



Allergologie

2. Mastocytose systémique – nouvelles stratégies thérapeutiques

La mastocytose systémique est caractérisée par une prolifération accrue de mastocytes et leur infiltration de différents organes. Dans chaque forme de mastocytose, l'éviction des facteurs déclencheurs d'anaphylaxie est primordiale. Une prémédication est nécessaire en cas de geste chirurgical, d'anesthésie ou d'imagerie avec produit de contraste. Le traitement symptomatique comprend antihistaminiques, antileucotriènes, inhibiteurs de la pompe à protons et corticoïdes topiques. Les formes indolentes avec symptômes réfractaires, les rares cas de mastocytose systémique agressive avec dysfonction d'organes et les leucémies mastocytaires nécessitent un traitement cytoréducteur. Les traitements de première ligne incluent l'interféron alpha 2b et l'imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase. A ce jour, aucun traitement curatif n'est disponible.

INTRODUCTION

La mastocytose correspond à une prolifération clonale, le plus souvent bénigne, de mastocytes qui s'accumulent dans un ou plusieurs organes. Les mastocytes synthétisent différents médiateurs comme l'histamine, l'héparine, des leucotriènes, des prostaglandines, des activateurs plaquettaires (PAF), des protéases et des cytokines, dont le TNF α . La tryptase est une protéase spécifique du mastocyte. Dosé à l'état de base, le taux sérique de tryptase reflète la prolifération mastocytaire (valeurs normales entre 1 et 13,5 $\mu\text{g/l}$). Une élévation de la tryptase sérique basale à $\geq 20 \mu\text{g/l}$ suggère la présence d'une mastocytose systémique, sans en être la preuve. La libération aiguë des médiateurs mastocytaires est le point de départ des réactions anaphylactiques plus ou moins sévères qui s'ensuivent. Le *stem cell factor (SCF)* ou *c-kit ligand* est un facteur de croissance essentiel au développement normal des mastocytes à partir des progéniteurs hématopoïétiques. Le récepteur du SCF à la surface des mastocytes est une tyrosine kinase appelée c-kit (ou CD117), encodée par le gène *KIT*. Chez 90% des patients atteints d'une mastocytose systémique, ce gène exprime la mutation D816V, qui est responsable de la prolifération mastocytaire accrue. Contrairement aux autres cellules hématopoïétiques, les mastocytes expriment le récepteur c-kit tout au long du cycle de vie cellulaire et restent donc sensibles au SCF.

Les présentations cliniques des mastocytoses sont variables. On distingue les formes limitées à la peau (mastocytose cutanée) et des formes systémiques qui peuvent évoluer dans une minorité des cas vers des défaillances multi-organiques. Les mastocytoses cutanées sont plus fréquentes chez l'enfant et n'entraînent habituellement pas de morbidité importante. Cette revue s'intéressera essentiellement aux formes systémiques de la maladie. Les mastocytoses systémiques font partie des néoplasies myéloprolifératives et sont classifiées en quatre sous-groupes.¹ Les chiffres de prévalence se basent sur des patients suivis dans un centre d'hématologie, ce qui explique un nombre relativement élevé de formes de mastocytose avec atteinte hématologique.²

Rev Med Suisse 2013; 9: 17-21

C.-M. Maniu
C. Ribí
F. Spertini

Drs Christa-Maria Maniu
et Camillo Ribí
Pr François Spertini
Service d'immunologie et allergie
CHUV, 1011 Lausanne
christa-maria.maniu@chuv.ch
camillo.ribi@chuv.ch
francois.spertini@chuv.ch

Systemic mastocytosis – new therapeutic strategies

Systemic mastocytosis is characterized by an excessive proliferation of mast cells and their accumulation in different organs. Avoidance of trigger factors leading to anaphylaxis is a general measure valid for all forms of mastocytosis. A premedication is necessary in case of surgery, anesthesia or administration of radiocontrast agents. Symptomatic treatment comprises antihistamines, anti-leukotrienes, proton pump inhibitors and topical corticosteroids. Indolent mastocytosis with refractory symptoms, the rare cases of aggressive mastocytosis with organ dysfunction and the even rarer mast cell leukemia require cytoreductive therapy. First-line agents are interferon alpha 2b and imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. To date there is no curative treatment.



