

Mastocytoses et syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)

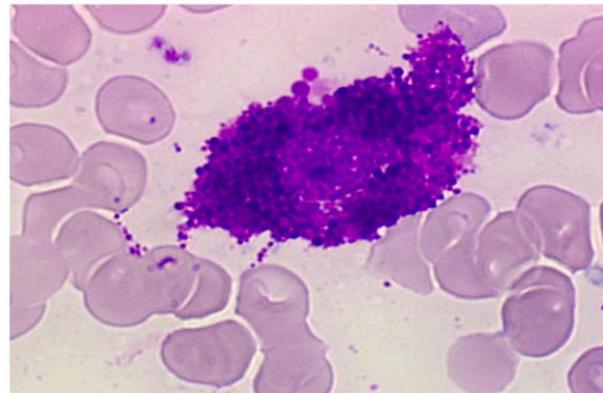
Approche physiopathologique, clinique et orientations thérapeutiques

Dr MO Chandesris, CEREMAST, Necker, Paris

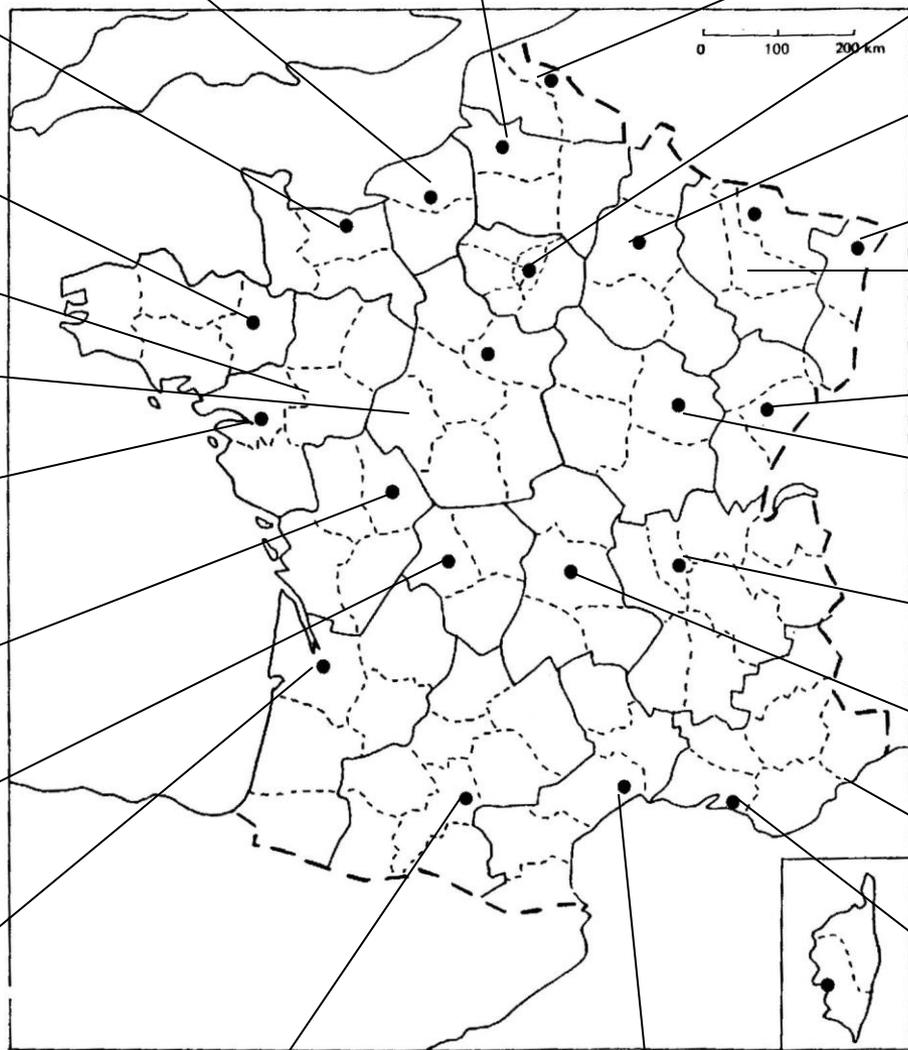
On behalf of the CEREMAST study group

Coordination Pr Olivier Hermine – Pr Olivier Lortholary, Necker, Paris

avis.ceremast@nck.aphp.fr



Pas de conflit d'intérêt à déclarer



Basse Normandie
Dr Y Ollivier (Caen)

Haute Normandie
Pr Joly (Rouen)

