

Syndrome d'activation mastocytaire

Drs EVANGELIA PASSIA^a et PETER JANDUS^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 742-5

Le syndrome d'activation mastocytaire (MCAS) englobe un groupe hétérogène de pathologies qui sont caractérisées par la présentation des symptômes cliniques secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes activés. Les symptômes liés au MCAS peuvent être légers, modérés, graves ou même mortels. Une connaissance détaillée de la pathogenèse et de la complexité du MCAS peut aider dans la prise en charge et le traitement de ces patients.

Mastcell activation syndrome

Mast cell activation syndrome (MCAS) encompasses a heterogeneous group of pathologies, which are characterized by the existence of clinical symptoms secondary to the systemic effects of mediators released by activated mast cells. MCAS-related symptoms may be mild, moderate, severe, or even life-threatening. Detailed knowledge of the pathogenesis and complexity of MCAS can help in the management and treatment of these patients.

INTRODUCTION

Les affections qui se manifestent par l'activation des mastocytes englobent une grande variété de maladies qui peuvent être très rares ou très courantes. Ces dernières années, un nouveau terme a été utilisé dans la littérature pour caractériser les différentes maladies qui sont liées à une activation des mastocytes.

Le terme syndrome d'activation mastocytaire (MCAS, Mast Cell Activation Syndrome) englobe un groupe hétérogène des pathologies, caractérisé par des symptômes cliniques secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes activés. Ce syndrome peut être classifié en trois catégories principales: a) MCAS primaire, comprenant la mastocytose et le syndrome d'activation mastocytaire monoclonal (MMCAS, Monoclonal Mast Cell Activation Syndrome); b) MCAS secondaire et c) MACS idiopathique (**tableau 1**).¹ Les patients avec un MCAS peuvent présenter une anaphylaxie sévère, voire mortelle. Il peut être diagnostiqué en utilisant des critères récemment proposés (**tableau 2**).¹ Les symptômes sont variables. Comme aucun symptôme n'est spécifique pour l'activation des mastocytes, il est important que les trois critères soient remplis avant de conclure que les symptômes d'un patient donné sont dus à l'activation des mastocytes.

BIOLOGIE DES MASTOCYTES

Le mastocyte est une cellule mononucléée, normalement non circulante, avec un noyau rond centré nucléolé et dont le cytoplasme

basophile est rempli de nombreuses granulations denses. Les mastocytes sont dérivés de cellules souches hématopoïétiques et subissent une différenciation terminale dans les tissus périphériques. Ces cellules «attirent» le plus souvent l'attention du clinicien en raison de leur implication dans les pathologies allergiques.^{2,3}

Les mastocytes sont ainsi activés à la fois par des mécanismes IgE dépendants et indépendants. Indépendamment du mécanisme, l'activation des mastocytes résulte en: a) une dégranulation avec libération de médiateurs préformés stockés dans des granules, comprenant histamine, héparine, protéases (par exemple, tryptase); b) une synthèse de novo des métabolites de l'acide arachidonique (notamment prostaglandine D2 et leucotriène C4) et c) une synthèse et une sécrétion de cytokines (par exemple, TNF α) et de chimiokines.³

Le stem cell factor (SCF) ou *c-Kit ligand* est un facteur de croissance essentiel au développement et à la différenciation des mastocytes à partir des progéniteurs hématopoïétiques. Le *c-Kit ligand* agit par l'intermédiaire du c-Kit, un récepteur transmembranaire encodé par le proto-oncogène KIT, qui a une activité tyrosine kinase intrinsèque, en résultant une activation des mastocytes.³

MARQUEUR D'ACTIVATION MASTOCYTAIRE

Le marqueur le plus spécifique pour la charge et l'activation de mastocyte est la tryptase.⁴ On considère qu'un taux sé-

	TABLEAU 1	Les trois types de syndrome d'activation mastocytaire	
--	------------------	--	--

Primaire

- Mastocytose (prolifération mastocytaire clonale)
- Syndrome d'activation mastocytaire monoclonal

Secondaire

- Mastocyte avec fonction et nombre normal, mécanisme IgE ou non-IgE dépendant

Idiopathique

- Cause non identifiée

	TABLEAU 2	Critères proposés pour définir le syndrome d'activation mastocytaire	
--	------------------	---	--

Les trois critères doivent être présents.