- La *mastocytose indolente* (*indolent systemic mastocytosis, ISM*) est la forme la plus fréquente (46% des cas de mastocytose systémique). Elle est marquée par des infiltrats mastocytaires principalement cutanés et médullaires. Elle se manifeste habituellement à l'âge adulte et n'est pas associée à d'autres perturbations hématologiques. La *smoldering mastocytosis* est une forme rare de mastocytose indolente caractérisée par une élévation de la tryptase à plus de 200 µg/l, mais sans signe d'insuffisance médullaire. Une autre forme rare est la *mastocytose isolée médullaire* sans infiltration cutanée.
- Quarante pour cent des cas de mastocytose systémique s'associent à d'autres atteintes hématologiques d'origine clonale touchant les lignées non mastocytaires. Cette entité est nommée *systemic mastocytosis associated with a clonal hematologic non-mast cell lineage disease (SM-AHNMD)*. Des néoplasies myéloïdes sont fréquentes dans cette catégorie, notamment la leucémie myélomonocytaire chronique. Le pronostic et le traitement de la SM-AHNMD dépendent de l'atteinte de la lignée non mastocytaire.
- La *mastocytose systémique agressive* (*aggressive systemic mastocytosis, ASM*) représente 12% des cas de mastocytose systémique et correspond à une infiltration mastocytaire extensive entraînant une insuffisance de l'organe atteint. Elle peut être responsable de cytopénies en cas d'infiltration médullaire ou d'une défaillance hépatique lors d'infiltration du foie. La tryptase est habituellement supérieure à 200 µg/l.
- La *leucémie mastocytaire* (*mast cell leukemia, MCL*) est caractérisée par un nombre élevé de mastocytes tissulaires circulants et la présence de plus de 20% de mastocytes immatures dans la moelle. Seulement 1% des patients présente cette forme de mastocytose systémique.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques dépendent de l'intensité de l'infiltration mastocytaire tissulaire et de la quantité de médiateurs inflammatoires libérés. Les signes cutanés sont fréquents et comprennent un prurit, des érythèmes et des lésions urticariennes, surtout après friction de la peau (signe de Darier). Les symptômes extracutanés sont variés et souvent peu spécifiques. On peut mentionner des céphalées, des flushs localisés ou généralisés, une fatigue, des manifestations digestives (nausées, coliques, diarrhées, vomissements, pyrosis), des symptômes respiratoires (rhinite, asthme) ou des troubles neuropsychologiques (troubles de l'équilibre, difficultés à la concentration, état dépressif). Des réactions anaphylactiques peuvent survenir dans toutes les formes de mastocytose, mais sont moins fréquentes chez l'enfant. Les piqûres d'hyménoptères constituent un des principaux facteurs provoquant des réactions anaphylactiques, mais de nombreux autres facteurs physiques, immuno-allergiques et pharmacologiques sont rapportés (tableau 1).

Chez tout patient qui présente à distance d'une réaction anaphylactique des valeurs de tryptase élevées, il faut rechercher à l'anamnèse d'autres arguments en faveur d'une mastocytose systémique. Il convient également de doser à nouveau la tryptase basale pour s'assurer de la reproductibilité du résultat. A noter que des cas de tryptase fausse-

Tableau 1. Déclencheurs potentiels d'anaphylaxie chez les patients souffrant de mastocytose

Liste non exhaustive avec une grande variabilité interpersonnelle.