Picardie
Dr G Damaj (Amiens)

Nord Pas de Calais
Pr D Launay (Lille)

Ile de France, CEREMAST
Pr O Hermine (Paris)

Bretagne
Pr B Grosbois (Rennes)

Champagne Ardennes
Pr R Jaussaud (Reims)

Maine et Loire
Dr C Lavigne (Angers)

Alsace (Strasbourg)

Touraine
Dr C Hoarau (Tours)

Lorraine (Nancy)

Franche Comté (Besançon)

Pays de Loire
Pr M Hamidou (Nantes)

Bourgogne
Dr E Collet (Dijon)

Poitou Charentes
Pr G Guillet (Poitiers)

Rhône Alpes
Pr I Durieu (Lyon)

Limousin
Pr Bordessoule (Limoges)

Auvergne
Pr Tournillac (Clermont Ferrand)

Aquitaine (Bordeaux)

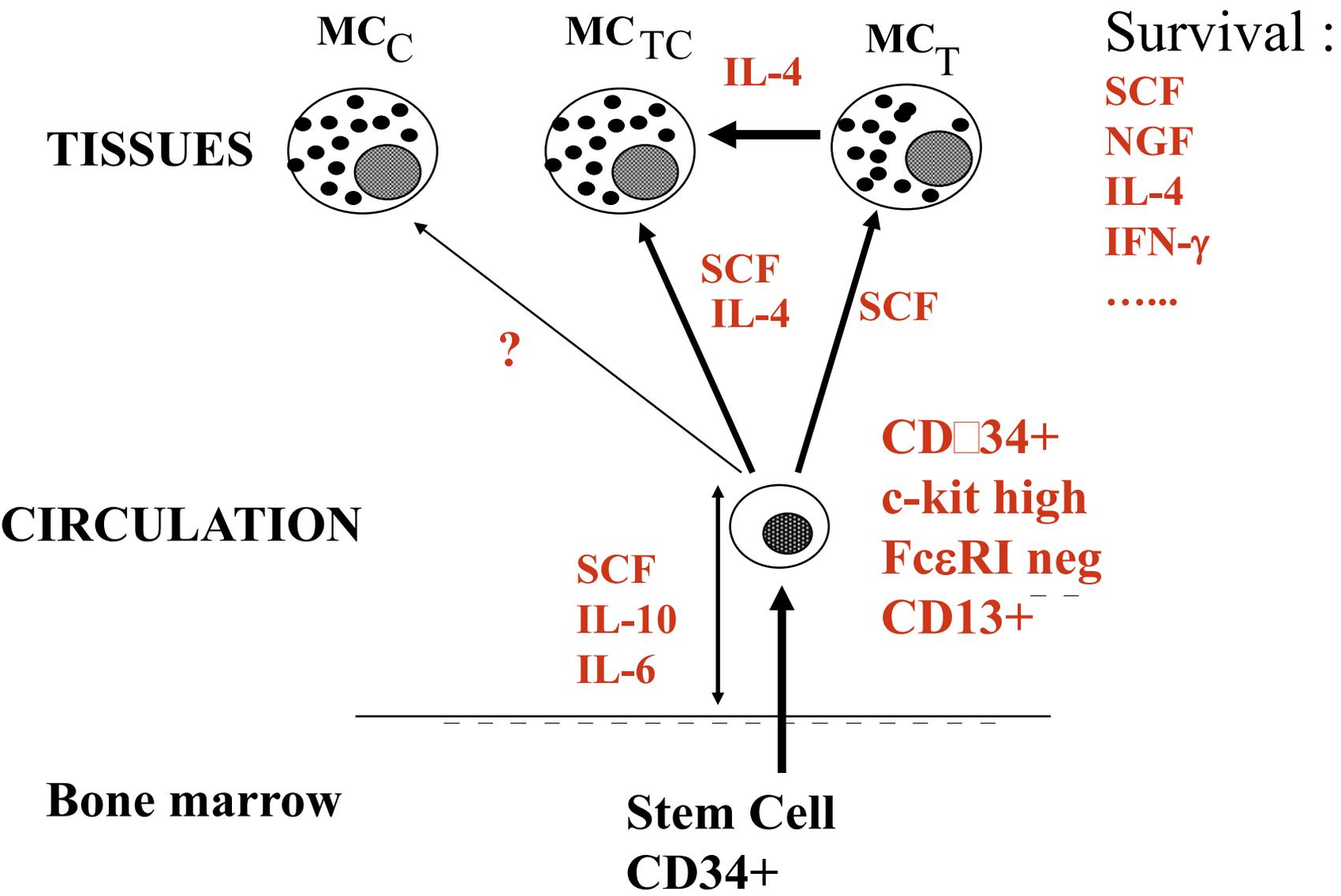
Alpes Maritimes (Nice)

