agressive.
- ✓ La mastocytose associée à une hémopathie clonale (Systemic Mastocytosis with an Associated clonal Hematopoietic non-MC Disease, SM-AHNMD) et la mastocytose agressive (Agressive Systemic Mastocytosis, ASM) sont des mastocytoses que l'on qualifie d'avancées, et pour lesquelles l'espérance de vie est réduite.
- ✓ La leucémie à mastocytes (Mast Cell Leukemia, MCL) est de très mauvais pronostic. Le critère diagnostique de la MCL est une infiltration médullaire par des mastocytes immatures supérieure à 20%. Des mastocytes immatures peuvent également être détectés dans la circulation périphérique (92).

C'est la présence ou l'absence de signes B ou C qui permet de définir l'appartenance à ces différentes formes cliniques de mastocytose systémique (Tableau 2).

<p>1-Mastocytose indolente (ISM) Critères de mastocytose systémique sans signes C, sans hémopathie associée</p>	<p style="text-align: center;">Signes B</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ BOM infiltrée par 30% de mastocytes ou plus, et/ou tryptasémie basale supérieure à 200 µg/L ✓ signes de dysplasie ou de prolifération dans les lignées non mastocytaires, sans argument pour un diagnostic de SM-AHNMD ✓ hépatomégalie sans insuffisance hépatique et/ou splénomégalie et/ou adénopathies supérieures à 2 cm
<p>2-Mastocytose de type smoldering (SSM) Critères de mastocytose systémique avec au moins 2 signes B, sans signes C</p>	
<p>3-Mastocytose systémique associée à une hémopathie (SM-AHNMD) Critères de mastocytose systémique avec présence d'une autre hémopathie clonale non mastocytaire</p>	
<p>4-Mastocytose systémique agressive (ASM) Critères de mastocytose systémique avec au moins 1 signe C</p>	<p style="text-align: center;">Signes C</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ neutropénie <1G/L et/ou anémie <10 g/dL et/ou thrombopénie <100 G/L ✓ hépatomégalie avec perturbation du bilan hépatique et/ou ascite et/ou hypertension portale ✓ atteinte du squelette avec fractures pathologiques et/ou lésions ostéolytiques ✓ splénomégalie avec hypersplénisme ✓ malabsorption avec perte de poids liée à des infiltrats mastocytaires gastrointestinaux
<p>5-Leucémie à mastocytes (MCL) Critères de mastocytose systémique avec infiltration par des mastocytes immatures supérieure à 20% sur la biopsie médullaire</p>	

Tableau 2 : Classification OMS des mastocytoses systémiques (90)

(3) *Sarcome mastocytaire*

Le sarcome mastocytaire est une tumeur localisée. Son diagnostic est difficile notamment car les anomalies des mastocytes ne sont pas spécifiques de ce type de tumeur (84). Les critères de mastocytose systémique ne sont pas remplis.

(4) *Diagnostics différentiels*

L'hyperplasie mastocytaire correspond à une augmentation du nombre de mastocytes dans les tissus, mais sans anomalie clonale, dans un contexte réactionnel comme l'inflammation.

Les diagnostics différentiels des pathologies impliquant une dégranulation mastocytaire sont multiples, notamment car les symptômes de dégranulation mastocytaire sont aspécifiques. Ils doivent être évoqués lorsque les critères précédemment cités ne sont pas satisfaits.

On peut citer certaines infections myocardiques, les troubles endocrinologiques tels que l'hypopituitarisme, les infections bactériennes, certaines affections neurologiques comme les tumeurs du système nerveux central.

Par ailleurs, les facteurs favorisant la dégranulation mastocytaire sont multiples : l'exercice physique intense, les émotions, les venins d'hyménoptères, les aliments histamino-libérateurs (alcool, blanc d'œuf, chocolat, fraises, ananas, fruits exotiques, crustacés, poissons, tomates), les médicaments histamino-libérateurs (quinolones, produits de contraste iodés, curares, morphiniques).

L'urticaire chronique spontanée est définie par des poussées d'urticaire quotidiennes ou quasi quotidiennes depuis plus de 6 semaines en l'absence de facteur déclenchant identifié. Les lésions cutanées sont causées par une activation et une dégranulation excessive des mastocytes qui, contrairement à la mastocytose, ne présentent pas d'anomalie (93).

Enfin, une élévation de la tryptasémie basale peut être retrouvée chez des patients âgés, chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, de coronaropathie, ou d'hémopathie maligne (94).

5) Traitements

Les traitements des mastocytoses systémiques dépendent de la forme clinique. Le traitement des ISM repose principalement sur l'éviction des facteurs favorisant la dégranulation mastocytaire (physiques, alimentaires, médicamenteux), la prescription de molécules atténuant les symptômes de dégranulation mastocytaire notamment les anti-histaminiques, et la prise en charge des conséquences de la maladie (ostéoporose, anaphylaxie).

Les mastocytoses avancées nécessitent des thérapies plus lourdes. Elles peuvent être traitées par des inhibiteurs de tyrosine kinase (Midostaurine, Imatinib) en fonction de la mutation KIT (95) ou par des analogues nucléosidiques tels que la Cladribine (2CdA) en cas d'atteinte d'organes multiples si la progression est lente (96).

La prise en charge des SM-AHNMD dépend de l'atteinte clinique et histologique, et peut aller jusqu'à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (91).

C. L'hyper alpha-tryptasémie héréditaire

1) Définitions

L'HαT est un trait génétique de transmission autosomique dominante lié à l'augmentation du nombre de copies du gène TPSAB1 qui code pour l'alpha tryptase. Sa prévalence est sous-estimée du fait de l'identification très récente de cette pathologie (97). Selon une étude britannique récente, la prévalence de l'HαT serait de 5% dans la population (98), elle serait donc bien plus fréquente que les anomalies mastocytaires clonales. La coexistence de l'HαT et d'une mastocytose est possible (99,100).

2) Physiopathologie

Le gène TPSAB1 est situé sur le bras court du chromosome 16. Il code pour l'alpha tryptase ou la bêta tryptase, contrairement au gène TPSAB2 situé sur le même locus, qui code uniquement pour la bêta tryptase.

La plupart des individus atteints d'H α T ont une duplication du gène TPSAB1 c'est-à-dire une copie supplémentaire de ce gène sur 1 des 2 ou sur les 2 chromosomes 16, mais l'existence de plus de 2 copies de TPSAB1 a déjà été rapportée (101).

Les sujets atteints d'H α T ont généralement une tryptasémie basale supérieure ou égale à 8 μ g/L (78).

3) Signes cliniques

Cette élévation de la tryptasémie basale peut être associée ou non à des signes cliniques, les plus fréquents étant des signes digestifs (diarrhée, ballonnements, pyrosis), cutanés (prurit, urticaire, flush), neurologiques (dysautonomie). Les patients peuvent également présenter une hyperlaxité ligamentaire, des anomalies osseuses congénitales, un retard à la perte de la dentition primaire (102). Le risque d'anaphylaxie et en particulier aux venins d'hyménoptères est élevé chez ces patients, notamment lorsque l' H α T est associée à une mastocytose systémique (103,104).

4) Diagnostic

Le diagnostic de certitude de l'H α T repose sur des explorations génétiques par une analyse de l'ADN par la technique de PCR digitale en gouttelettes (droplet digital PCR), actuellement disponible uniquement dans quelques centres européens.

RATIONNEL DE L'ETUDE

Les interactions entre PNE et mastocytes ont été étudiées *in vitro* et *in vivo*. Un axe PNE-mastocytes a été observé dans de nombreuses maladies (105,106) comme les pathologies allergiques, les œsophagites à éosinophiles (107), les cancers gastriques (108), ce qui impliquerait une capacité de recrutement des PNE par les médiateurs mastocytaires (notamment la tryptase, (109)) et inversement. Quelques études tendent à démontrer l'existence d'une synapse immunologique entre PNE et mastocytes, favorisant les échanges et une régulation mutuelle (110).

Par ailleurs, les médiateurs mastocytaires sont capables d'activer les PNE et d'induire leur dégranulation. C'est le cas de la tryptase (111), de l'histamine (112), de la prostaglandine D2 dont le récepteur CRTH2 est exprimé à la surface des PNE. Inversement les éosinophiles peuvent induire une activation mastocytaire grâce à la MBP, l'EPO et l'ECP (113).

De plus, certains facteurs permettant la différenciation et la survie des PNE sont produits par les mastocytes et inversement : GM-CSF, l'IL-5, le TNF alpha, agissent sur le PNE (114), et le SCF régule les mastocytes (115).

Une hyperéosinophilie est retrouvée dans environ 10 à 15% des cas de mastocytoses (116,117) et s'accompagne en général d'un mauvais pronostic si elle résulte d'une pathologie clonale en cas de mastocytose avancée (118). Ce pourcentage est plus élevé dans les formes agressives de mastocytose (119). Compte-tenu de la variabilité du taux d'éosinophiles circulants, nous émettons l'hypothèse que le dosage de l'EDN, marqueur d'activation éosinophilique, est robuste pour le diagnostic et le suivi des pathologies mastocytaires. L'objectif principal de notre étude sera de décrire les caractéristiques de l'EDN comme biomarqueur dans les pathologies mastocytaires ; puis, dans un second temps, de déterminer si le taux d'EDN sérique peut être un marqueur pronostique dans ces pathologies.

MATERIELS ET METHODES

I. PATIENTS

Dans le cadre de notre étude, nous avons travaillé rétrospectivement sur une cohorte de patients âgés de plus de 16 ans ayant une suspicion de pathologie mastocytaire, reçus à l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille entre juillet 2015 et octobre 2020, et pour lesquels il existe un ou plusieurs prélèvements de sérum en sérothèque au laboratoire d'Immunologie de l'IHU Méditerranée Infection. En fonction du diagnostic clinique retenu, les patients ont été classés en différents groupes :

- ✓ Pathologie mastocytaire confirmée selon les critères OMS de 2016 (90)
- ✓ Pathologie mastocytaire fortement suspectée mais non confirmée après exploration : présence de signes cliniques évocateurs et de certains critères diagnostiques de mastocytose
- ✓ Urticaire chronique confirmée
- ✓ Groupe contrôle

Les patients suivants ont été exclus de l'étude :

- ✓ Femmes enceintes
- ✓ Patients de moins de 16 ans
- ✓ Patients atteints d'une pathologie impliquant les éosinophiles : asthme hyperéosinophilique, pneumopathie à éosinophiles, syndrome hyperéosinophilique idiopathique, infection parasitaire, leucémie à éosinophiles
- ✓ Patients dans un contexte d'anaphylaxie au moment du prélèvement

Les données cliniques, paracliniques, biologiques et anatomopathologiques relatives à toute pathologie mastocytaire ont été récoltées rétrospectivement via les dossiers médicaux électroniques et colligés dans une base de données pseudonymisée.

II. METHODE DE MESURE DE L'EDN

Les mesures de l'EDN ont été réalisées au laboratoire d'immunologie de l'IHU Méditerranée Infection (AP-HM, Marseille, France), à l'aide d'un automate ImmunoCAP™ 250 (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suède), à partir d'échantillons de sérum conservés à -80°C.

La mesure quantitative de l'EDN a été réalisée par méthode fluoro-immuno-enzymatique (FEIA). En pratique, des anticorps monoclonaux anti-EDN, appelés anticorps de capture, fixés de manière covalente à une membrane de nitrocellulose hétérogène servant de support de la réaction, sont incubés avec les échantillons de sérum ou de plasma et y captent les molécules d'EDN dans l'échantillon de sérum ou de plasma. Lors de la phase suivante, des anticorps de détection reconnaissant d'autres épitopes de l'EDN et couplés à une enzyme sont ajoutés au milieu de réaction. Les complexes EDN-anticorps de détection-enzyme, immobilisés sur le support grâce aux anticorps de capture, sont ensuite incubés avec un substrat de l'enzyme, conduisant à la formation d'un produit fluorescent. Cette méthode sandwich avec détection amplifiée par l'utilisation d'une réaction enzymatique améliore la sensibilité de détection. A l'arrêt de la réaction, la fluorescence fixée au support est mesurée. L'intensité du signal est corrélée à la quantité d'EDN dans l'échantillon : une courbe d'étalonnage est utilisée pour transformer les valeurs de réponse de fluorescence en concentration.

L'EDN purifiée (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suède) est utilisée pour développer une courbe d'étalonnage composée de 5 points d'étalonnage avec une plage de mesure de 2 à 200 µg/L (2, 5, 15, 50 et 200 µg/L). La fluorescence est mesurée par l'instrument ImmunoCAP™ 250 à la fin du test et la concentration EDN de l'échantillon est rendue en µg/L. Pour les valeurs d'EDN sérique supérieure à 200 µg/L, nous avons estimé la concentration d'EDN à partir des données de calibration et une régression logistique en 4 paramètres. Les valeurs de l'EDN circulante chez un même patient diffèrent selon le support utilisé, plasma ou sérum : les concentrations en EDN sont plus élevées dans le sérum que dans le plasma.