Facteurs physiques

Changement aigu de température, froid extrême, chaleur extrême, friction, pression, activité physique intense, exposition intense aux UV

Facteurs psychiques

Angoisse, stress

Aliments

Alcool, repas épicés, agrumes en grande quantité, fraises, tomates, fruits de mer, fromage, charcuterie, poisson en boîte, légumes au vinaigre

Médicaments

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, codéine, morphine, vancomycine, polymyxine B, amphotéricine B, enflurane, étomidate, isoflurane, thiopental, atracurium, doxacurium, d-tubocurarine, métocurine, mivacurium, rocuronium, succinylcholine, clonidine, métoprolol, lidocaïne, dextran, clométhiazole, midazolame, produits de contraste iodés

Venins

Hyménoptères, serpent

ment élevée liés à des anticorps hétérophiles sont rapportés. Chez les patients ayant présenté une anaphylaxie et qui ont à plusieurs reprises des valeurs de tryptase basale > 20 µg/l, une biopsie médullaire avec recherche de la mutation c-kit est d'emblée recommandée. Le diagnostic se base sur des critères de l'OMS (tableau 2).

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

L'espérance de vie n'est pas significativement diminuée chez les patients atteints d'une ISM selon une étude portant sur 342 patients qui ont été comparés à une population saine.² Par contre, les mastocytoses agressives et les formes leucémiques ont un pronostic réservé. Un traitement curatif de la mastocytose systémique n'est pas disponible à l'heure actuelle et les traitements dispensés visent avant tout à une réduction des symptômes et à une amélioration de la qualité de vie. Le patient doit être informé des potentiels déclencheurs d'anaphylaxie et éviter ceux qui, selon son anamnèse, ont été responsables d'une réaction. Il doit porter sur lui en permanence une trousse d'urgence contenant un auto-injecteur d'adrénaline, deux comprimés au moins d'antihistaminique (par exemple : cétirizine ou lévo-

Tableau 2. Critères diagnostiques de la mastocytose systémique selon l'Organisation mondiale de la santé

Les critères sont remplis en cas de présence du critère majeur avec un critère mineur ou en présence de trois critères mineurs.

Critère majeur

Infiltrat dense multifocal (avec agrégats de ≥ 15 mastocytes) dans une biopsie tissulaire

Critères mineurs

- Plus de 25% des mastocytes sont fusiformes
- Présence de la mutation c-kit
- Présence d'un immunophénotype mastocytaire atypique qui exprime le marqueur de surface CD25 (et/ou CD2)
- Tryptase sérique basale ≥ 20 µg/l, à répétition. Ce critère n'est pas applicable chez des patients présentant une SM-AHNMD



cétirizine) et deux comprimés de prednisone 50 mg. En cas d'anaphylaxie sur piqûre d'hyménoptère, une désensibilisation spécifique au venin est recommandée. Une prémédication est recommandée pour des gestes chirurgicaux même mineurs et quel que soit le type d'anesthésie prévue, ainsi qu'en cas d'administration de produits de contraste iodés. Toutefois, il n'existe pas de schéma de prémédication standardisé. On recommande le plus souvent la prise orale de lévocétirizine 5 mg et plus si nécessaire (et/ou de ranitidine 150 mg et de montélukast 10 mg) douze heures et une heure avant l'intervention. Les stéroïdes (prednisone 25-50 mg) sont rajoutés chez des patients qui ont présenté des réactions anaphylactiques sévères pendant des interventions chirurgicales antérieures.³ Les opiacés et certains curarisants sont dotés d'un risque élevé de déclencher une dégranulation mastocytaire et doivent être évités dans la mesure du possible. Parmi les opiacés, le fentanyl est moins susceptible d'être histaminolibérateur. Le cis-atracurium et le pancuronium parmi les curarisants ainsi que le propofol, l'étomidate et la kétamine parmi les autres anesthésiques généraux sont en général bien tolérés.⁴ Les symptômes liés à la libération de médiateurs cellulaires comme le prurit, les flushs, l'urticaire, sont traités essentiellement par des antihistaminiques H1. Aucune étude contrôlée n'a évalué le dosage des différents traitements susmentionnés dans la mastocytose systémique et il n'existe pas non plus d'étude comparant les différents antihistaminiques. En cas de persistance de symptômes sous antihistaminiques H1, un ajout d'antihistaminiques H2 et d'antagonistes des leucotriènes peut s'avérer efficace.⁵ Les flushs résistants ont été traités avec succès par l'acide acétylsalicylique chez des patients tolérant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).⁶ L'ajout d'un antihistaminique H2 et d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être considéré en cas d'épigastalgies puisque souvent la sécrétion gastrique acide est fortement augmentée. Quatre rapports de cas ont décrit l'efficacité de l'omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE, dans le traitement de l'anaphylaxie à répétition sans déclencheur décelable. Aucune récurrence d'anaphylaxie n'a pu être observée sur une période de quatorze mois dans deux cas et vingt-quatre mois dans les deux autres cas avec 150 à 300 mg d'omalizumab administrés une fois par mois.^{7,8} Une étude clinique contrôlée en double aveugle avec 40 patients, analysant l'efficacité de l'omalizumab sur la réduction des symptômes liés à la mastocytose, est actuellement en cours en Suisse (NCT01333293, source: www.clinicaltrials.gov).