Ile de la Réunion
Dr Agape (St Denis)

Région Midi-Pyrénées
Pr C Paul (Toulouse)

Languedoc Roussillon
Dr Bessis (Montpellier)

Bouches-du Rhône
Dr C Gaudy (Marseille)



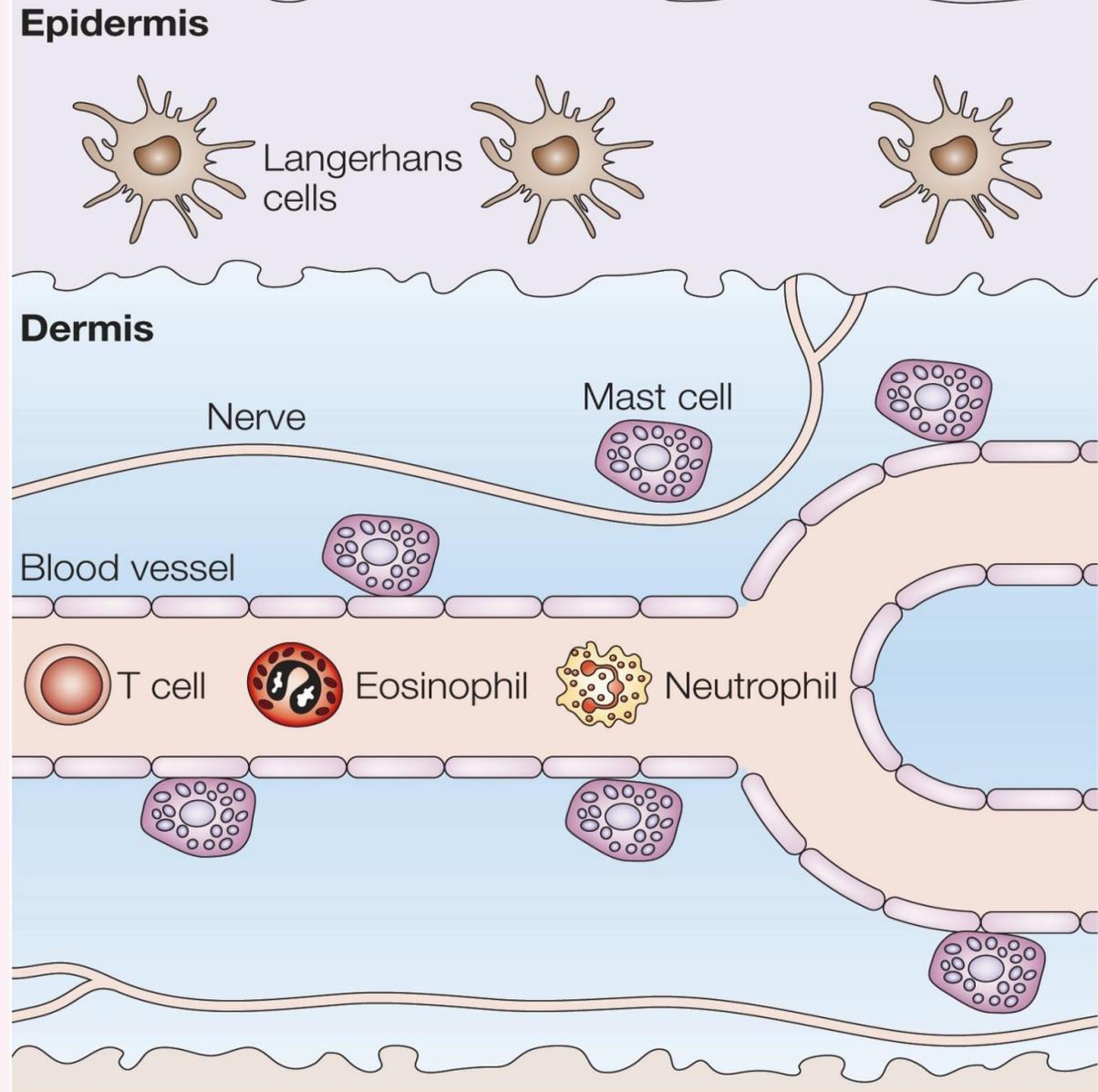
Simplified pathways of human MC differentiation