1. Symptômes épisodiques multisystémiques compatibles avec l'activation des mastocytes
2. Réponse appropriée aux médicaments qui agissent contre l'activation des mastocytes
3. Documentation d'une augmentation d'un marqueur lié à l'activation des mastocytes (dans le sérum ou l'urine) au cours d'une période symptomatique par rapport aux valeurs de référence du patient

(Adapté de réf.¹).

^a Service d'immunologie et d'allergologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14
evangelia.passia@hcuge.ch | peter.jandus@hcuge.ch

rique ou plasmatique supérieur à 11,4 ng/ml est augmenté. Bien que les basophiles et les cellules précurseurs des myéloïdes produisent de petites quantités de tryptase, la grande majorité de la tryptase sérique ou plasmatique provient des mastocytes.

D'autres marqueurs ont été décrits dans l'activation des mastocytes, comme les métabolites de l'histamine, de la prostaglandine D2 ou du leucotriène C4 qui ne sont actuellement pas utilisés en pratique clinique.¹

La libération de la tryptase dans la circulation sanguine après un épisode d'activation des mastocytes entraîne une augmentation transitoire du taux de la tryptase dans le sérum. Selon une conférence de consensus, une élévation significative de la tryptase aiguë a été définie comme au moins une élévation de 20% et de plus de 2 ng/ml en valeur absolue par rapport au taux sérique basal de la tryptase.⁵ Par exemple, si le taux de la tryptase basal était de 5 ng/ml, une augmentation à 10 ng/ml lors d'une réaction est évocatrice d'un MCAS (5 ng/ml + 20% (= 1 ng/ml) + 2 ng/ml (absolu) = 8 ng/ml, donc chaque valeur supérieure à 8 ng/ml est considérée comme MCAS).

SYNDROME D'ACTIVATION MASTOCYTAIRE

La mastocytose représente un groupe de pathologies caractérisées par une prolifération clonale des mastocytes qui s'accumulent dans un ou plusieurs tissus/organes. La classification de l'Organisation mondiale de la santé divise la maladie de mastocytose en: a) mastocytose cutanée; b) mastocytose systémique (MS) et c) tumeurs mastocytaires localisées (tableau 3).⁶ Le terme mastocytose cutanée décrit des formes de mastocytoses qui sont limitées à la peau, tandis que la MS est définie par l'infiltration mastocytaire de plusieurs organes extracutanés, avec ou sans atteinte cutanée (tableau 4). Sur la base des critères histomorphologiques, des paramètres cliniques et de l'implication des organes, la MS se divise en plus en MS indolente et en des variantes de la MS avancées, y compris la MS agressive et la leucémie mastocytaire.⁶

Le MMCAS est un terme utilisé pour désigner les patients qui présentent des symptômes d'activation des mastocytes (souvent diagnostiqués comme anaphylaxie idiopathique) et qui ne satisfont donc pas à tous les critères diagnostiques de la MS (tableau 5).^{6,7}

	TABLEAU 3	Classification de la mastocytose en 2016	
--	------------------	---	--

Mastocytose cutanée

- Mastocytose cutanée maculopapulaire (urticaire pigmentée)
- Mastocytose cutanée diffuse
- Mastocytome cutané

Mastocytose systémique (MS)

- Mastocytose systémique (MS) indolente
- MS type smouldering
- MS associée à une hémopathie maligne
- MS agressive
- Leucémie mastocytaire

Sarcome mastocytaire

(Adapté de réf.⁶).

La présentation clinique du MCAS primaire est très variable et implique des symptômes cardiovasculaires, cutanés, gastro-intestinaux, neurologiques et respiratoires (tableau 5).