Dix à trente pour cent des patients développent une ostéopénie ou une ostéoporose qui doit être traitée selon les recommandations habituelles.

Dans les formes indolentes de mastocytose (*ISM*) dans lesquelles les symptômes ne peuvent pas être contrôlés et bien sûr dans les formes agressives (*ASM* et formes leucémiques), le traitement vise une inhibition de la prolifération mastocytaire. La plupart des thérapies décrites ci-après n'ont pas été évaluées d'une manière contrôlée. Leurs efficacité et profil de sûreté demandent encore à être établis.

Interféron alpha 2b (INF α 2b)

L'INF α 2b, souvent en association avec des glucocorticoïdes, est le traitement le mieux étudié et apparaît effi-

cace dans toutes les formes de mastocytose systémique. Il diminue les symptômes liés à la dégranulation mastocytaire, la quantité des mastocytes et les manifestations infiltratives (ostéoporose, atteinte cutanée et hépatosplénomégalie). Seuls 20 à 30% des cas répondent de façon satisfaisante à ce traitement, souvent grevé d'effets indésirables tels qu'un syndrome grippal, un état dépressif et des cytopénies.⁹ Les schémas thérapeutiques ne sont pas standardisés. Habituellement, une dose de 1-3 millions UI d'INF α 2b est administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine. La dose unitaire peut être augmentée à 3-5 millions UI.¹⁰

Cladribine

En cas de non-réponse à l'interféron alpha, un traitement par cladribine devrait être considéré. Une étude américaine, portant sur 26 patients atteints d'une mastocytose systémique (*ISM*, *ASM* ou *SM-AHNMD*), a montré une réponse à la cladribine dans 55% des cas. La durée médiane de la réponse était onze mois. Une étude française, portant sur 44 patients, a pu montrer une réponse significative chez 29 patients. Ils avaient reçu de 0,13 à 0,17 mg/kg de cladribine en intraveineux ou en sous-cutané pendant cinq jours, avec en moyenne quatre cycles répétés tous les un à deux mois. La durée médiane de la réponse était 19,5 mois. Les effets indésirables sont les risques d'aplasie médullaire et d'infection opportuniste.^{9,11}

Inhibiteurs de la tyrosine kinase

Plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été étudiés dans le traitement de la mastocytose systémique, avec des bénéfices cliniques globalement modestes. L'imatinib (Glivec) à 100-400 mg par jour diminue de façon significative le nombre de mastocytes et les symptômes, mais n'est efficace que chez la minorité des patients ne présentant pas la mutation D816V de *c-kit* ou qui ont un statut mutationnel inconnu.¹² Le nilotinib (Tasigna) est un nouvel inhibiteur de la bcr-abl tyrosine kinase qui ressemble structurellement à l'imatinib et qui est efficace en cas d'absence de la mutation KIT^{D816V}. Une étude de phase II, sur 23 patients qui recevaient une dose de 400 mg de nilotinib deux fois par jour, a montré une amélioration clinique modérée, une baisse de la tryptase sérique et une diminution de l'infiltration mastocytaire médullaire.¹³ Le masitinib 3-6 mg/kg/jour a démontré une réponse clinique dans 56% des cas dans une étude de phase II. Comme l'imatinib et le nilotinib, le masitinib est surtout efficace en l'absence de la mutation KIT^{D816V}.¹⁴ Le dasatinib (Sprycel), un inhibiteur multikinase, a été administré à 33 patients avec une mastocytose systémique dans une étude de phase II, avec une dose initiale de 70 mg. Chez neuf patients, une amélioration des symptômes a été observée et deux patients ont présenté une rémission d'une durée de huit et dix-huit mois, respectivement.¹⁵ Les effets secondaires principaux des inhibiteurs de la tyrosine kinase sont des œdèmes, avec parfois l'apparition d'épanchements pleuraux ou péricardiques, une aplasie médullaire, des infections et des douleurs musculosquelettiques. La midostaurine (PKC412) est également un inhibiteur multikinase qui inhibe la phosphorylation du c-kit des mastocytes médullaires des patients avec la mutation KIT^{D816V}. In vitro, la midostaurine