III. ETHIQUE

Conformément à la Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, le recueil des consentements n'a pas été nécessaire car il s'agit d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine. Les patients ont été informés de l'utilisation potentielle des fonds de tubes à des fins de recherche après anonymisation et peuvent exprimer leur opposition.

Les chefs de services des différents pôles concernés ont donné leur accord écrit pour participer à ce travail, et la Commission d'accès aux données de santé de l'AP-HM a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude, qui a été enregistrée sur le Portail d'Accès aux Données de Santé de l'AP-HM sous le numéro PADS20-253.

IV. STATISTIQUES

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Graphpad Prism 9.2.0. Pour les patients ayant plusieurs prélèvements la première valeur de l'EDN prélevée a été retenue pour la plupart des calculs. Les résultats sont exprimés en médiane (25-75 centile), sauf mention contraire. La comparaison des groupes a été réalisée par test de Student ou de Kruskal-Wallis, où la différence est considérée comme significative si la p-value est inférieure à 0,05. Les analyses de corrélation ont été réalisées à l'aide d'un test de Spearman. Les p-values inférieures à 0,0001 sont représentées par quatre astérisques, les p-values inférieures à 0,001 sont représentées par trois astérisques, les p-values inférieures à 0,05 sont représentées par un astérisque, les p-values supérieures à 0,05 sont représentées par les lettres ns (non significatif).

RESULTATS

I. DEMOGRAPHIE

Au total, 84 prélèvements de sérum correspondant à 74 patients ont été étudiés, répartis de la façon suivante : 30,95% (26/84) des prélèvements appartiennent au groupe contrôle, 11,90% (10) au groupe urticaire chronique, 47,62% (40) au groupe mastocytose confirmée, et 9,52% (8) au groupe mastocytose non confirmée.

Nous avons distingué, au sein du groupe mastocytose confirmée, les mastocytoses cutanées (3 prélèvements) des mastocytoses systémiques (37 prélèvements), ces dernières étant séparées en 3 sous-groupes selon la classification OMS de 2016 : ISM (33 prélèvements), SSM (1 prélèvement), SM-AHNMD (3 prélèvements). L'ensemble des données cliniques est présenté dans le Tableau 3.

L'âge médian dans la population totale est de 46,67 ans, le sex-ratio H/F de 0,65.

On retrouve 55,56% des patients atteints de mastocytose systémique qui ont au moins un antécédent d'anaphylaxie. Parmi les causes d'anaphylaxie, la plus fréquente est l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères dans un tiers des cas (9 patients sur 27). Parmi les patients de notre cohorte, 13 présentent au moins un antécédent atopique personnel (antécédent de dermatite atopique, d'asthme, d'allergie(s) alimentaire(s) ou rhino conjonctivite allergique). Les caractéristiques biologiques de la population sont indiquées dans le Tableau 4.

Caractéristiques cliniques	Groupe contrôle	Urticaire chronique	Mastocytose confirmée			Mastocytose cutanée	Mastocytose non confirmée	Total
			Mastocytose systémique					
			ISM	SSM	SM-AHNMD			
Nombre de patients	26	10	24	1	2	3	8	74
Nombre de prélèvements	26	10	33	1	3	3	8	84
Sexe masculin	9	4	12	0	1	3	1	33
Age au premier prélèvement (ans)	42,31 (25,05-56,14)	35,71 (22,63-50,57)	50,81 (41,25-62,86)	41,68	45,92 (40,05-51,79)	64,47 (58,56-80,25)	54,06 (40,08-65,21)	46,67 (36,52-58,15)
ATCD dermatite atopique	0	2	1	0	0	0	0	3
ATCD asthme	0	0	1	0	0	0	0	1
ATCD rhinoconjonctivite	0	3	3	0	0	1	1	8
ATCD allergie alimentaire	0	0	2	1	0	0	1	4
ATCD anaphylaxie*	0	2	14	1	0	1	5	23
Anaphylaxie d'effort		1	0	0		0	0	1
Anaphylaxie alimentaire		1	4	1		0	1	8
Anaphylaxie médicamenteuse		0	4	1		0	3	8
Anaphylaxie aux venins d'hyménoptères		0	9	0		1	0	9

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de la population

* : survenue d'un ou plusieurs épisodes d'anaphylaxie chez un même patient. Le ou les facteurs déclenchants de l'anaphylaxie sont détaillés dans les lignes inférieures.

Données biologiques	Groupe contrôle	Urticaire chronique	Mastocytose confirmée				Mastocytose non confirmée	Total
			Mastocytose systémique			Mastocytose cutanée		
			ISM	SSM	SM-AHNMD			
Nombre de prélèvements	26	10	33	1	3	3	8	84
Hémoglobine (g/dl)	14 (13-15)	14,5 (13-16)	14 (12-14,25)	12	11 (9,9-12)	16	14 (12-14,25)	14 (12-15)
Lymphocytes (G/L)	1,7 (1,48-1,31)	2,71 (1,71-3,19)	2,35 (1,6-1,19)	2,3	2,2 (0,27-2,4)	2,14	2,26 (1,8-3,15)	2,1 (1,6-2,8)
Basophiles (G/L)	0,04 (0,03-0,04)	0,03 (0,01-0,05)	0,04 (0,01-0,06)	0,04	0,07 (0,05-0,09)	0,03	0,08 (0,06-0,15)	0,04 (0,03-0,06)
Eosinophiles (G/L)	0,11 (0,06-0,23)	0,11 (0,05-0,21)	0,15 (0,07-0,31)	0,06	0,51 (0,46-1,7)	0,07 (0,05-0,08)	0,16 (0,1-0,28)	0,14 (0,06-0,26)
Neutrophiles (G/L)	3,94 (3,5-5,37)	3,52 (2,88-6,58)	4,35 (3,2-5,66)	2,8	5,6 (4,5-7,6)	4,08 (8,54-13)	4,63 (2,98-11,28)	4,19 (3,23-5,78)
IgE totales (kU/L)	31,7 (20,85-135,5)	479,5 (124,3-2412)	36,75 (5,58-179,3)	2	17,8	17,3	192,6 (26,1-359)	43,2 (17,68-192)
Tryptasémie basale (µg/L)	4,19 (3,61-6,03)	6,72 (3,57-9,78)	45,8 (25,15-81,35)	53,4	46,9 (10,7-106)	42,6 (22,2-79,8)	23,1 (14,33-29,48)	22,15 (6,03-50,23)
EDN (µg/L)	46,2 (33,28-69,15)	30,15 (16,65-54,63)	62,4 (42,6-114,5)	24,4	226,4 (131-247,2)	41,8 (25-105)	62,9 (32,6-71,18)	54,95 (32,43-86,45)
Rapport EDN/Eos (µg/G)	434,6 (236,6-741,8)	281,9 (241,1-469,2)	499,9 (278,5-773)	406,5	256,9 (145,4-492,2)	1074 (836-1313)	314,3 (243,1-454,6)	406,7 (256,9-703,6)
Rapport EDN/tryptase	12,23 (7,43-16,95)	6,05 (3,1-7,87)	1,55 (0,81-3,03)	0,46	4,83 (2,33-12,24)	0,59 (0,52-4,73)	2,24 (1,36-3,34)	2,96 (1,29-7,49)

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques de la population

Les données histologiques sont rapportées dans le Tableau 5. Parmi les patients atteints de mastocytose systémique, il existe une infiltration mastocytaire dans 10 biopsies ostéomédullaires sur 13 et dans 6 myélogrammes sur 11 réalisés, tandis que 26,7% des patients atteints de mastocytose confirmée portent une mutation D816V.

Données histologiques	C	UC	Mastocytose confirmée				M NC	T
			Mastocytose systémique			MCu		
			ISM	SSM	SM-AHNMD			
Nombre de patients	26	10	24	1	2	3	8	74
BOM ?	0	0	11	1	1	0	2	14
Infiltrat mastocytaire ?			8	1	1		0	10
Myélogramme ?	0	0	10	0	1	0	3	13
Infiltrat mastocytaire ?			6		0		0	6
Biopsie cutanée ?	0	2	10	0	1	3	2	19
Infiltrat mastocytaire ?		0	4		1	3	1	9
Biopsie digestive ?	0	1	8	1	1	0	4	15
Infiltrat mastocytaire ?		0	2	0	0	0	0	2
Mutation de KIT ?		0	4	0	2	2	0	8

Tableau 5 : Caractéristiques histologiques de la population

Légende : C : Contrôle ; M : Mastocytose ; MCu : Mastocytose cutanée ; NC : Non confirmée ; UC : Urticaire chronique ; T : total ; BOM : biopsie ostéomédullaire

II. PERFORMANCES CLINIQUES DE L'EDN

Nous avons dosé l'EDN sérique dans les différents groupes cliniques constitués (Tableau 6). Il n'existe pas de différence significative de la concentration en EDN en fonction du sexe ($p=0,45$) ou de l'âge ($p=0,57$).

La concentration médiane en EDN est significativement plus élevée chez les patients pour lesquels la mastocytose est confirmée par rapport au groupe contrôle (63,55 vs 46,2 $\mu\text{g/L}$, $p=0,02$) et au groupe urticaire chronique (63,55 vs 30,15 $\mu\text{g/L}$, $p=0,002$). L'EDN chez les patients urticaire chronique est deux fois moins élevée que chez les patients pour lesquels la mastocytose n'est pas confirmée (30,15 vs 62,90 $\mu\text{g/L}$, $p=0,05$) (Figure 1).

EDN ($\mu\text{g/L}$)	Groupe contrôle	Urticaire chronique	Mastocytose non confirmée	Mastocytose confirmée	Total
Valeur minimale	9,13	11,3	24,7	13,6	9,13
Valeur maximale	159	63,7	130	247,2	247,2
Médiane (25 ^e -75 ^e percentile)	46,2 (33,28-69,15)	30,15 (16,65-54,63)	62,9 (32,6-71,18)	63,55 (40,68-121,8)	54,95 (32,43- 86,45)
Moyenne	54,55	35,28	61,65	87,04	68,4

Tableau 6 : Répartition des valeurs de l'EDN

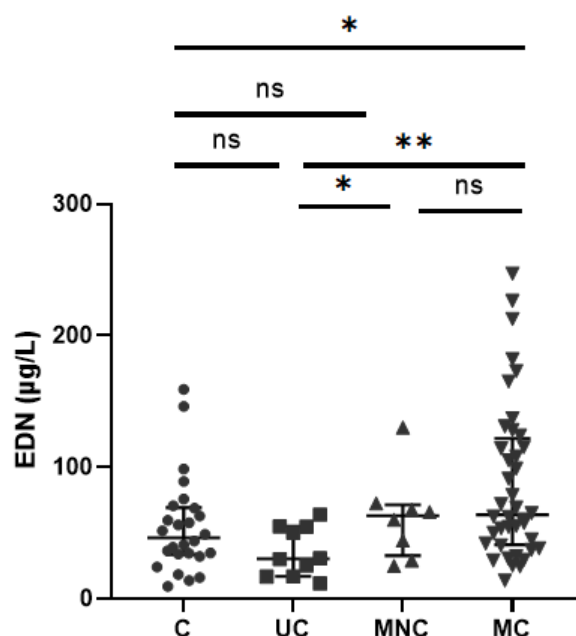


Figure 1 : Dosage de l'EDN dans les 4 groupes

Légende : C : groupe contrôle, UC : urticaire chronique, MNC : mastocytose non confirmée, MC : mastocytose confirmée. Les résultats sont exprimés en médiane (25^{ème}-75^{ème} percentile). * correspond à une p-value inférieure à 0,05 ; ** correspond à une p-value inférieure à 0,01 ; ns correspond à une différence non significative.

Nous avons ensuite comparé les concentrations en EDN au sein des différents sous-groupes de mastocytose systémique en associant les ISM et les SSM qui sont les formes non avancées de mastocytoses systémiques.

La valeur médiane de l'EDN des prélèvements SM-AHNMD est significativement plus élevée que celle du groupe contrôle (224,4 vs 46,2 $\mu\text{g/L}$, $p=0,002$), que celle du groupe ISM+SSM (226,4 vs 62,3 $\mu\text{g/L}$, $p=0,004$) et celle du groupe mastocytose non confirmée (226,4 vs 62,9 $\mu\text{g/L}$, $p=0,01$) (Figure 2). Les valeurs du groupe ISM+SSM sont également significativement plus élevées que dans le groupe contrôle (62,3 $\mu\text{g/L}$ vs 46,2 $\mu\text{g/L}$, $p=0,04$).