	TABLEAU 4	Critères diagnostiques de la mastocytose systémique	
--	------------------	--	--

Le diagnostic est établi en présence du critère majeur et d'au moins un critère mineur ou d'au moins trois critères mineurs (sans critère majeur).

Critère majeur

- Présence d'un infiltrat multifocal et dense de mastocytes (> 15 mastocytes) sur une biopsie

Critères mineurs

- Morphologie des mastocytes aberrante (forme hélicoïdale ou allongée)
- Expression du marqueur de surface CD25 (et/ou CD2)
- Présence de mutation du codon D816V KIT (sanguin, lésion tissulaire)
- Tryptase sérique basale $\geq 20 \mu\text{g/l}$, à répétition (en dehors d'une hémopathie non mastocytaire)

	TABLEAU 5	Manifestations cliniques de la mastocytose cutanée et systémique	
--	------------------	---	--

Organe/système affecté	Symptômes liés à la libération aiguë et/ou chronique des médiateurs par les mastocytes	Symptômes, signes cliniques, et anomalies de laboratoires liés à une accumulation de mastocytes dans divers organes, voire à une infiltration néoplasique par les mastocytes
Peau	Prurit, flushs localisés ou généralisés Erythèmes, surtout après friction de la peau (signe de Darier)	Multiples: urticaire pigmentée, lésions nodulaires, atteinte cutanée diffuse, éruption bulleuse, tégangiectasies, mastocytome
Système digestif	Nausées, vomissements, diarrhée chronique, pyrosis, ulcère gastroduodéal, douleur abdominale chronique	Infiltration gastrique et duodénale: stéatorrhée, malabsorption, ulcères gastroduodénaux
Système musculo-squelettique	<i>Adultes</i> : douleurs musculosquelettiques diffuses, douleurs osseuses, ostéoporose, ostéopénie, fractures pathologiques	Dans le sarcome mastocytaire osseux (rare): symptômes locaux (douleurs, déformation, fracture pathologique)
Système cardiovasculaire	<i>Adultes</i> : tachycardie, hypotension, épisodes de vasodilatation <i>Nourrissons</i> : apnées, cyanose	
Hématologique (ganglions, rate, moelle osseuse)		Lymphadénopathie, splénomégalie, anémie, éosinophilie, fibrose médullaire, symptômes d'hémopathie myéloproliférative ou myélodysplasique
Atteintes neuropsychologiques	<i>Adultes</i> : anxiété, dépression, céphalées, troubles de concentration, hypersomnolence, irritabilité <i>Enfants</i> : comportement agressif	
Atteinte systémique	Fatigue, cachexie	

L'urticaire chronique (à ne pas confondre avec l'urticaire pigmentée) n'est presque jamais associée à la MS.⁸ De même, l'œdème de Quincke et les symptômes des voies aériennes supérieures sont très atypiques chez les patients atteints de mastocytose, mais peuvent être observés dans les cas MCAS secondaire ou idiopathique. Les patients atteints de mastocytose ou du MMCAS sont plus sujets à l'allergie aux venins d'hyménoptères.⁹

Chez les patients atteints d'un MCAS secondaire, les mastocytes sont produits normalement dans la moelle osseuse et sont généralement présents en nombre normal dans les tissus ou peuvent être augmentés (hyperplasie réactive des mastocytes) dans un milieu inflammatoire. Le déclencheur d'une activation des mastocytes peut être allergique et donc IgE dépendante (nourriture, médicament, venin d'hyménoptères ou pneumallergène). L'activation des mastocytes peut être aussi IgE indépendante (origine médicamenteuse, alcool, facteurs physiques tels que pression, traumatisme, friction ou températures extrêmes, stress, infections aiguës ou chroniques, venins, maladies inflammatoires ou néoplasiques). La découverte du récepteur MRGPRX2 sur les mastocytes a démontré que les mastocytes sont capables de réagir de manière IgE indépendante avec différentes substances (substance P, médicaments, composants des venins).¹⁰

Chez certains patients, en dépit d'un examen approfondi, on ne trouve aucune cause spécifique des épisodes d'activation des mastocytes.¹³ Ces patients présentent ce que l'on appelle un MCAS idiopathique. L'anaphylaxie idiopathique est un sous-groupe de cette catégorie.