Mast cells are sentinels with strategic location

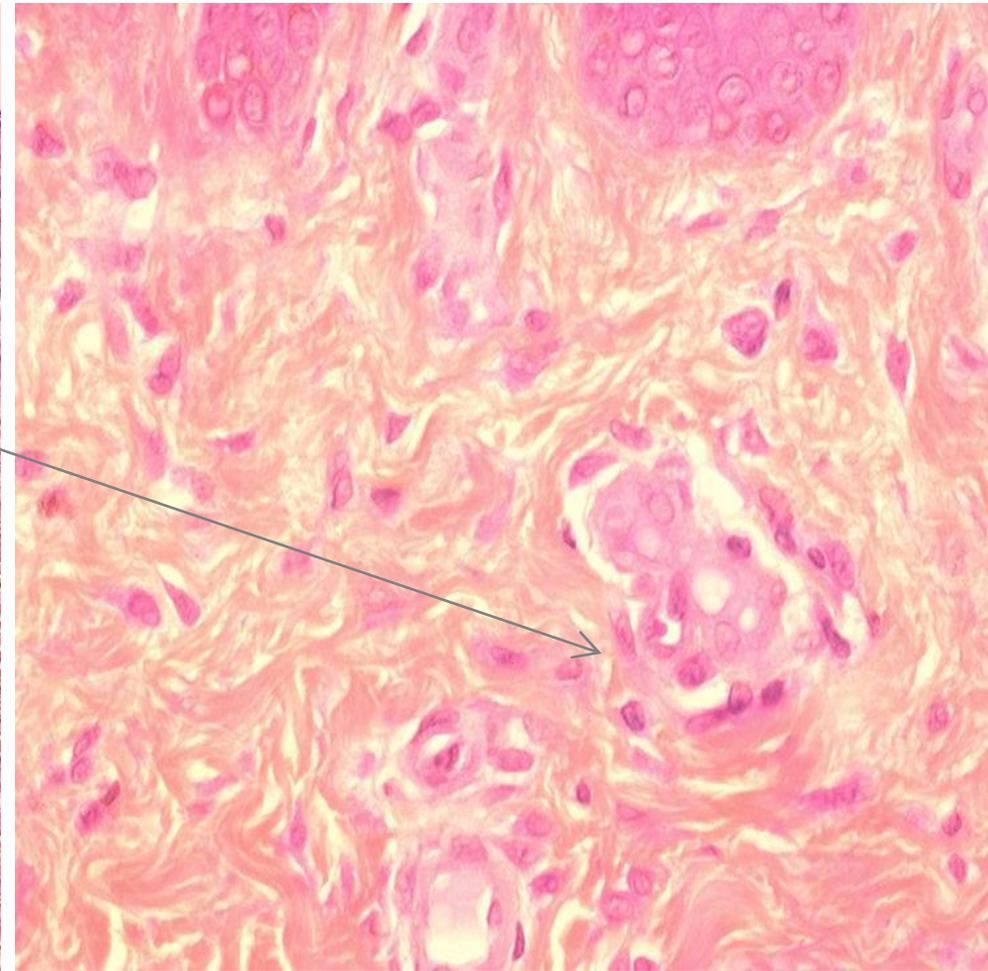
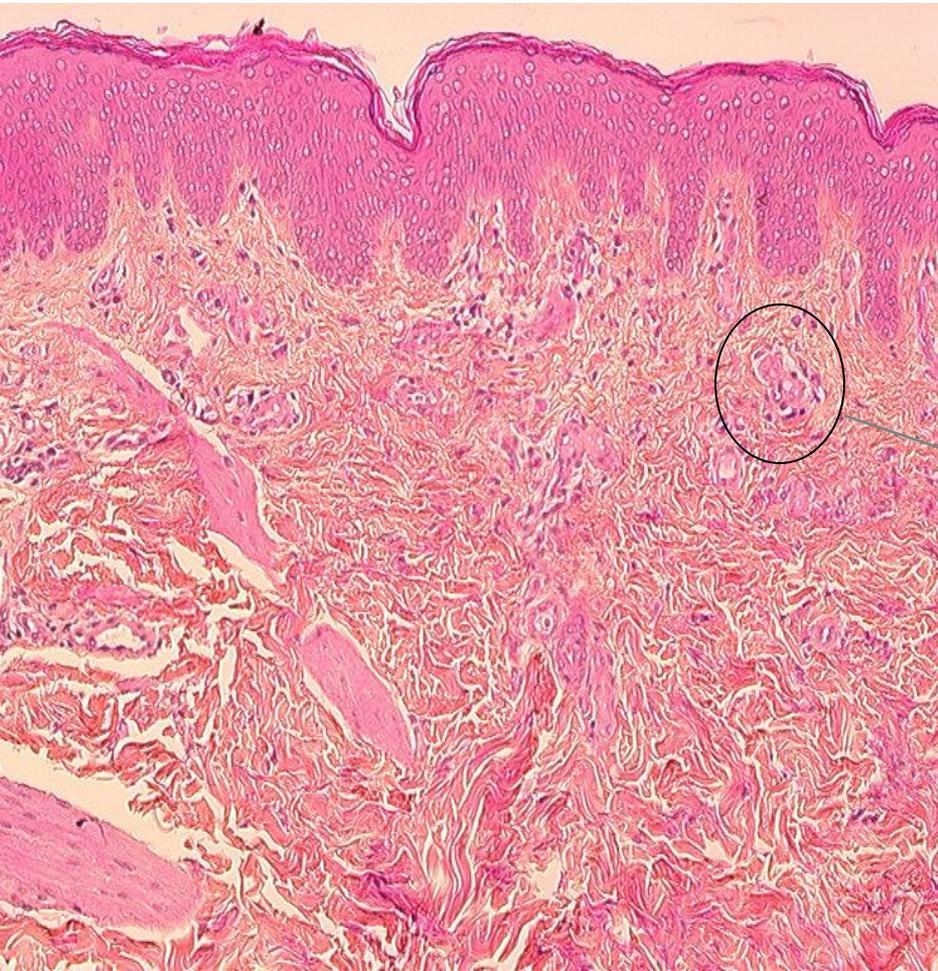
Mast cells are tissue cells