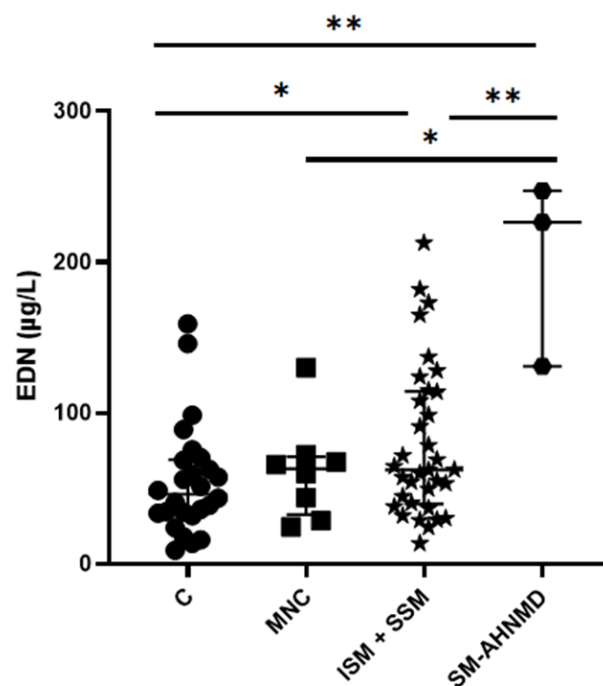


Figure 2 : Comparaison de l'EDN chez les mastocytoses systémiques par rapport au groupe contrôle et aux mastocytoses non confirmées

Légende : C : groupe contrôle, MNC : mastocytose non confirmée

Les résultats sont exprimés en médiane (25^{ème}-75^{ème} percentile).

* correspond à une p-value inférieure à 0,05 ; ** correspond à une p-value inférieure à 0,01 ; ns correspond à une différence non significative.

Nous avons recherché l'existence d'une corrélation entre les valeurs d'EDN et les taux d'éosinophiles circulants : ces deux paramètres ne sont pas corrélés au sein du groupe contrôle même si on note une p-value proche de la significativité ($r=0,41$, $p=0,09$). Les valeurs d'EDN et de PNE circulants sont en revanche corrélées de manière significative dans le groupe mastocytose confirmée ($r=0,72$, $p<0,0001$) et dans le groupe ISM+SSM ($0,66$, $p=0,0002$) (Figure 3 à 5).

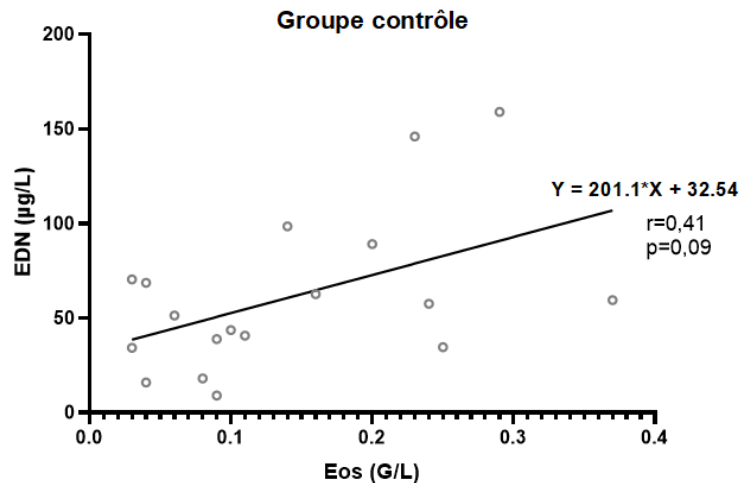


Figure 3 : Corrélation entre EDN et éosinophiles au sein du groupe contrôle

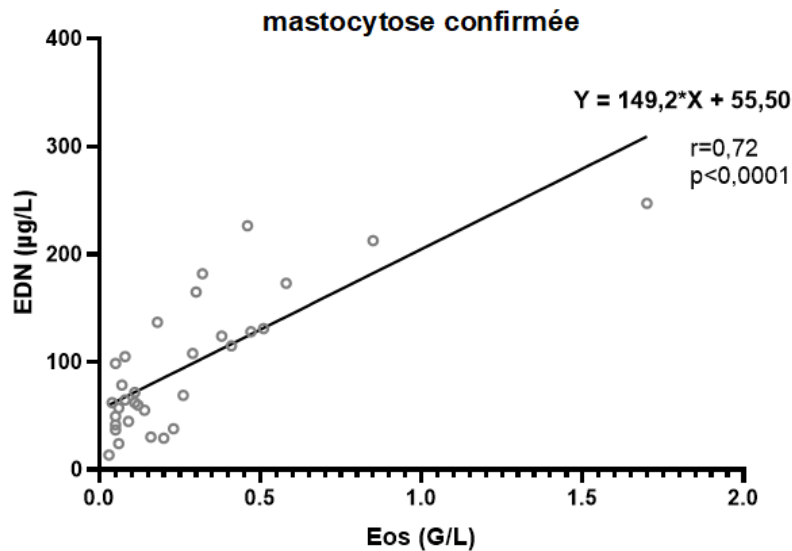


Figure 4 : Corrélation entre EDN et éosinophiles au sein du groupe mastocytose confirmée

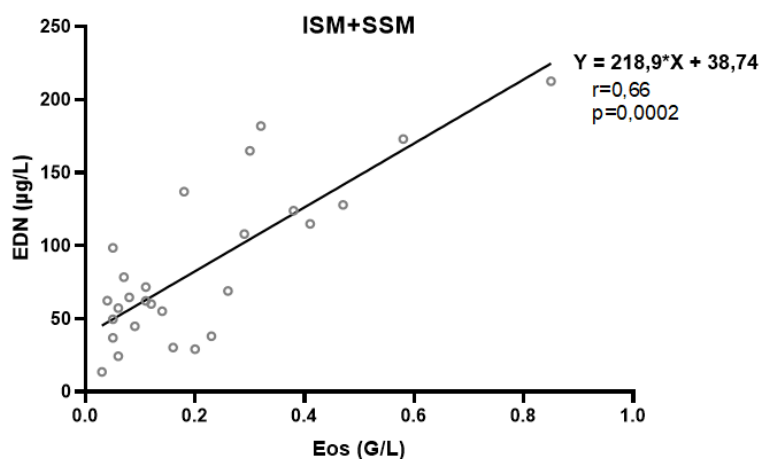


Figure 5 : Corrélation entre EDN et éosinophiles au sein du groupe ISM+SSM

Nous avons ensuite comparé les valeurs de l'EDN rapportée au nombre d'éosinophiles circulants (rapport EDN/Eos, en µg/G) dans les mêmes groupes (Tableau 7). Aucune différence statistiquement significative du rapport EDN/Eos n'a été mise en évidence entre les 4 principaux groupes, ni entre les différents sous-groupes (Figures 6 et 7).

EDN/Eos (µg/G)	Groupe contrôle	Urticaire chronique	Mastocytose non confirmée	Mastocytose confirmée	Total
Valeur minimale	101,4	42,31	232,8	145,4	42,31
Valeur maximale	2350	747,5	556,9	1972	2350
Médiane (25 ^e -75 ^e percentile)	434,6 (236,6-741,8)	281,9 (241,1-469,2)	314,3 (243,1-454,6)	495,5 (274,4-796,8)	406,7 (256,9-703,6)
Moyenne	627,7	339,7	342	597,2	552,9

Tableau 7 : Valeurs du rapport EDN/Eos dans la population totale et les 4 groupes constitués

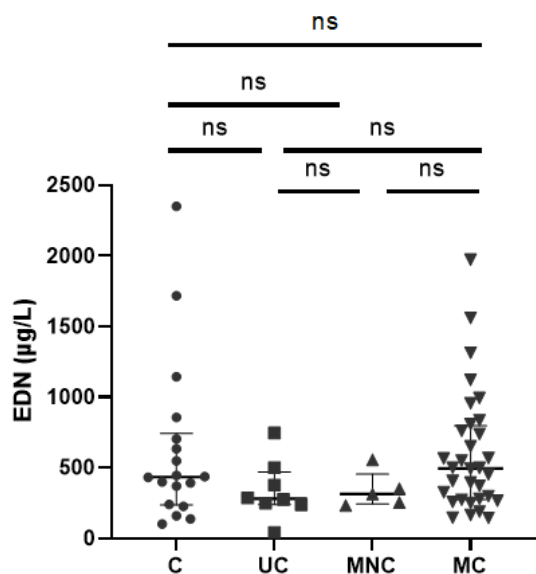


Figure 6 : Dosage du rapport EDN/Eos dans les 4 groupes

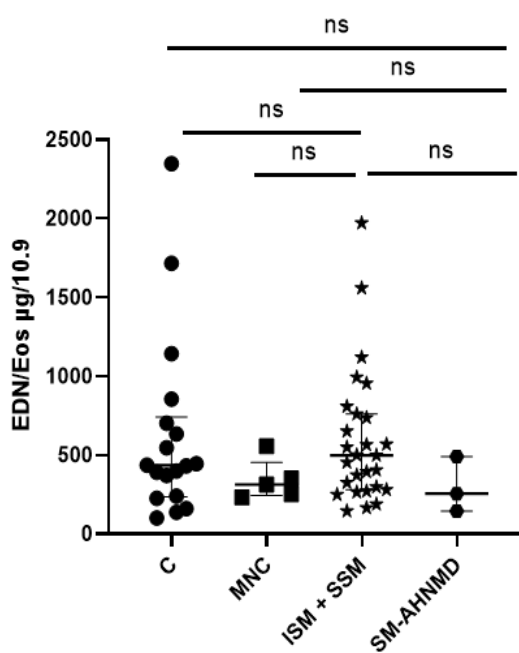


Figure 7 : Comparaison du rapport EDN/Eos chez les mastocytoses systémiques par rapport au groupe contrôle et aux mastocytoses non confirmées

Légende : C : groupe contrôle, UC : urticaire chronique, MNC : mastocytose non confirmée, MC : mastocytose confirmée.

Les résultats sont exprimés en médiane (25^{ème}-75^{ème} percentile); ns correspond à une différence non significative.

Nous avons ainsi recherché les performances du taux d'éosinophiles circulants (Tableau 8). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes pour le taux d'éosinophiles.

Eos (G/L)	Groupe contrôle	Urticaire chronique	Mastocytose non confirmée	Mastocytose confirmée	Total
Valeur minimale	0,03	0,03	0	0,03	0
Valeur maximale	0,37	0,39	0,16	0,15	0,14
Médiane (25 ^e -75 ^e percentile)	0,11 (0,06-0,23)	0,11 (0,05-0,21)	0,16 (0,1-0,27)	0,15 (0,06-0,37)	0,14 (0,06-0,26)
Moyenne	0,14	0,14	0,17	0,27	0,21

Tableau 8 : Taux d'éosinophiles dans la population totale et les 4 groupes constitués

Nous nous sommes ensuite intéressés aux valeurs de tryptasémie basale (Tb) et à l'EDN rapportée à la valeur de tryptasémie basale (rapport EDN/Tb) (Tableau 9).

		Groupe contrôle	Urticaire chronique	Mastocytose non confirmée	Mastocytose confirmée	p-value
Tryptase basale (Tb)	Valeur minimale	1,66	2,38	9,06	3,24	<10 ⁻⁴
	Valeur maximale	10,1	15,3	46,9	322	
	Médiane (25^e-75^e percentile)	4,19 (3,61-6,03)	6,72 (3,57-9,78)	23,1 (14,33-29,48)	46,35 (24,78-79,23)	
	Moyenne	4,99	7,23	24,05	61,23	
EDN/Tb	Valeur minimale	1,35	1,08	1,28	0,04	<10 ⁻⁴
	Valeur maximale	27,81	17,55	14,35	33,33	
	Médiane (25^e-75^e percentile)	12,23 (7,43-16,95)	6,05 (3,1-7,87)	2,24 (1,36-3,34)	1,58 (0,68-3,19)	
	Moyenne	13,01	6,36	3,64	3,38	

Tableau 9 : Valeurs de tryptasémie basale et du rapport EDN/Tb dans la population totale et les 4 groupes constitués

Le calcul de la p-value dans ce tableau est le résultat d'une analyse de comparaison entre les groupes contrôle, urticaire chronique et mastocytose confirmée.

On observe des différences statistiquement significatives entre le groupe mastocytose confirmée et le groupe contrôle ($p < 10^{-3}$), entre le groupe mastocytose non confirmée et le groupe contrôle ($p=0,002$), entre le groupe urticaire chronique et le groupe contrôle ($p=0,014$) (Figure 8). Le groupe ISM+SSM a un rapport EDN/Tb moins élevé que le groupe contrôle ($p < 10^{-3}$). Il n'existe en revanche pas de différence statistiquement significative entre les rapports du groupe SM-AHNMD avec les 3 autres groupes (Figure 9).