PRISE EN CHARGE DU SYNDROME D'ACTIVATION MASTOCYTAIRE

La première étape consiste à rechercher un déclencheur.¹ Un bilan allergique aide à identifier un déclencheur et peut permettre de donner des consignes d'éviction pour des aliments, des médicaments ou d'autres allergènes. En outre, les patients présentant des réactions systémiques au venin d'hyménoptères peuvent bénéficier d'une immunothérapie contre ces venins. L'immunothérapie aux pneumallergènes peut être envisagée en fonction du rapport bénéfice/risque de chaque patient.

Les antihistaminiques H₁ sont le traitement principal des symptômes lors d'un MCAS. En outre, les antihistaminiques H₂, les antileucotriènes, le cromoglycate de sodium, les glucocorticoïdes ou l'omalizumab peuvent être utilisés en fonction de la clinique et de l'indication. L'adrénaline auto-injectable devrait être prescrite à tous les patients ayant des antécédents d'épisodes anaphylactiques et être prise en considération pour les patients atteints de mastocytose, même s'ils n'ont pas d'antécédents d'anaphylaxie.¹¹

Le traitement de toutes les catégories de mastocytoses implique le contrôle des symptômes en bloquant l'action des médiateurs des mastocytes.¹¹ En raison de l'hétérogénéité des manifestations dans cette maladie, le traitement doit être individualisé en fonction de la présentation clinique et du pronostic de chaque patient. Le traitement de la mastocytose comprend principalement les antihistaminiques H₁ non séda-

tifs. Les corticostéroïdes sont utilisés pour le contrôle de la malabsorption et de l'ascite dans les formes agressives de la mastocytose ou dans l'anaphylaxie.¹¹ Il a été démontré que certaines formes de la mastocytose cutanée répondent aux corticostéroïdes topiques.¹² La photothérapie PUVA devrait être utilisée seulement dans les cas de maladies cutanées étendues ne répondant pas à d'autres traitements.¹³

Les antihistaminiques H₂ sont utilisés spécifiquement pour traiter l'hypersécrétion gastrique et l'ulcère gastroduodéal associé à la mastocytose. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être efficaces pour réduire la diarrhée en plus de contrôler l'hypersécrétion d'acide gastrique.¹¹ L'absorption intestinale de cromoglycate de sodium est limitée (< 1%). Pour cette raison, un traitement de quelques semaines est nécessaire avant que des bienfaits cliniques soient observés.¹⁴

Une étude suggère que l'omalizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-IgE approuvé pour le traitement de l'asthme et de l'urticaire chronique, a des effets bénéfiques potentiels pour prévenir les épisodes anaphylactiques récurrents et les symptômes cutanés chez les patients atteints de MS.¹⁵

L'interféron alpha, avec ou sans stéroïdes, ou la cladribine (2-chlorodésoxyadénosine, ou 2CdA), un analogue nucléotidique de la purine, sont utilisés pour réduire la charge de mastocytes dans les formes avancées de la MS. Le traitement des patients atteints de MS associée à une hémopathie maligne repose sur celui de la néoplasie sous-jacente.⁶

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase interfèrent avec la prolifération et diminuent la survie des mastocytes des patients atteints de MS avancée. La grande majorité des patients adultes (> 90%) sont porteurs de la mutation somatique KIT D816V. Les études cliniques évaluant les inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été relativement décevantes sur le plan de rémission complète; cela est en partie dû à des effets non ciblés (inhibition de multiples kinases) et au fait que les mastocytes acquièrent des mutations additionnelles et indépendantes du KIT qui contribuent à la prolifération mastocytaire.¹⁶ L'imatinib est inefficace pour inhiber le récepteur KIT porteur de la mutation D816V et les porteurs de la mutation KIT D816V sont partiellement résistants au nilotinib.⁶ La demi-vie du dasatinib est trop courte malgré l'activité contre la mutation KIT D816V.⁶ Le masatinib, avec l'inhibition additionnelle de la kinase LYN, s'est montré efficace dans la MS indolente.¹⁷ La midastaurine est prometteuse,¹⁸ mais des études sont nécessaires pour évaluer l'association avec d'autres médicaments chez les patients atteints de MS avancée ou en monothérapie chez les patients atteints de MS indolente avec symptômes réfractaires.