Tableau 3. Pharmacothérapie de la mastocytose systémique

Symptômes	Traitements
Anaphylaxie	Traitement d'urgence avec adrénaline, antihistaminiques H1, stéroïdes • Omalizumab off-label en cas d'anaphylaxie à répétition sans déclencheur spécifique décelable ^{7,8}
Prurit, urticaire, flushs	Antihistaminiques H1 1-2 x/jour • Combinaison de différents antihistaminiques possibles • Combinaison avec antihistaminiques H2 (ranitidine) • Acide acétylsalicylique jusqu'à 2 g/jour dans certains cas de flushs résistant aux antihistaminiques • Combinaison avec antagonistes des leucotriènes (montélukast, zafirlukast)
Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, pyrosis, malabsorption, ulcères peptiques, ascite	Combinaison d'antihistaminiques H1 et H2 • Ajout d'un inhibiteur de la pompe à protons possible
Symptômes neurologiques et psychiatriques	Combinaison d'antihistaminiques H1 et H2, • Inhibiteurs de la tyrosine kinase peuvent être efficaces en cas de dépression
Douleurs osseuses, ostéoporose, fractures pathologiques	Calcium et vitamine D, bisphosphonates • En cas de fracture, associer interféron alpha et pamidronate ²⁰ Radiothérapie possible en cas de douleurs osseuses réfractaires
Tachycardie, palpitations, hypotension, syncopes	Combinaison d'antihistaminiques H1 et H2
Rhinite, asthme, dyspnée	Combinaison d'antihistaminiques H1 et H2 et éventuellement • Antagoniste des leucotriènes • Corticoïdes topiques • Traitement de l'asthme selon recommandations habituelles
Aggressive systemic mastocytosis (ASM), systemic mastocytosis associated with a clonal hematologic non-mast cell lineage disease (SM-AHNMD) ou indolent systemic mastocytosis (ISM) avec symptômes réfractaires	Poursuite du traitement symptomatique susmentionné Traitements cytoréducteurs • INF α 2b \pm glucocorticoïdes • Cladribine • Inhibiteurs de la tyrosine kinase (imatinib en cas d'absence ou statut inconnu de la mutation KIT ^{D816V}) Traitements expérimentaux • Inhibiteurs de la tyrosine kinase (midostaurine, dasatinib, nilotinib, masitinib) • Hydroxyurée • Thalidomide • Daclizumab • Transplantation de moelle allogénique

inhibe la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes. Dans une étude récente de phase II, 26 patients avec des formes agressives ou leucémiques de mastocytose ont reçu une dose de 100 mg de midostaurine deux fois par jour. Le taux de réponses était de 69% avec une amélioration des cytopénies, de l'ascite, de l'hépatosplénomégalie et une baisse de la tryptase sérique et de l'infiltrat médullaire mastocytaire.¹⁶ Il reste encore à déterminer quels patients bénéficient le plus d'un traitement par midostaurine. Les effets secondaires principaux sont des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la fatigue.