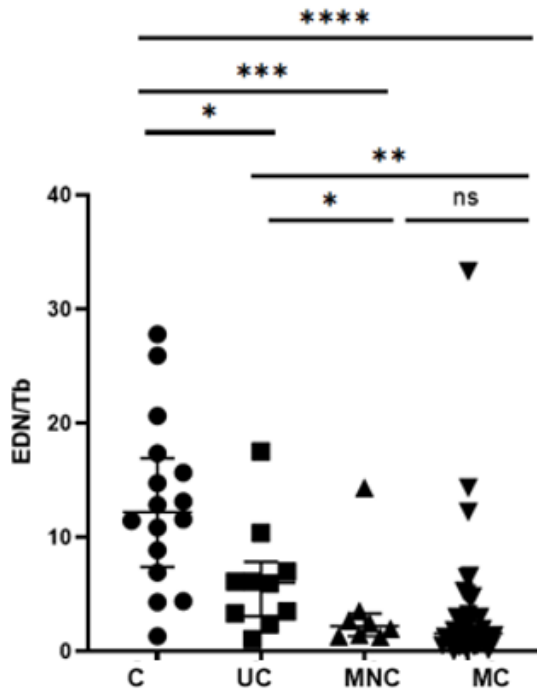
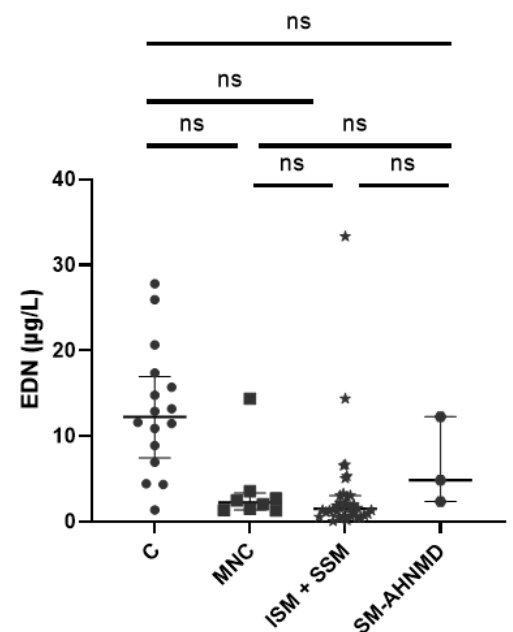


Figure 8: Valeurs du rapport EDN/Tb selon les groupes cliniques

Figure 9 : Comparaison du rapport EDN/Tb chez les mastocytoses systémiques par rapport au groupe contrôle et aux mastocytoses non confirmées



Légende : C : groupe contrôle, UC : urticaire chronique, MNC : mastocytose non confirmée, MC : mastocytose confirmée. Les résultats sont exprimés en médiane (25^{ème}-75^{ème} percentile).

* correspond à une p-value inférieure à 0,05 ; ** correspond à une p-value inférieure à 0,01 ; *** correspond à une p-value inférieure à 0,001 ; **** correspond à une p-value inférieure à 0,0001 ; ns correspond à une différence non significative.

Les Figures 10 à 12 montrent que les concentrations en EDN et en tryptase basale ne sont pas corrélées ni chez les patients atteints de mastocytose confirmée ($r = -0,130$, $p = 0,425$) ni chez les patients atteints de mastocytose systémique non avancée (ISM+SSM) ($r = -0,157$, $p = 0,376$), ni dans le groupe contrôle ($r = 0,206$, $p = 0,443$).

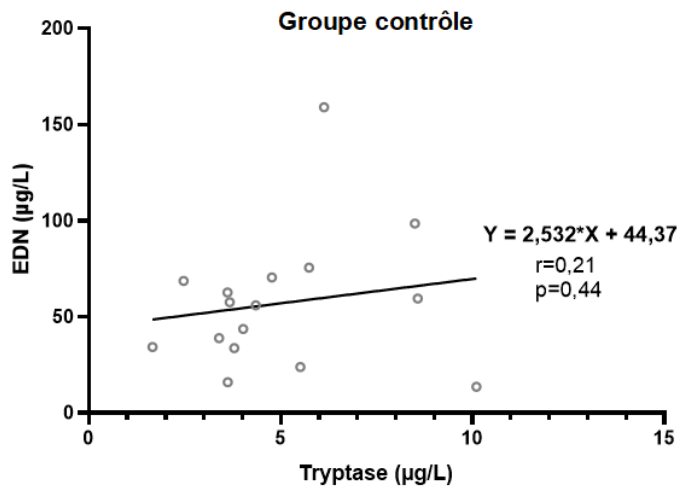


Figure 10 : Corrélation EDN et tryptase basale chez les patients du groupe contrôle

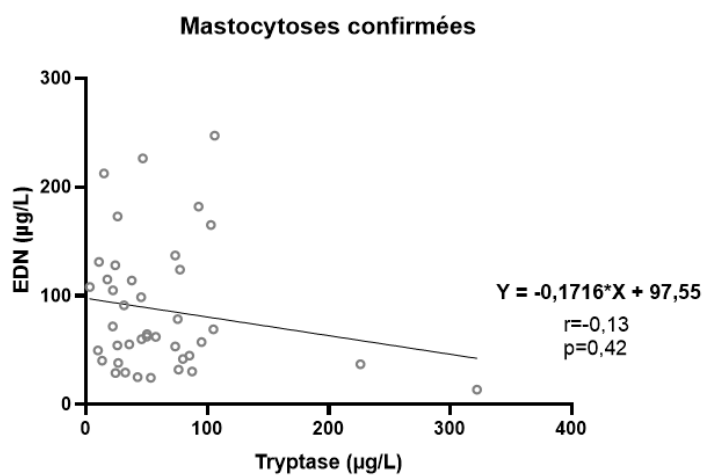


Figure 11 : Corrélation EDN et tryptase basale chez les patients du groupe mastocytose confirmée

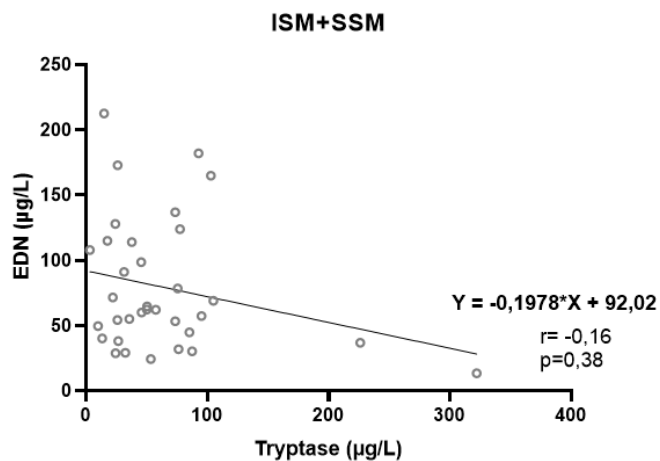


Figure 12 : Corrélation EDN et tryptase basale chez les patients du groupe ISM+SSM

III. EDN ET DONNEES CLINIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE

A. EDN comme biomarqueur diagnostique

Nous avons établi une courbe ROC afin de déterminer une éventuelle valeur prédictive de l'EDN pour la mastocytose systémique (Figure 13). L'aire sous la courbe est de 0,68 (IC 95% : 0,55-0,81).

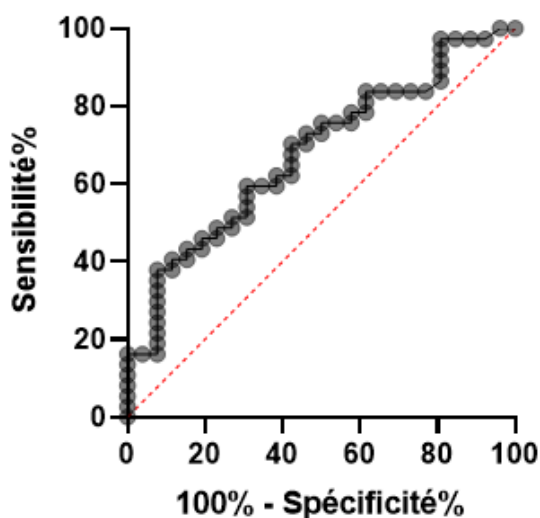


Figure 13 : Courbe ROC pour l'EDN

Nous avons recherché les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN), l'indice de Youden en fonction de 4 seuils (Tableau 10) :

- ✓ le seuil permettant d'obtenir la meilleure sensibilité soit EDN=15 µg/L
- ✓ le seuil permettant d'obtenir la meilleure spécificité soit EDN=160 µg/L
- ✓ le seuil permettant d'obtenir la valeur maximale de l'indice de Youden soit EDN=98,6 µg/L
- ✓ le seuil correspondant au 75^{ème} percentile de la valeur de l'EDN chez les sujets du groupe contrôle soit EDN=69 µg/L

Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Youden
15	97,3	7,69	60	66,67	0,05
69	48,65	76,92	75	51,28	0,26
98,6	37,84	92,31	87,5	51,06	0,30
160	8,11	100	100	43,33	0,08

Tableau 10 : Dosage de l'EDN et prédiction d'une mastocytose systémique

Nous avons ensuite établi une courbe ROC afin de déterminer la valeur prédictive du rapport EDN/Tb pour la mastocytose systémique (Figure 14). L'aire sous la courbe est de 0,90 (IC 95% : 0,80-0,99).

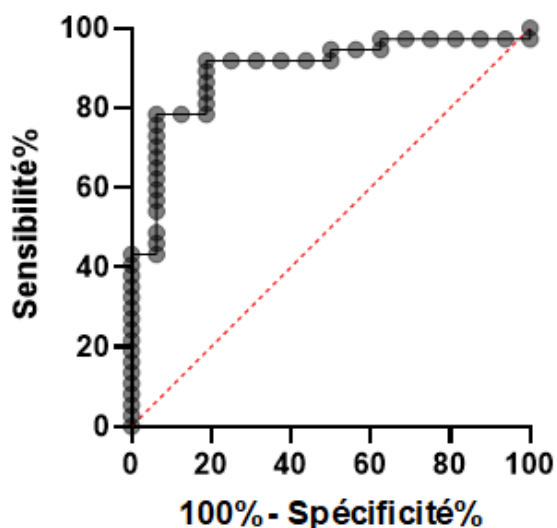


Figure 14 : Courbe ROC pour le rapport EDN/Tb

Nous avons recherché les mêmes paramètres que précédemment en fonction de 4 seuils (Tableau 11) :

- ✓ le seuil permettant d'obtenir la meilleure sensibilité soit EDN/Tb= 14,57
- ✓ le seuil permettant d'obtenir la meilleure spécificité soit EDN/Tb =1,33
- ✓ le seuil permettant d'obtenir la valeur maximale de l'indice de Youden soit EDN/Tb =3,79
- ✓ le seuil correspondant au 75^{ème} percentile de la valeur de l'EDN chez les sujets du groupe contrôle soit EDN/Tb =16,95

Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Youden
1,33	56,76	100	100	50	0,57
3,79	78,38	93,75	96,67	65,22	0,72
14,57	97,3	62,5	85,71	90,91	0,60
16,95	97,3	25	75	80	0,22

Tableau 11 : Dosage du rapport EDN/Tb et prédiction d'une mastocytose systémique

Nous avons tout de même établi une courbe ROC pour la tryptasémie basale afin de vérifier la performance de ce biomarqueur dans notre cohorte (Figure 15). L'aire sous la courbe est de 0,97 avec un intervalle de confiance à 95% de 0,93-1. Dans notre cohorte les performances du dosage de la tryptasémie basale sont optimales avec un seuil de 9,22 (sensibilité 97,3%, spécificité 93,75%).

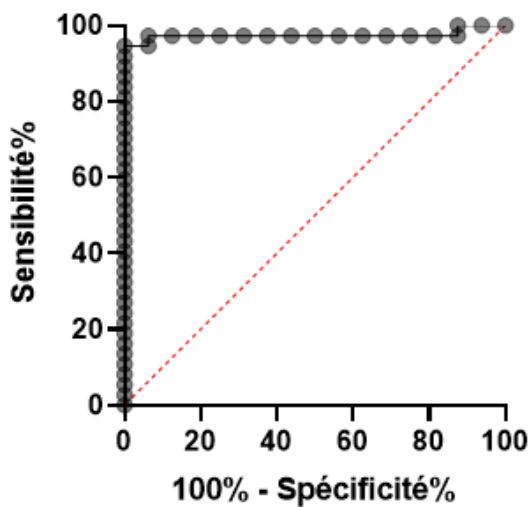


Figure 15 : Courbe ROC pour la tryptasémie basale

Parmi les patients avec une mastocytose confirmée, un seul présente un dosage de Tb inférieur à notre seuil de 9,22 $\mu\text{g/L}$. La concentration en EDN chez ce patient est de 108 $\mu\text{g/L}$ (soit supérieure à notre seuil optimal de 98,6 $\mu\text{g/L}$), et le rapport EDN/Tb de 33,33 (soit supérieur à notre seuil optimal de 3,79).

Cinq autres patients présentent un dosage de Tb inférieur à 20 µg/L, qui est l'un des critères diagnostiques mineurs de mastocytose systémique. Parmi eux : trois présentent des concentrations en EDN supérieures à notre seuil optimal de 98,6 µg/L et un rapport EDN/Tb supérieur à 3,79 ; un présente un rapport EDN/Tb supérieur à 3,79 mais une concentration en EDN inférieure à 98,6 µg/L ; un autre présente une concentration en EDN inférieure à 98,6 µg/L et un rapport EDN/Tb inférieur à 3,79.

Au total, le dosage d'EDN et/ou le rapport EDN/Tb suggèrent une mastocytose chez 5/6 (83%) des patients avec une valeur de Tb non contributive pour le diagnostic.