Le brentuximab vedotin (BV), un anticorps monoclonal humain anti-CD30, est une option dans le traitement des MS avancées avec des mastocytes exprimant la protéine CD30 à leur surface.¹⁹

CONCLUSION

Le MCAS est une entité importante et bien définie qui peut être associée à diverses maladies sous-jacentes. Les patients

atteints d'un MCAS peuvent présenter une anaphylaxie grave, voire mortelle. Une connaissance détaillée de la pathogenèse et de la complexité des MCAS, et donc l'établissement d'un diagnostic final précis, peut aider dans la prise en charge et le traitement de ces patients. Selon l'étiologie, le MCAS est une maladie primaire, secondaire (IgE dépendante ou indépendante) ou idiopathique. Lorsque le diagnostic de MCAS est posé, un déclencheur doit être recherché. On diagnostique une maladie allergique chez la plupart des patients. Chez les patients chez qui aucun signe de MCAS n'est détecté, il faut chercher d'autres causes et des diagnostics alternatifs. Il existe également des formes moins graves du MCAS ou locales qui ne répondent pas à tous les critères des MCAS et qui peuvent également représenter un défi clinique.

Conflits d'intérêts: Le Dr Peter Jandus a reçu des honoraires de consultant de GlaxoSmithKline, Biotest et Shire, un soutien de recherche de CSL-Behring

et un autre de voyage d'Octapharma, CSL-Behring, Shire et Biotest. Le Dr Evangelia Passia n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome d'activation mastocytaire (MCAS) est caractérisé par des symptômes cliniques secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes activés
- L'activation des mastocytes peut être IgE dépendante ou IgE indépendante
- Le MCAS peut être classé en trois catégories principales: primaire, secondaire et idiopathique
- Le marqueur le plus spécifique pour l'activation des mastocytes est la tryptase
- La prise en charge comprend l'identification et l'éviction des déclencheurs

1 * Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:349-55.
 2 Gonzalez-de-Olano D, Alvarez-Twose I. Insights in anaphylaxis and clonal mast cell disorders. *Front Immunol* 2017;8:792.
 3 * Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1099-104.e4.
 4 Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
 5 Valent P, Akin C, Arock M, 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;157:215-25.
 6 ** Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging

treatment concepts. *Blood* 2017;129:1420-7.
 7 Akin C, Scott LM, Kocabas CN, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood* 2007;110:2331-3.
 8 Alvarez-Twose I, Gonzalez de Olano D, Sanchez-Munoz L, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptom. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1269-78.
 9 Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-6.
 10 * McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug

reactions. *Nature* 2015;519:237-41.
 11 * Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis. *Annu Rev Pathol* 2017;12:487-514.
 12 Higgins EM, Humphreys S, Duvivier AW. 1994. Urticaria pigmentosa – response to topical steroids. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:438-40.
 13 Mackey S, Pride HB, Tyler WB. 1996. Diffuse cutaneous mastocytosis. Treatment with oral psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1996;132:1429-30.
 14 Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:852-5.
 15 Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, et al. Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH). Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: Efficacy and safety observations. *Allergy* 2018;73:230-8.

16 Ustun C, DeRemer DL, Akin C. 2011. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2011;35:1143-52.
 17 Lortholary O, Chandesris MO, Bulai Livideanu C, et al. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:612-20.
 18 Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2530-41.
 19 Borate U, Mehta A, Reddy V, Tsai M, Josephson N, Schnadig I. Treatment of CD30-positive systemic mastocytosis with brentuximab vedotin. *Leuk Res* 2016;44:25-31.

* à lire
 ** à lire absolument