They are prevalent in areas which interface directly with the external environment close to blood vessels and nerve endings

They can respond very rapidly to a stimulus with the production of a whole array of mediators



Aspects Anatomopathologiques

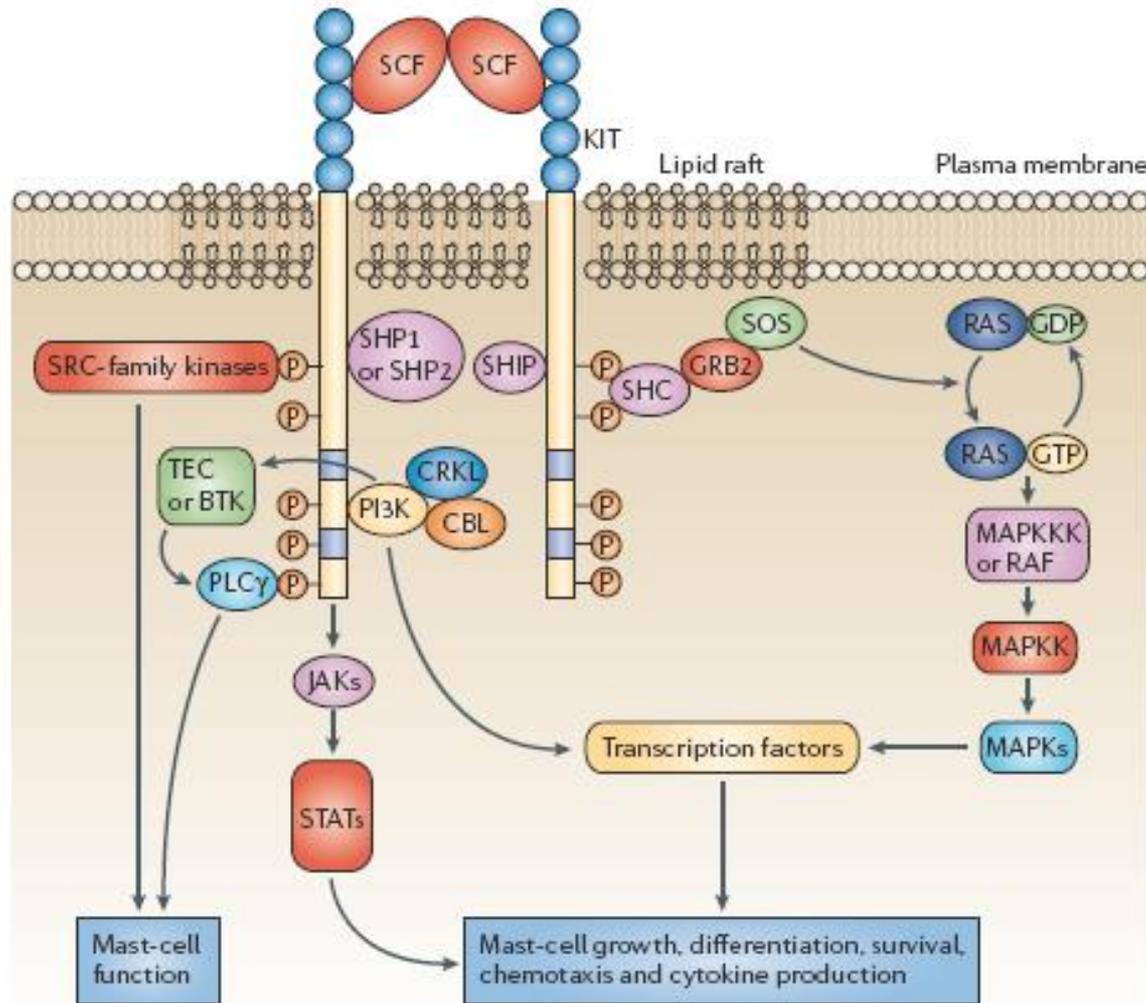


Histologie cutanée standard d' Urticaire Pigmentaire

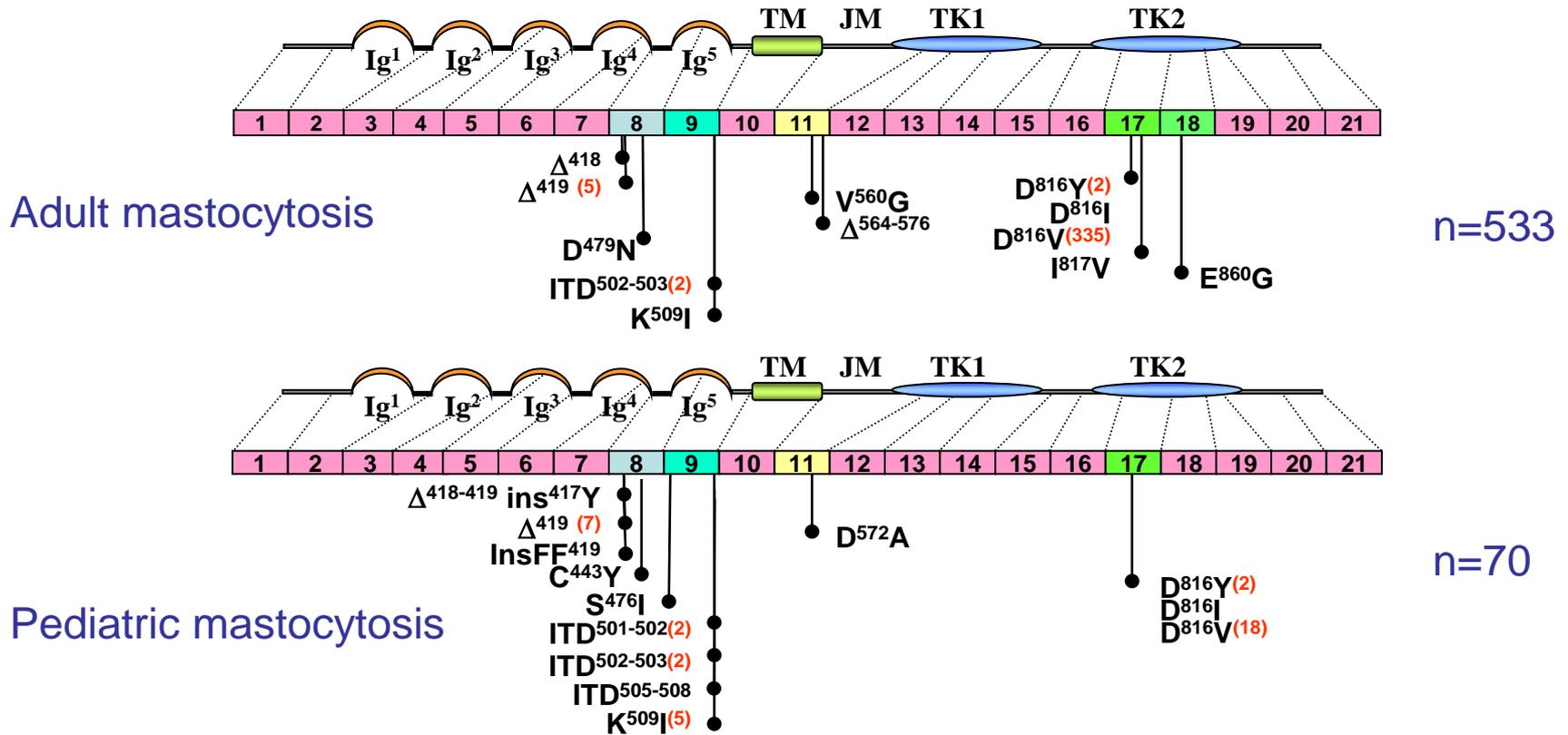
Mastocytoses : Définition

- Considéré comme un syndrome myélo-prolifératif clonal: mutation D816V du gène C-KIT
- Groupe hétérogène de maladies caractérisé par une **prolifération** anormale de mastocytes, leur **accumulation** dans un ou plusieurs organes (peau, organes hématopoïétiques, tube digestif...) et leur **activation (dégranulation)** non contrôlée.