B. EDN et signes cliniques

Nous nous sommes intéressés aux valeurs de l'EDN en fonction des manifestations cliniques chez les patients atteints de mastocytose systémique. On ne retrouve pas de différence significative dans le taux médian d'EDN en fonction de la présence de symptômes cardiovasculaires, cutanés, digestifs, osseux et neuropsychiatriques (Tableau 12).

	Présents	Absents	p
Symptômes cardiovasculaires			
n=	5	32	
EDN	62,4 (45,7-109,6)	66,85 (41,45-129,3)	0,88
Eos	0,16 (0,06-0,4)	0,17 (0,08-0,39)	0,76
EDN/eos	418,9 (177,6-1311)	472,8 (276,7-743,8)	0,88
tryptase	32,4 (27,75-53,9)	48,6 (24,78-86,93)	0,48
EDN/tryptase	1,24 (0,99-4,11)	1,6 (0,68-3,19)	0,98

Symptômes neurologiques ou psychiatriques			
n=	10	27	
EDN	62,3 (53,83-74,53)	78,5 (38,1-137)	0,47
Eos	0,12 (0,07-0,21)	0,23 (0,07-0,47)	0,15
EDN/eos	500,8 (318,9-901,4)	453,3 (264,6-694,9)	0,50
tryptase	48 (26,02-65,08)	46,9 (24,4-85,2)	0,67
EDN/tryptase	1,3 (0,98-3,44)	1,86 (0,72-3,24)	0,74

Flush			
n=	11	26	
EDN	78,5 (55,2-115)	62,3 (37,8-132,5)	0,68
Eos	0,02 (0,08-0,36)	0,16 (0,06-0,42)	0,80
EDN/eos	394,3 (276,4-881,9)	492,2 (261,1-694,9)	0,93
tryptase	35,6 (24,1-75,6)	48,55 (25,53-85,78)	0,64
EDN/tryptase	1,55 (0,9-5,31)	1,73 (0,63-3,08)	0,79

Tableau 12 : Paramètres biologiques en fonction des symptômes de dégranulation mastocytaire

	Présents	Absents	p
Symptômes cutanés			
n=	24	13	
EDN	61 (37,2-113,3)	71,7 (57,2-134)	0,29
Eos	0,16 (0,06-0,44)	0,18 (0,11-0,35)	0,75
EDN/eos	393,3 (257,8-773,4)	565,5 (413,6-706,5)	0,18
tryptase	46,15 (24,83-86,93)	50,2 (24-76,85)	0,94
EDN/tryptase	1,37 (0,62-4,99)	1,86 (1,28-3,03)	0,48

Ostéoporose			
n=	20	17	
EDN	65,7 (47-113,3)	64,7 (38,6-152)	0,75
Eos	0,18 (0,08-0,3)	0,16 (0,06-0,55)	0,56
EDN/eos	498,9 (276,4-706,5)	453,3 (253,5-773,4)	0,62
tryptase	47,8 (24,93-82,3)	46,9 (20,35-82,5)	0,89
EDN/tryptase	1,5 (0,77-2,72)	2,1 (0,73-4,94)	0,60

ATCD anaphylaxie			
n=	15	12	
EDN	55,2 (32-115)	71,6 (41,9-112,5)	0,40
Eos	0,14 (0,06-0,41)	0,16 (0,08-0,4)	0,99
EDN/eos	406,7 (280,5-651,8)	372,4 (177,5-773,4)	0,71
tryptase	26,1 (17,6-53,4)	53,95 (27,73-84,53)	0,20
EDN/tryptase	1,96 (0,9-5,04)	1,37 (0,8-0,99)	0,58

Symptômes digestifs			
n=	20	17	
EDN	73,75 (55,73-134,8)	54,4 (33,6-106,3)	0,10
Eos	0,2 (0,08-0,41)	0,12 (0,05-0,32)	0,41
EDN/eos	492,2 (280,5-808,8)	453,3 (250,1-651,8)	0,70
tryptase	53,95 (27,68-83,28)	37,7 (23,24-80,55)	0,41
EDN/tryptase	1,58 (0,94-4,99)	1,96 (0,59-3,03)	0,44

La valeur de l'EDN ne diffère pas selon les antécédents anaphylactiques des patients atteints de mastocytose systémique ni du type d'anaphylaxie (alimentaire, médicamenteuse, venins d'hyménoptères).

C. EDN et mutation de KIT

Nous avons comparé les données des 6 prélèvements de patients porteurs d'une mutation de KIT D816V avec les 12 prélèvements de patients non porteurs de cette mutation (Tableau 13). Les patients ayant la mutation D816V ont des taux d'éosinophiles supérieurs à ceux des patients non mutés (0,26 G/L vs 0,06 G/L, $p=0,05$) et un rapport EDN/Eos moins élevé (223,1 $\mu\text{g}/\text{G}$ vs 565,5, $p=0,05$).

	Mutation KIT	Absence de mutation KIT	p
n=	6	12	
EDN	95,55 (30,03-98,3)	52 (33,23-83,88)	0,29
Eos	0,26 (0,15-0,81)	0,06 (0,05-0,29)	0,05
EDN/eos	223,1 (145,9-517,8)	565,5 (372,4-955)	0,05
tryptase	66,65 (26,98-96,1)	28,65 (14,38-71,55)	0,34
EDN/tryptase	1,64 (0,76-4,81)	1,64 (0,5-4,54)	0,96

Tableau 13 : Paramètres biologiques en fonction de la présence ou l'absence de la mutation KIT

D. EDN et données histologiques

La présence ou l'absence d'un infiltrat mastocytaire sur les prélèvements histologiques n'impacte pas les valeurs d'EDN et le rapport EDN/Eos (Tableau 14). En revanche, comme attendu, on retrouve une tryptase plus élevée chez les patients présentant une infiltration mastocytaire dans la BOM (57,6 $\mu\text{g}/\text{L}$ vs 9,87 $\mu\text{g}/\text{L}$, $p=0,03$). Cette tendance n'est pas retrouvée lorsqu'on s'intéresse aux prélèvements cutanés, digestifs, et aux myélogrammes. On note des p-values proches de la significativité pour les comparaisons de l'EDN chez les patients présentant ou non une infiltration mastocytaire sur les prélèvements digestifs et sur les myélogrammes.

	Présent	Absent	p
Infiltrat mastocytaire cutané			
n=	7	5	
EDN (µg/L)	128 (30,3-226,4)	91,1 (44,5-114,5)	0,27
Eos (G/L)	0,46 (0,2-0,85)	0,27 (0,12-0,41)	0,33
EDN/eos (µg/G)	250,1 (146-372,4)	390,7 (280,5-500,8)	0,22
tryptase (µg/L)	32,4 (14,8-87,5)	31,4 (21-41,75)	0,88
EDN/tryptase	4,83 (0,9-14,36)	2,9 (1,25-4,78)	0,76
Infiltrat mastocytaire digestif			
n=	7	10	
EDN (µg/L)	98,6 (57,3-165)	64,1 (28-113)	0,13
Eos (G/L)	0,18 (0,06-0,3)	0,07 (0,05-0,38)	0,70
EDN/eos (µg/G)	568,8 (498,9-955)	406,7 (264,6-866)	0,25
tryptase (µg/L)	92,8 (73,5-103)	31,9 (10,49-113,2)	0,09
EDN/tryptase	1,6 (0,6-1,96)	1,97 (0,39-7,04)	0,60
Infiltrat mastocytaire myélogramme			
n=	10	9	
EDN (µg/L)	59,75 (41,68-102,7)	137 (54,9-204,2)	0,10
Eos (G/L)	0,09 (0,5-0,38)	0,26 (0,14-0,39)	0,15
EDN/eos (µg/G)	565,5 (326,3-1560)	500,8 (227,4-664,9)	0,30
tryptase (µg/L)	53,9 (25,53-79,43)	87,5 (46,35-104)	0,18
EDN/tryptase	1,21 (0,58-2,12)	1,86 (0,99-3,58)	0,37
Infiltrat mastocytaire BOM			
n=	17	3	
EDN (µg/L)	62,2 (31,15-119,5)	60,1 (49,7-108)	0,92
Eos (G/L)	0,11 (0,05-0,41)	0,12 (0,05-0,29)	0,90
EDN/eos (µg/G)	453,3 (272,3-738)	500,8 (372,4-994)	0,50
tryptase (µg/L)	57,6 (38,9-91,35)	9,87 (3,24-45,8)	0,03
EDN/tryptase	1,08 (0,44-2,62)	5,04 (1,31-3,33)	0,09

Tableau 14 : Paramètres biologiques en fonction de l'infiltration mastocytaire histologique

E. EDN et traitements

1) *Présence vs absence de traitement*

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les valeurs d'EDN, d'éosinophiles, de tryptase, des rapports EDN/Eos et EDN/tryptase, entre les patients traités (par anti H1 ou anti H2 ou biothérapie) et non traités (Tableau 15).

	Traitement en cours	Absence de traitement en cours	p
n=	24	13	
EDN	75,1 (50,6-158)	57,3 (39,2-114,5)	0,25
Eos	0,17 (0,07-0,36)	0,17 (0,08-0,4)	0,94
EDN/Eos	472,8 (270,6-743,8)	412,6 (262,8-857,6)	0,91
tryptase	48,6 (27,43-91,48)	37,7 (21-76,85)	0,39
EDN/tryptase	1,73 (0,77-4,43)	1,44 (0,84-3,03)	0,80

Tableau 15 : Paramètres biologiques en fonction de la présence ou l'absence d'un traitement

Par ailleurs, on ne retrouve pas de modification des valeurs de l'EDN et des rapports EDN/Eos et EDN/tryptase sur les prélèvements réalisés sous traitement anti histaminique de type H1 ou de type H2 (Tableaux 16 et 17).

	Antihistaminiques H1	Pas d'antihistaminiques H1	p
n=	21	16	
EDN	69 (43,3-169)	62,3 (41,45-112,5)	0,48
Eos	0,18 (0,07-0,46)	0,11 (0,06-0,38)	0,59
EDN/eos	453,3 (265,4-738)	498,9 (280,5-955)	0,55
tryptase	53,4 (31,9-97,9)	32,1 (18,73-71,55)	0,07
EDN/tryptase	1,55 (0,69-3,87)	1,85 (1,11-3,19)	0,46

Tableau 16 : Paramètres biologiques en fonction de la présence ou l'absence de traitements antihistaminiques H1

	Antihistaminiques H2	Pas d'antihistaminiques H2	p
n=	13	24	
EDN	78,5 (46,05-173,5)	61,15 (41,45-114,8)	0,31
Eos	0,18 (0,07-0,31)	0,16 (0,08-0,44)	0,81
EDN/eos	492,2 (383,4-749,6)	326,3 (253,5-803,4)	0,51
tryptase	75,6 (48,6-105,5)	31,9 (22,6-69,6)	0,01
EDN/tryptase	1,55 (0,56-2,15)	1,85 (0,95-4,59)	0,31

Tableau 17 : Paramètres biologiques en fonction de la présence ou l'absence de traitements antihistaminiques H2

On n'observe pas non plus de différence statistiquement significative de l'EDN et du rapport EDN/Eos sur les prélèvements des patients traités par une association d'anti H1 et anti H2 comparativement aux patients traités par anti H1 seul.

2) EDN en fonction de la posologie

Les patients ne recevant aucun traitement au moment du prélèvement ont une valeur médiane d'EDN de 59,75 µg/L. On note une tendance à l'augmentation des concentrations en EDN en fonction de l'augmentation de la posologie des anti histaminiques anti H1, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (Figure 16). Il en est de même pour le rapport EDN/Eos, qui diminue au fur et à mesure que la posologie d'anti H1 augmente.

Les patients sous Ranitidine ont des valeurs d'EDN différentes en fonction de la posologie (p=0,03). On remarque que plus la posologie est élevée, plus l'EDN baisse pour revenir à des valeurs proches des patients ne nécessitant pas de traitement (Figure 17). Cette tendance n'est pas retrouvée lorsqu'on s'intéresse au rapport EDN/Eos et au rapport EDN/Tb.