Autres traitements

En raison de son effet myélosuppresseur, l'hydroxyurée peut être utilisée dans le traitement de la SM-AHNMD, mais sans avoir un effet spécifique sur les mastocytes.⁹

La thalidomide, un traitement immunomodulateur, a été administrée à deux patients avec une mastocytose systémique de stade avancé. Une rémission partielle a été observée avec une amélioration des symptômes, une correction des cytopénies, et une réduction de l'infiltration mastocytaire médullaire et de l'hépatosplénomégalie.¹⁷ Le CD25 est une sous-unité du récepteur IL-2R α surexprimée sur les mastocytes néoplasiques. Le daclizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-CD25, a été administré à quatre

patients avec une ASM, dont un seul a présenté une amélioration significative des symptômes.¹⁸

La transplantation de moelle allogénique a été tentée, avec des résultats variables, mais sans effet significatif sur la survie.¹⁹ Le tableau 3 résume les différentes options thérapeutiques.

CONCLUSION

Le traitement symptomatique et l'éviction des facteurs déclencheurs d'anaphylaxie représentent la base du traitement de la mastocytose systémique. Dans les cas qui ne répondent pas à ces mesures et dans les formes de mastocytose plus agressives ou assimilées à une hémopathie maligne (ASM, SM-AHNMD, MCL), les traitements de deuxième intention et de toxicité modérée sont constitués de l'INF α 2b et des inhibiteurs de la tyrosine kinase lors d'absence de mutation KIT^{D816V}. A défaut, d'autres protocoles considèrent la midostaurine ou la cladribine, que la mutation KIT^{D816V} soit ou non présente. ■



Implications pratiques

- > Le traitement symptomatique et l'éviction des facteurs déclencheurs d'anaphylaxie représentent la base du traitement de la mastocytose systémique
- > Dans les formes de mastocytose systémique réfractaires au traitement standard, de nouvelles molécules (inhibiteurs de kinases, omalizumab) s'avèrent prometteuses

Bibliographie

- 1 Horny HP, DD M, Bennett J, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed Lyon, France: IARC Press 2008:54-63.
- 2 * Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: Survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113:5727-36.
- 3 Treatment and prognosis of systemic mastocytosis (database on the Internet). Wolters Kluwer, 2012.
- 4 Konrad FM, Unertl KE, Schroeder TH. Mastocytosis. A challenge in anaesthesiology. *Anaesthesist* 2009;58:1239-43.
- 5 Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *New Engl J Med* 2004;350:735-6.
- 6 Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:659-87,vii.
- 7 Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1550-1.
- 8 Pitt TJ, Cisneros N, Kalicinsky C, Becker AB. Successful treatment of idiopathic anaphylaxis in an adolescent. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:415-6; author reply 4.
- 9 ** Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-4.
- 10 Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol* 2004;52:294-9.
- 11 Hermine O, Damaj G, et al. Long term efficacy and safety of cladribine in adult systemic mastocytosis: A French multicenter study of 44 patients (abstract). *Blood* 2010;116: Abstract 1982.
- 12 Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2009;33:1481-4.
- 13 Schatz M, Gattermann N, et al. A phase II study of AMN107, a novel tyrosine kinase inhibitor, administered to patients with systemic mastocytosis (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24: Abstract 6588.
- 14 Paul C, Sans B, Suarez F, et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: A phase 2a study. *Am J Hematol* 2010;85: 921-5.
- 15 Verstovsek S, Tefferi A, Cortes J, et al. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res* 2008;14:3906-15.
- 16 Gotlib J, George TI, et al. KIT inhibitor midostaurin exhibits a high rate of clinically meaningful and durable responses in advanced systemic mastocytosis: Report of a fully accrued phase II trial (abstract). *Blood* 2010; 116: Abstract 316.
- 17 Damaj G, Bernit E, Ghez D, et al. Thalidomide in advanced mastocytosis. *Br J Haematol* 2008;141:249-53.
- 18 Quintas-Cardama A, Amin HM, Kantarjian H, Verstovsek S. Treatment of aggressive systemic mastocytosis with daclizumab. *Leuk Lymphoma* 2010;51:540-2.
- 19 Nakamura R, Chakrabarti S, Akin C, et al. A pilot study of nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for advanced systemic mastocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:353-8.
- 20 Laroche M, Livideanu C, Paul C, Cantagrel A. Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis. *Am J Med* 2011; 124:776-8.

* à lire

** à lire absolument