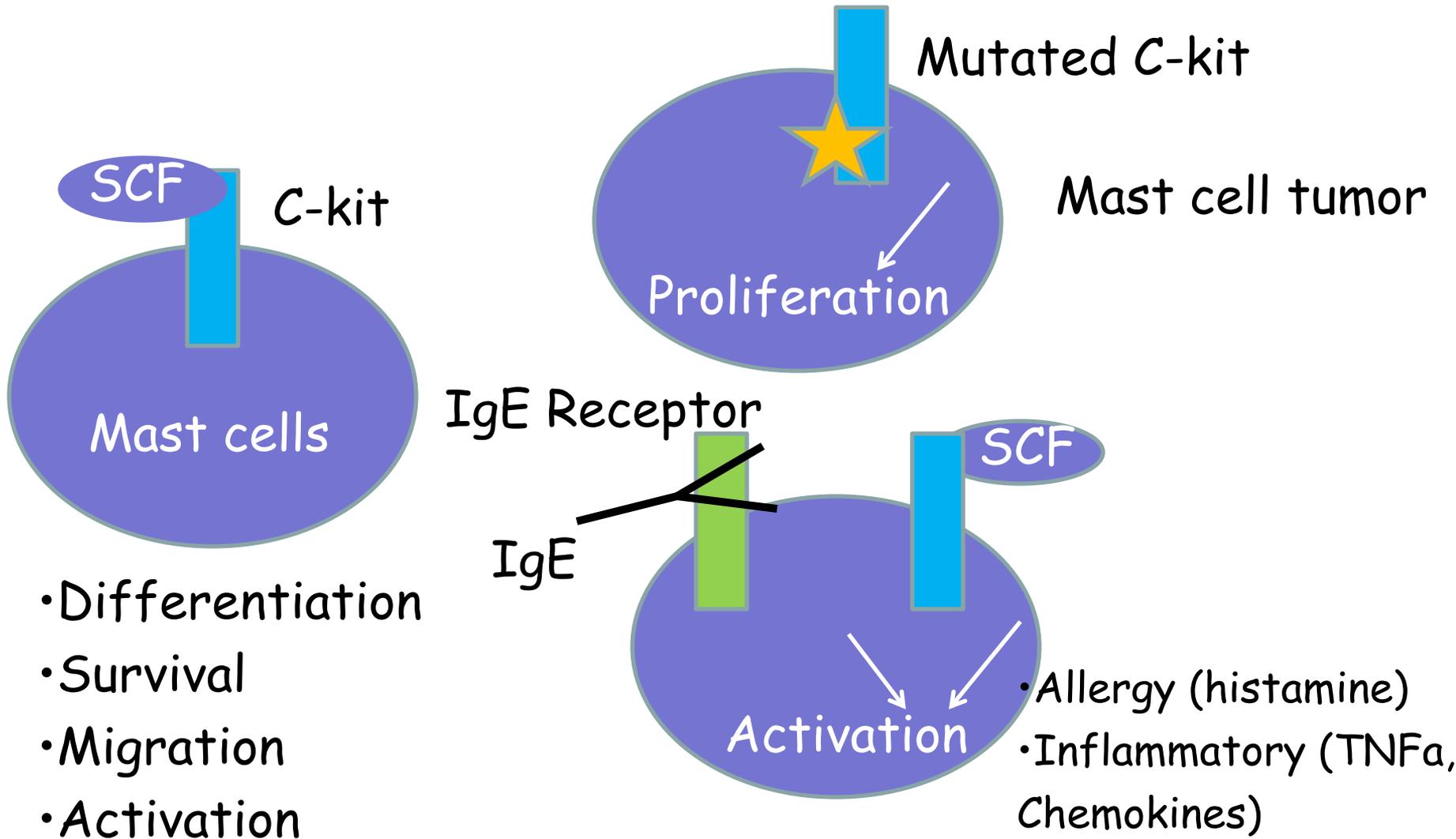
C-kit activation pathway



Identification de mutations de c-Kit dans les mastocytoses



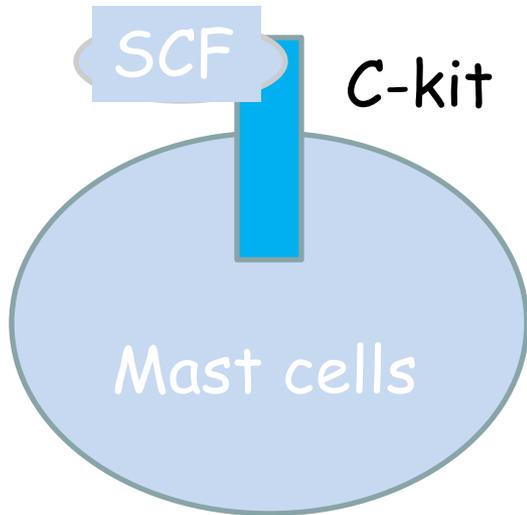
C-kit and mast cells in disease