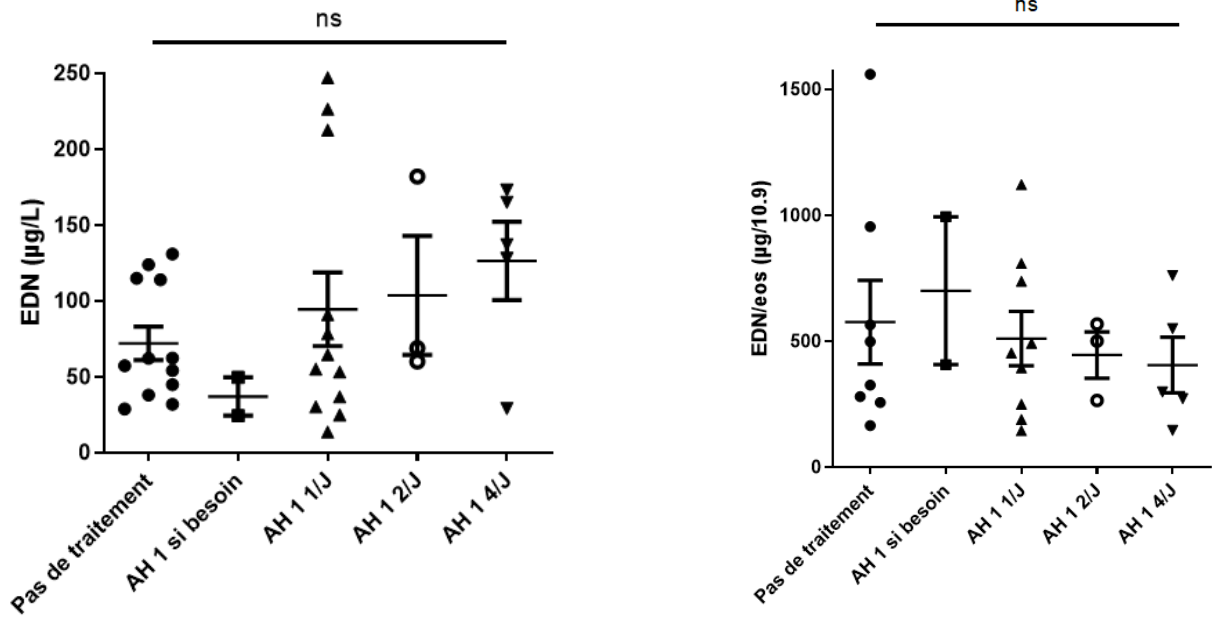


Figure 16 : EDN et rapport EDN/Eos en fonction de la posologie des traitements antihistaminiques H1

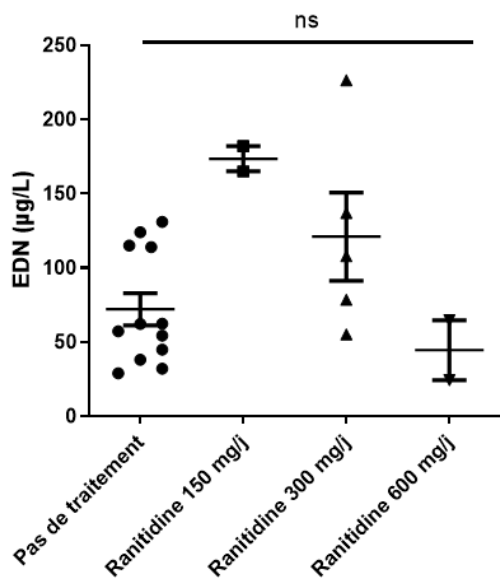


Figure 17 : EDN en fonction de la posologie des traitements antihistaminiques H2

Légende : Les résultats sont exprimés en médiane (25^{ème}-75^{ème} percentile)

AH : antihistaminiques ; J : jour ; ns correspond à une différence non significative.

3) *Efficacité du traitement*

Nous avons comparé les données biologiques des patients traités de manière efficace ou non efficace, en considérant comme efficaces les traitements en cours ayant permis une amélioration partielle ou totale des signes cliniques de dégranulation mastocytaire. On n'observe aucune différence statistiquement significative pour les paramètres testés entre la présence ou l'absence de traitement en cours, tous confondus (Tableau 18). Il n'existe pas non plus de différence pour ces mêmes paramètres entre les patients traités par anti histaminiques de type H1 de manière efficace et non efficace. Une efficacité thérapeutique a été rapportée chez l'ensemble des patients traités par anti histaminiques de type H2.

	Traitement efficace	Traitement non efficace	p
n=	17	7	
EDN	91,1 (51,5-169)	64,7 (30,3-128)	0,42
Eos	0,14 (0,05-0,46)	0,23 (0,14-0,36)	0,47
EDN/eos	492,2 (372,4-761,1)	268,9 (178,5-628,8)	0,21
tryptase	46,9 (28,75-89,3)	50,3 (24,1-92,8)	>0,99
EDN/tryptase	1,86 (0,88-4,94)	1,29 (0,66-3,03)	0,53

Tableau 18 : Paramètres biologiques en fonction de l'efficacité du traitement

DISCUSSION

Notre étude s'est intéressée aux performances de l'EDN, marqueur d'activation éosinophilique, comme potentiel biomarqueur dans les pathologies mastocytaires.

Dans notre cohorte, les valeurs d'EDN sont significativement plus élevées chez les patients atteints de mastocytose par rapport au groupe contrôle. La spécificité et la VPP de l'EDN en tant que biomarqueur de mastocytose systémique sont fortes (92,31% et 87,5% respectivement), étonnamment proches de celle du biomarqueur spécifique, la tryptasémie basale (93,75% et 76,09% respectivement), avec un seuil optimal de 98.6 µg/L. La sensibilité de la tryptasémie basale est bien meilleure que celle de l'EDN (97,3% vs 37,84%). Cependant, le dosage de l'EDN et/ou du rapport EDN/Tb permet dans 83% des cas d'évoquer le diagnostic de mastocytose systémique lorsque la tryptasémie basale est inférieure à 20 µg/L.

Par ailleurs, les valeurs de l'EDN sont plus élevées dans les formes avancées de mastocytose. L'intérêt du dosage de l'EDN est donc d'autant plus pertinent car il est corrélé à la sévérité de la maladie. Lorsqu'on rapporte la concentration d'EDN au nombre d'éosinophiles circulants, le rapport ne permet ni de distinguer les patients atteints des patients non atteints de mastocytose, ni de différencier les formes peu sévères des formes avancées. De plus, malgré l'existence d'une corrélation entre concentration en EDN et éosinophiles circulants, la mesure du taux d'éosinophiles circulants ne permet pas de distinguer les patients atteints des patients non atteints de mastocytose. Cela suggère que la mesure de l'activité des PNE serait plus utile que la quantification des PNE pour caractériser cette pathologie, compte-tenu des nombreuses causes de fluctuation du taux d'éosinophiles circulants. Le dosage de l'EDN préférentiellement au dosage des PNE a déjà montré son efficacité notamment dans l'asthme, où l'EDN seule permettrait de caractériser l'activité et le contrôle de la maladie (65,70,120,121) ainsi que la réponse au traitement (69,122).

L'élévation de la tryptasémie basale est l'un des critères diagnostiques mineurs de mastocytose systémique. Cela s'explique par l'augmentation du nombre de mastocytes caractéristique de cette pathologie. Si les valeurs d'EDN et de tryptase ne sont pas corrélées

chez nos patients, nous avons démontré que l'EDN était également élevée dans cette maladie. De plus, les valeurs du rapport EDN/Tb sont plus de 7 fois supérieures dans le groupe contrôle que dans le groupe mastocytose confirmée.

Le rapport EDN/Tb permet d'établir une différence entre les mastocytoses confirmées et le groupe contrôle. Il offre une excellente spécificité et une sensibilité satisfaisante. Les performances sont optimales en utilisant un seuil adapté de 3,79. Ce rapport pourrait être utilisé comme biomarqueur diagnostique de la mastocytose systémique en cas de forte suspicion clinique. En revanche, il ne permet pas de distinguer les formes cliniques de mastocytose.

Nous avons par ailleurs remarqué que pour les patients atteints de mastocytose systémique présentant un dosage de Tb inférieur aux seuils diagnostiques (9,22 µg/L pour notre étude, 20 µg/L selon les recommandations OMS de 2016), le dosage de l'EDN et/ou le rapport EDN/Tb apportent dans 5 cas sur 6 un argument en faveur du diagnostic.

La pertinence du dosage de l'EDN rapporté à la tryptasémie basale renforce l'idée d'une communication entre mastocyte et éosinophile dans la mastocytose.

Plusieurs auteurs ont déjà décrit des contacts directs entre mastocyte et PNE notamment au sein de structures complexes impliquant plusieurs cellules de chaque type (110). L'interaction mastocyte-PNE peut se faire via des pseudopodes issus du mastocyte qui forment une interface avec la membrane du PNE durant environ 5 minutes (106) pouvant ainsi permettre l'internalisation de tryptase par les éosinophiles et d'EPO par les mastocytes (110). Le mastocyte et le PNE peuvent aussi communiquer via des interactions récepteurs-ligands présents à leur surface (123,124). Par exemple, le récepteur CD48 du mastocyte et son ligand de forte affinité 2B4 (ou CD244) à la surface du PNE permet la dégranulation du mastocyte et l'activation et la survie du PNE (125). Ces interactions cellulaires directes peuvent expliquer le lien entre mastocytose systémique, caractérisée par une activation spontanée des mastocytes, et élévation de l'EDN, biomarqueur d'activation éosinophile.

Le mastocyte et le PNE peuvent aussi interagir via leurs produits de dégranulation.

En effet, la tryptase est capable d'induire la dégranulation du PNE via le clivage du récepteur PAR2 (Protease Activated Receptor 2) (126). Selon Minai-Fleminger *et al*, la sécrétion d'EPO par le PNE est accrue en présence de mastocytes (110).

Inversement, l'expérience de Patella *et al* a montré une augmentation de la sécrétion de tryptase par les mastocytes cardiaques en présence d'ECP et de MBP (127) ; d'ailleurs l'équipe de Subramanian *et al* a retrouvé l'existence une interaction entre ces deux protéines et le récepteur MRGPRX2 présent à la surface des mastocytes (128). De plus, il a été démontré que la tryptase est capable d'induire le recrutement des éosinophiles (109) et la libération de leurs médiateurs et notamment l'EPO (111).

L'EPO et l'EDN étant toutes deux stockées dans les granules sécrétoires, on peut penser que la sécrétion d'EDN est elle aussi accrue sous l'action de la tryptase, expliquant ainsi l'augmentation de la concentration en EDN chez les patients atteints de mastocytose systémique, pathologie caractérisée par une augmentation de la sécrétion de tryptase basale.

Si l'EDN et le rapport EDN/Eos et le rapport EDN/Tb paraissent être prédictifs de la présence d'une mastocytose systémique et -dans le cas de l'EDN- de sa sévérité, leurs valeurs ne sont pas corrélées à la survenue de symptômes de dégranulation mastocytaire. L'absence de lien entre la valeur de tryptasémie basale et les signes cliniques de mastocytose a déjà été évoquée (129) et notre étude le confirme.

La présence d'une infiltration mastocytaire cutanée, digestive, médullaire dans notre cohorte n'a pas d'incidence sur les valeurs de l'EDN, du rapport EDN/Eos, du rapport EDN/Tb. On note tout de même une élévation significative de la tryptasémie basale chez les patients de notre cohorte présentant une infiltration mastocytaire sur la biopsie de moelle osseuse, ce qui correspond aux connaissances actuelles (130).

La présence d'une mutation KIT de type D816V est l'un des critères mineurs pour le diagnostic de la mastocytose systémique. Nous avons observé une élévation significative du taux de PNE circulants et du rapport EDN/Eos chez les patients KIT muté, mais pas de différence entre les valeurs de tryptase et du rapport EDN/Tb chez ces patients par rapport aux patients non mutés. Il est donc possible que la mutation D816V soit responsable d'un recrutement excessif de PNE par les mastocytes anormaux.

Les données actuelles de la littérature indiquent que des taux élevés de PNE circulants chez les patients mutés D816V sont associés à une mortalité précoce (131). Dans les formes agressives de mastocytose avec hyperéosinophilie, la mutation D816V a même été retrouvée au sein des éosinophiles (132,133). Les PNE et les mastocytes mutés D816V seraient par conséquent issus de l'expansion d'un progéniteur commun CD34+ porteur de cette mutation.

Cette mutation D816V provoque l'activation non contrôlée du récepteur tyrosine kinase c-kit rendant la migration, la survie et l'activation du mastocyte indépendante de son ligand le SCF. La midostaurine (ou PKC412) est un inhibiteur de protéine kinase capable de cibler de nombreuses protéines dont c-kit muté D816V (134).

Cependant, la grande majorité des patients étudiés était traitée de façon symptomatique par des anti histaminiques seuls.

Dans notre étude, les traitements anti histaminiques de type H1 n'impactent pas les valeurs des marqueurs biologiques testés. Nous avons constaté une élévation significative de la tryptasémie basale chez les patients traités par anti histaminiques de type H2, qui pourrait être en rapport avec une élévation sous traitement ou bien liée à un mauvais contrôle de la maladie ayant nécessité l'introduction de ce type de traitement.

La répartition des différentes formes cliniques de mastocytose dans notre étude, le pourcentage de patients mutés D816V, le pourcentage de patients aux antécédents d'anaphylaxie et le pourcentage de patients présentant une hyperéosinophilie associée à une mastocytose sont comparables à celle d'une étude récente réalisée en 2020 sur une cohorte de 2350 patients atteints de mastocytose (119).

Notre étude a cependant des limites. La limite principale est qu'il s'agit d'une étude réalisée à partir d'une sérothèque sur un nombre limité de prélèvements, avec parfois des données manquantes. De plus, les patients atteints de mastocytose ne sont pas tous au même stade de la maladie, entraînant une hétérogénéité. Il serait donc intéressant d'effectuer une étude prospective longitudinale sur une plus grande cohorte afin de confirmer nos données, et de connaître la pertinence du suivi du taux d'EDN au cours de la prise en charge.

CONCLUSION

La mastocytose est une pathologie rare caractérisée par une anomalie de nombre et de fonctionnalité du mastocyte. L'EDN est une protéine issue des granules sécrétoires des éosinophiles. Il existe de nombreuses interactions entre mastocytes et PNE via leurs molécules de surface ou les protéines qu'ils sécrètent. L'EDN est déjà utile en tant que biomarqueur de suivi et de réponse thérapeutique dans certaines pathologies telles que l'asthme et la rhinoconjonctivite allergique, mais son utilité dans les pathologies mastocytaires reste peu connue.

Nous avons ainsi étudié le rôle de l'EDN en tant que potentiel biomarqueur diagnostique et pronostique de la mastocytose systémique, en comparant des données de patients atteints de cette pathologie avec les données de patients contrôles, indemnes de toute pathologie mastocytaire ou éosinophilique.

Les valeurs de l'EDN, du rapport EDN/Eos et EDN/Tb ne semblent pas associées à la survenue de symptômes de dégranulation mastocytaire, à la présence d'une infiltration mastocytaire histologique, à la posologie et à l'efficacité d'un traitement anti histaminique.

En revanche l'EDN permet avec un seuil proche de 100 µg/L d'identifier les patients atteints de mastocytose systémique. Cependant notre étude a mis en évidence de meilleures performances diagnostiques pour le rapport EDN/Tb qui pourrait être utilisé en tant que biomarqueur diagnostique de mastocytose systémique avec un seuil proche de 4, sans pour autant distinguer les sous-groupes de la classification OMS.

Ces découvertes renforcent les connaissances actuelles sur l'interaction entre mastocytes et éosinophiles, à travers l'EDN et la tryptase.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H, Ohno T, Mori KJ. Spleen colony-forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature*. 14 mai 1981;291(5811):159-60.
2. Födinger M, Fritsch G, Winkler K, Emminger W, Mitterbauer G, Gadner H, et al. Origin of human mast cells: development from transplanted hematopoietic stem cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1 nov 1994;84(9):2954-9.
3. da Silva EZM, Jamur MC, Oliver C. Mast Cell Function. *J Histochem Cytochem*. oct 2014;62(10):698-738.
4. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, et al. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics*. 29 août 2020;10(23):10743-68.
5. Gentek R, Ghigo C, Hoeffel G, Bulle MJ, Msallam R, Gautier G, et al. Hemogenic Endothelial Fate Mapping Reveals Dual Developmental Origin of Mast Cells. *Immunity*. juin 2018;48(6):1160-1171.e5.
6. Sonoda T, Hayashi C, Kitamura Y. Presence of mast cell precursors in the yolk sac of mice. *Dev Biol*. mai 1983;97(1):89-94.
7. Yong LC. The mast cell: origin, morphology, distribution, and function. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol*. déc 1997;49(6):409-24.
8. Redegeld FA, Yu Y, Kumari S, Charles N, Blank U. Non-IgE mediated mast cell activation. *Immunol Rev*. 2018;282(1):87-113.
9. Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. *Immunol Rev*. 2015;268(1):222-35.
10. Dahlin JS, Hallgren J. Mast cell progenitors: Origin, development and migration to tissues. *Mol Immunol*. 1 janv 2015;63(1):9-17.
11. Gao S, Cui Z, Zhao M. The Complement C3a and C3a Receptor Pathway in Kidney Diseases. *Front Immunol*. 18 août 2020;11:1875.
12. Ali H. Regulation of human mast cell and basophil function by anaphylatoxins C3a and C5a. *Immunol Lett*. 18 janv 2010;128(1):36.
13. Getahun A, Cambier JC. Of ITIMs, ITAMs, and ITAMis: revisiting immunoglobulin Fc receptor signaling. *Immunol Rev*. nov 2015;268(1):66-73.
14. Bruhns P, Jönsson F. Mouse and human FcR effector functions. *Immunol Rev*. 2015;268(1):25-51.

15. Kim HS, Kawakami Y, Kasakura K, Kawakami T. Recent advances in mast cell activation and regulation. *F1000Research*. 19 mars 2020;9:F1000 Faculty Rev-196.
16. Vibhushan S, Bratti M, Montero-Hernández JE, El Ghoneimi A, Benhamou M, Charles N, et al. Mast Cell Chymase and Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 30 déc 2020;22(1):302.
17. Ragipoglu D, Dudeck A, Haffner-Luntzer M, Voss M, Kroner J, Ignatius A, et al. The Role of Mast Cells in Bone Metabolism and Bone Disorders. *Front Immunol*. 7 févr 2020;11:163.
18. Hendriksen E, van Bergeijk D, Oosting RS, Redegeld FA. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 août 2017;79:119-33.
19. Nelson M, Zhang X, Pan Z, Spechler SJ, Souza RF. Mast cell effects on esophageal smooth muscle and their potential role in eosinophilic esophagitis and achalasia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1 mars 2021;320(3):G319-27.
20. Kraft S, Kinet J-P. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol*. mai 2007;7(5):365-78.
21. Blank U. The mechanisms of exocytosis in mast cells. *Adv Exp Med Biol*. 2011;716:107-22.
22. Lorentz A, Baumann A, Vitte J, Blank U. The SNARE Machinery in Mast Cell Secretion. *Front Immunol*. 5 juin 2012;3:143.
23. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol*. 1 janv 2015;63(1):18-24.
24. McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med*. 2017;4:93.
25. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the Eosinophil. *Adv Immunol*. 2009;101:81-121.
26. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med*. 2017;4:101.
27. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen M-C, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020;75(7):1582-605.
28. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 déc 1999;163(11):6321-9.
29. Bisgaard H. Leukotrienes and prostaglandins in asthma. *Allergy*. août 1984;39(6):413-20.
30. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):805-20.

31. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
32. Jandl K, Heinemann A. The therapeutic potential of CRTH2/DP2 beyond allergy and asthma. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 1 nov 2017;133:42-8.
33. Michail S, Mezoff E, Abernathy F. Role of selectins in the intestinal epithelial migration of eosinophils. *Pediatr Res.* oct 2005;58(4):644-7.
34. Huang L, Appleton JA. Eosinophils in helminth infection: defenders and dupes. *Trends Parasitol.* oct 2016;32(10):798-807.
35. Shin MH, Lee YA, Min D-Y. Eosinophil-Mediated Tissue Inflammatory Responses in Helminth Infection. *Korean J Parasitol.* oct 2009;47(Suppl):S125-31.
36. McLaren DJ, McKean JR, Olsson I, Venges P, Kay AB. Morphological studies on the killing of schistosomula of *Schistosoma mansoni* by human eosinophil and neutrophil cationic proteins in vitro. *Parasite Immunol.* 1981;3(4):359-73.
37. Ramarokoto CE, Kildemoes AO, Randrianasolo BS, Ravoniarimbina P, Ravaoalimalala VE, Leutscher P, et al. Eosinophil granule proteins ECP and EPX as markers for a potential early-stage inflammatory lesion in female genital schistosomiasis (FGS). *PLoS Negl Trop Dis.* juill 2014;8(7):e2974.
38. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* déc 2017;17(12):746-60.
39. Goh YPS, Henderson NC, Heredia JE, Red Eagle A, Odegaard JI, Lehwald N, et al. Eosinophils secrete IL-4 to facilitate liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 juin 2013;110(24):9914-9.
40. Heredia JE, Mukundan L, Chen FM, Mueller AA, Deo RC, Locksley RM, et al. Type 2 innate signals stimulate fibro/adipogenic progenitors to facilitate muscle regeneration. *Cell.* 11 avr 2013;153(2):376-88.
41. Shah K, Ignacio A, McCoy KD, Harris NL. The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis. *Mucosal Immunol.* juill 2020;13(4):574-83.
42. Eosinophil as antigen-presenting cell: activation of T cell clones and T cell hybridoma by eosinophils after antigen processing - PubMed [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1623930/>
43. Wong TW, Doyle AD, Lee JJ, Jelinek DF. Eosinophils regulate peripheral B cell numbers in both mice and humans. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 avr 2014;192(8):3548-58.
44. Berek C. Eosinophils: important players in humoral immunity. *Clin Exp Immunol.* janv 2016;183(1):57-64.

45. Gevaert E, Delemarre T, De Volder J, Zhang N, Holtappels G, De Ruyck N, et al. Charcot-Leyden crystals promote neutrophilic inflammation in patients with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2020;145(1):427-430.e4.
46. Rodríguez-Alcázar JF, Ataíde MA, Engels G, Schmitt-Mabmunyo C, Garbi N, Kastenmüller W, et al. Charcot-Leyden Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome and Cause IL-1 β Inflammation in Human Macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 2019;202(2):550-8.
47. Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, Gevaert E, Aegerter H, Percier J-M, et al. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science*. 24 2019;364(6442).
48. Aegerter H, Smole U, Heyndrickx I, Verstraete K, Savvides SN, Hammad H, et al. Charcot-Leyden crystals and other protein crystals driving type 2 immunity and allergy. *Curr Opin Immunol*. 1 oct 2021;72:72-8.
49. Fettelet T, Gigon L, Karaulov A, Yousefi S, Simon H-U. The Enigma of Eosinophil Degranulation. *Int J Mol Sci*. 30 juin 2021;22(13):7091.
50. Bandeira-Melo C, Weller PF. Mechanisms of eosinophil cytokine release. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. mars 2005;100(Suppl 1):73-81.
51. Simon D, Simon H-U. Chapter 12 - Eosinophils. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard SI, Thomson NC, éditeurs. *Asthma and COPD (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2009 [cité 12 juill 2020]. p. 145-56. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123740014000122>
52. O'Donnell MC, Ackerman SJ, Gleich GJ, Thomas LL. Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic protein. *J Exp Med*. 1 juin 1983;157(6):1981-91.
53. Page SM, Gleich GJ, Roebuck KA, Thomas LL. Stimulation of neutrophil interleukin-8 production by eosinophil granule major basic protein. *Am J Respir Cell Mol Biol*. août 1999;21(2):230-7.
54. Eosinophils in Health and Disease [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20100686184>
55. Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA. Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature*. 5 juin 1986;321(6070):613-6.
56. Gordon MH. Remarks on HODGKIN'S DISEASE. *Br Med J*. 15 avr 1933;1(3771):641-4.
57. Fredens K, Dahl R, Venge P. The Gordon phenomenon induced by the eosinophil cationic protein and eosinophil protein X. *J Allergy Clin Immunol*. nov 1982;70(5):361-6.
58. Durack DT, Ackerman SJ, Loegering DA, Gleich GJ. Purification of human eosinophil-derived neurotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. août 1981;78(8):5165-9.

59. Peterson CG, Venge P. Purification and characterization of a new cationic protein--eosinophil protein-X (EPX)--from granules of human eosinophils. *Immunology*. sept 1983;50(1):19-26.
60. Slifman NR, Venge P, Peterson CG, McKean DJ, Gleich GJ. Human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil protein X are likely the same protein. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 oct 1989;143(7):2317-22.
61. Abu-Ghazaleh RI, Dunnette SL, Loegering DA, Checkel JL, Kita H, Thomas LL, et al. Eosinophil granule proteins in peripheral blood granulocytes. *J Leukoc Biol*. déc 1992;52(6):611-8.
62. Karawajczyk M, Peterson CGB, Venge P, Garcia RC. An extragranular compartment of blood eosinophils contains eosinophil protein X/eosinophil-derived neurotoxin (EPX/EDN). *Inflammation*. avr 2013;36(2):320-9.
63. Jönsson U-B, Blom K, Stålenheim G, Håkansson LD, Venge P. The production of the eosinophil proteins ECP and EPX/EDN are regulated in a reciprocal manner. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. avr 2014;122(4):283-91.
64. Rutten B, Young S, Rhedin M, Olsson M, Kurian N, Syed F, et al. Eosinophil-derived neurotoxin: A biologically and analytically attractive asthma biomarker. *PLoS ONE*. 10 févr 2021;16(2):e0246627.
65. Rydell N, Nagao M, Ekoff H, Sjölander A, Borres M, Fujisawa T. Development of an automated ImmunoCAP research assay for eosinophil derived neurotoxin and its use in asthma diagnosis in children. *Pract Lab Med*. nov 2019;17:e00138.
66. Rosenberg HF. Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN/RNase 2) and the Mouse Eosinophil-Associated RNases (mEars): Expanding Roles in Promoting Host Defense. *Int J Mol Sci*. 8 juill 2015;16(7):15442-55.
67. Yang D, Rosenberg HF, Chen Q, Dyer KD, Kurosaka K, Oppenheim JJ. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN), an antimicrobial protein with chemotactic activities for dendritic cells. *Blood*. 1 nov 2003;102(9):3396-403.
68. Yang D, Chen Q, Su SB, Zhang P, Kurosaka K, Caspi RR, et al. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. *J Exp Med*. 21 janv 2008;205(1):79-90.
69. Howarth P, Quirce S, Papi A, Israel E, Mallett S, Bates S, et al. Eosinophil-derived neurotoxin and clinical outcomes with mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 9 mars 2020;
70. Lee Y, Lee JH, Yang EM, Kwon E, Jung CG, Kim SC, et al. Serum Levels of Eosinophil-Derived Neurotoxin: A Biomarker for Asthma Severity in Adult Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res*. mai 2019;11(3):394-405.

71. Tsuda T, Maeda Y, Nishide M, Koyama S, Hayama Y, Nojima S, et al. Eosinophil-derived neurotoxin enhances airway remodeling in eosinophilic chronic rhinosinusitis and correlates with disease severity. *Int Immunol.* 15 sept 2018;31(1):33-40.
72. Kim HS, Kim JH, Seo YM, Chun YH, Yoon J-S, Kim HH, et al. Eosinophil-derived neurotoxin as a biomarker for disease severity and relapse in recalcitrant atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* nov 2017;119(5):441-5.
73. Saleh AA, Al-Obaidi AM, Behiry EG, Hamed AM. Serum Levels of Eosinophil-derived Neurotoxin in Patients with Chronic Urticaria. *J Clin Aesthetic Dermatol.* sept 2020;13(9):21-3.
74. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome (MCAS). *J Allergy Clin Immunol Pract.* avr 2019;7(4):1125-1133.e1.
75. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):215-25.
76. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast Cell Activation Syndrome: Proposed Diagnostic Criteria. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2010;126(6):1099-104.e4.
77. Valent P, Akin C, Nidoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Nidoszytko M, et al. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci.* 27 nov 2020;21(23):9030.
78. Sabato V, Michel M, Blank U, Ebo DG, Vitte J. Mast cell activation syndrome: is anaphylaxis part of the phenotype? A systematic review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 20 juill 2021;
79. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014;166(4):521-8.
80. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2013;131(5):1429-1431.e1.
81. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Peuffeilhoux LLS de, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):642-51.
82. Brun M, Sarrat A, Vitte J. Exploration biologique des mastocytoses et des syndromes d'activation mastocytaire. *Rev Fr Allergol.* 1 déc 2017;57(8):567-76.
83. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2391-405.

84. Monnier J, Georgin-Lavialle S, Canioni D, Lhermitte L, Soussan M, Arock M, et al. Mast cell sarcoma: new cases and literature review. *Oncotarget*. 1 sept 2016;7(40):66299-309.
85. Raimondo CD, Duca ED, Silvaggio D, Prete MD, Lombardo P, Mazzeo M, et al. Cutaneous mastocytosis: A dermatological perspective. *Australas J Dermatol*. 2021;62(1):e1-7.
86. Barete S. Les mastocytoses. *Ann Dermatol Vénéréologie*. nov 2014;141(11):698-714.
87. Hosking A-M, Makdisi J, Ortenzio F, Feraudy S de, Smith J, Linden K. Diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e348-52.
88. Lange M, Niedozytko M, Niedozytko B, Łata J, Trzeciak M, Biernat W. Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(12):1565-71.
89. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2016;137(1):35-45.
90. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 16 mars 2017;129(11):1420-7.
91. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. mars 2019;94(3):363-77.
92. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, Yavuz S, Reiter A, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol*. sept 2014;25(9):1691-700.
93. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Latiff AHA, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
94. Lee AYS. Elevated Serum Tryptase in Non-Anaphylaxis Cases: A Concise Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):357-64.
95. Chandesris M-O, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 30 juin 2016;374(26):2605-7.
96. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res*. 15 mars 2017;77(6):1261-70.
97. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet*. déc 2016;48(12):1564-9.

98. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract.* déc 2020;8(10):3549-56.
99. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood.* 14 janv 2021;137(2):238-47.
100. Chollet MB, Akin C. Hereditary alpha tryptasemia is not associated with specific clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2021;S009167492100974X.
101. Sabato V, Chovanec J, Faber M, Milner JD, Ebo D, Lyons JJ. First Identification of an Inherited TPSAB1 Quintuplication in a Patient with Clonal Mast Cell Disease. *J Clin Immunol.* mai 2018;38(4):457-9.
102. Lyons JJ, Sun G, Stone KD, Nelson C, Wisch L, O'Brien M, et al. Mendelian inheritance of elevated serum tryptase associated with atopy and connective tissue abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2014;133(5):1471-4.
103. Lyons JJ. Hereditary Alpha Tryptasemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunol Allergy Clin North Am.* août 2018;38(3):483-95.
104. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2021;147(2):622-32.
105. Otani IM, Anilkumar AA, Newbury RO, Bhagat M, Beppu LY, Dohil R, et al. Anti-IL-5 Therapy Reduces Mast Cells and IL-9 Cells in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2013;131(6):1576-1582.e2.
106. Elishmereni M, Alenius HT, Bradding P, Mizrahi S, Shikotra A, Minai-Fleminger Y, et al. Physical interactions between mast cells and eosinophils: a novel mechanism enhancing eosinophil survival in vitro. *Allergy.* 2011;66(3):376-85.
107. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, Rainey HF, Collins MH, Stringer K, et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2010;126(1):140-9.
108. Caruso RA, Fedele F, Zuccalà V, Fracassi MG, Venuti A. Mast Cell and Eosinophil Interaction in Gastric Carcinomas: Ultrastructural Observations. *Anticancer Res.* 1 janv 2007;27(1A):391-4.
109. He S, Peng Q, Walls AF. Potent induction of a neutrophil and eosinophil-rich infiltrate in vivo by human mast cell tryptase: selective enhancement of eosinophil recruitment by histamine. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 déc 1997;159(12):6216-25.
110. Minai-Fleminger Y, Elishmereni M, Vita F, Rosa Soranzo M, Mankuta D, Zabucchi G, et al. Ultrastructural evidence for human mast cell-eosinophil interactions in vitro. *Cell Tissue Res.* sept 2010;341(3):405-15.

111. Vliagoftis H, Lacy P, Luy B, Adamko D, Hollenberg M, Befus D, et al. Mast Cell Tryptase Activates Peripheral Blood Eosinophils to Release Granule-Associated Enzymes. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;135(3):196-204.
112. Jemima EA, Prema A, Thangam EB. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol Immunol.* nov 2014;62(1):19-28.
113. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:147-74.
114. Levi-Schaffer F, Temkin V, Malamud V, Feld S, Zilberman Y. Mast Cells Enhance Eosinophil Survival In Vitro: Role of TNF- α and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *J Immunol.* 1 juin 1998;160(11):5554-62.
115. Hartman M-L, Piliponsky AM, Temkin V, Levi-Schaffer F. Human peripheral blood eosinophils express stem cell factor. *Blood.* 15 févr 2001;97(4):1086-91.116. Böhm A, Födinger M, Wimazal F, Haas OA, Mayerhofer M, Sperr WR, et al. Eosinophilia in systemic mastocytosis: Clinical and molecular correlates and prognostic significance. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2007;120(1):192-9.
117. Maric I, Robyn J, Metcalfe DD, Fay MP, Carter M, Wilson T, et al. KIT D816V-associated systemic mastocytosis with eosinophilia and FIP1L1/PDGFR α -associated chronic eosinophilic leukemia are distinct entities. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2007;120(3):680-7.
118. Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia in Mast Cell Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2014;34(2):357-64.
119. Kluijn-Nelemans HC, Reiter A, Illerhaus A, van Anrooij B, Hartmann K, Span LFR, et al. Prognostic impact of eosinophils in mastocytosis: analysis of 2350 patients collected in the ECRM Registry. *Leukemia.* 1 avr 2020;34(4):1090-101.
120. An J, Lee J-H, Sim JH, Song W-J, Kwon H-S, Cho YS, et al. Serum Eosinophil-derived Neurotoxin Better Reflect Asthma Control Status Than Blood Eosinophil Counts. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 15 avr 2020;
121. Kim C-K, Callaway Z, Kim DW, Kita H. Eosinophil degranulation is more important than eosinophilia in identifying asthma in chronic cough. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* déc 2011;48(10):994-1000.
122. Pham T-H, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* févr 2016;111:21-9.
123. Pahima H, Puzzovio PG, Levi-Schaffer F. 2B4 and CD48: A powerful couple of the immune system. *Clin Immunol Orlando Fla.* juill 2019;204:64-8.
124. Bachelet I, Munitz A, Mankutad D, Levi-Schaffer F. Mast Cell Costimulation by CD226/CD112 (DNAM-1/Nectin-2): A NOVEL INTERFACE IN THE ALLERGIC PROCESS *. *J Biol Chem.* 15 sept 2006;281(37):27190-6.

125. Munitz A, Bachelet I, Fraenkel S, Katz G, Mandelboim O, Simon H-U, et al. 2B4 (CD244) is expressed and functional on human eosinophils. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 janv 2005;174(1):110-8.
126. Temkin V, Kantor B, Weg V, Hartman M-L, Levi-Schaffer F. Tryptase Activates the Mitogen-Activated Protein Kinase/Activator Protein-1 Pathway in Human Peripheral Blood Eosinophils, Causing Cytokine Production and Release. *J Immunol*. 1 sept 2002;169(5):2662-9.
127. Patella V, de Crescenzo G, Marinò I, Genovese A, Adt M, Gleich GJ, et al. Eosinophil granule proteins activate human heart mast cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 août 1996;157(3):1219-25.
128. Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of MAS-related G protein coupled receptor-X2 (MRGPRX2) on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2016;138(3):700-10.
129. Pardanani A, Lim K-H, Lasho TL, Finke CM, McClure RF, Li C-Y, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood*. 7 janv 2010;115(1):150-1.
130. Sperr WR, Jordan J-H, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, et al. Serum Tryptase Levels in Patients with Mastocytosis: Correlation with Mast Cell Burden and Implication for Defining the Category of Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128(2):136-41.
131. Schwaab J, Umbach R, Metzgeroth G, Naumann N, Jawhar M, Sotlar K, et al. KIT D816V and JAK2 V617F mutations are seen recurrently in hypereosinophilia of unknown significance. *Am J Hematol*. 1 sept 2015;90(9):774-7.
132. Pardanani A, Reeder T, Li C-Y, Tefferi A. Eosinophils are derived from the neoplastic clone in patients with systemic mastocytosis and eosinophilia. *Leuk Res*. 1 oct 2003;27(10):883-5.
133. Pohlkamp C, Vetro C, Dicker F, Meggendorfer M, Kern W, Haferlach C, et al. Evidence of clonality in cases of hypereosinophilia of undetermined significance. *Leuk Lymphoma*. août 2019;60(8):2071-4.
134. Growney JD, Clark JJ, Adelsperger J, Stone R, Fabbro D, Griffin JD, et al. Activation mutations of human c-KIT resistant to imatinib mesylate are sensitive to the tyrosine kinase inhibitor PKC412. *Blood*. 15 juill 2005;106(2):721-4.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Introduction :

La mastocytose est une pathologie rare caractérisée par une anomalie de nombre et de fonctionnalité du mastocyte. La classification OMS des mastocytoses distingue les mastocytoses cutanées des mastocytoses systémiques. La neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN) est une protéine issue des granules sécrétoires des polynucléaires éosinophiles (PNE), utilisée en tant que biomarqueur de suivi et de réponse thérapeutique dans les pathologies atopiques comme l'asthme.

Objectif :

Compte tenu des interactions physiologiques entre mastocytes et PNE, nous avons cherché à décrire les valeurs de l'EDN chez des patients atteints de pathologies mastocytaires.

Matériels et méthodes :

Nous avons analysé rétrospectivement l'EDN, le taux de PNE circulants (Eos), la tryptasémie basale (Tb), les rapports EDN/Eos et EDN/Tb, sur une cohorte de 74 patients âgés de plus de 16 ans. Nous avons étudié 84 prélèvements, répartis en fonction de l'atteinte clinique : 40 prélèvements appartenaient au groupe mastocytose, 8 prélèvements au groupe suspicion de mastocytose non confirmée après exploration, 10 prélèvements au groupe urticaire chronique et 26 prélèvements au groupe contrôle.

Résultats :

Les concentrations en EDN chez les patients atteints de mastocytose sont supérieures à celles des patients du groupe contrôle (63,55 vs 46,2 µg/L, $p=0,02$), avec une élévation proportionnelle à la sévérité de la maladie. Contrairement au ratio EDN/Eos, le ratio EDN/Tb permet de distinguer les patients atteints de mastocytose des sujets indemnes, avec de meilleures performances diagnostiques que l'EDN (sensibilité 78,38% et spécificité 93,75% pour un seuil optimal de 3,79 vs 37,84 % et 92,31% pour un seuil de 98,6 µg/L). Les valeurs de l'EDN, du ratio EDN/Eos et EDN/Tb ne sont pas associées à la survenue de symptômes de dégranulation mastocytaire, à la présence d'une infiltration mastocytaire histologique ou à l'efficacité d'un traitement anti histaminique.

Conclusion :

L'EDN et le ratio EDN/Tb permettent d'identifier les patients atteints de mastocytose systémique. Ces découvertes renforcent les connaissances actuelles sur l'interaction entre mastocytes et PNE.

Mots clés : Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN) ; éosinophile ; pathologies mastocytaires ; mastocytose ; tryptase