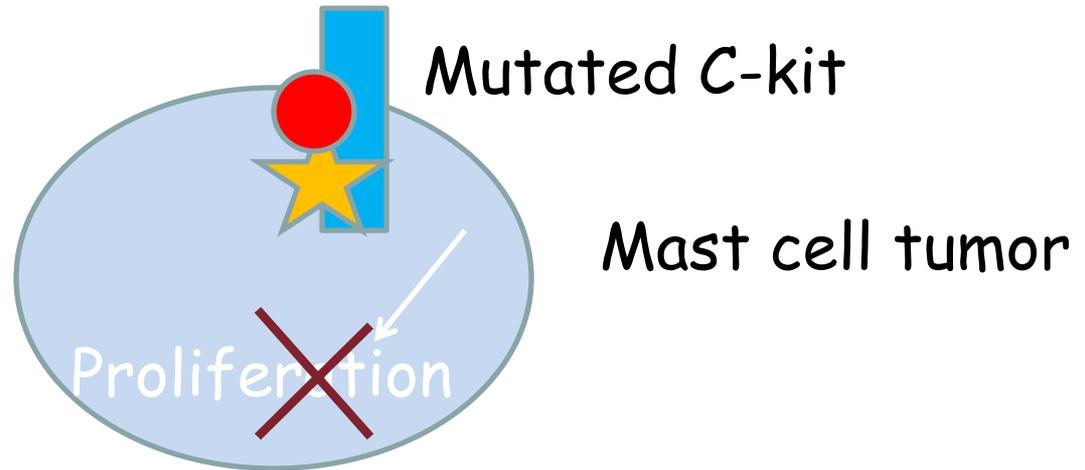
C-kit and mast cell diseases



TKI

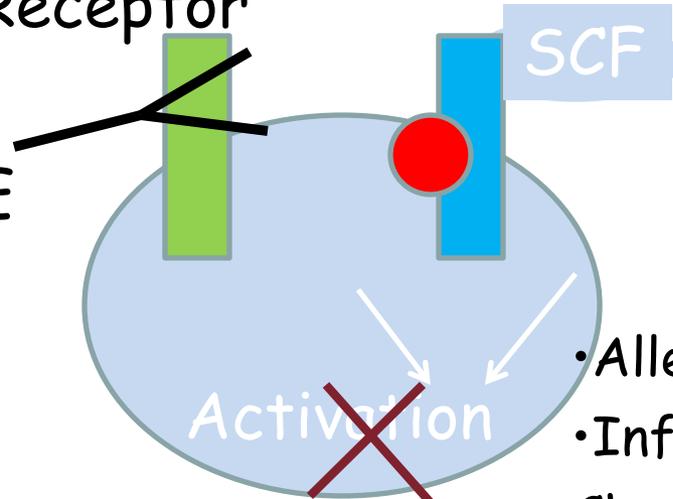


- Differentiation
- Survival
- Migration
- Activation



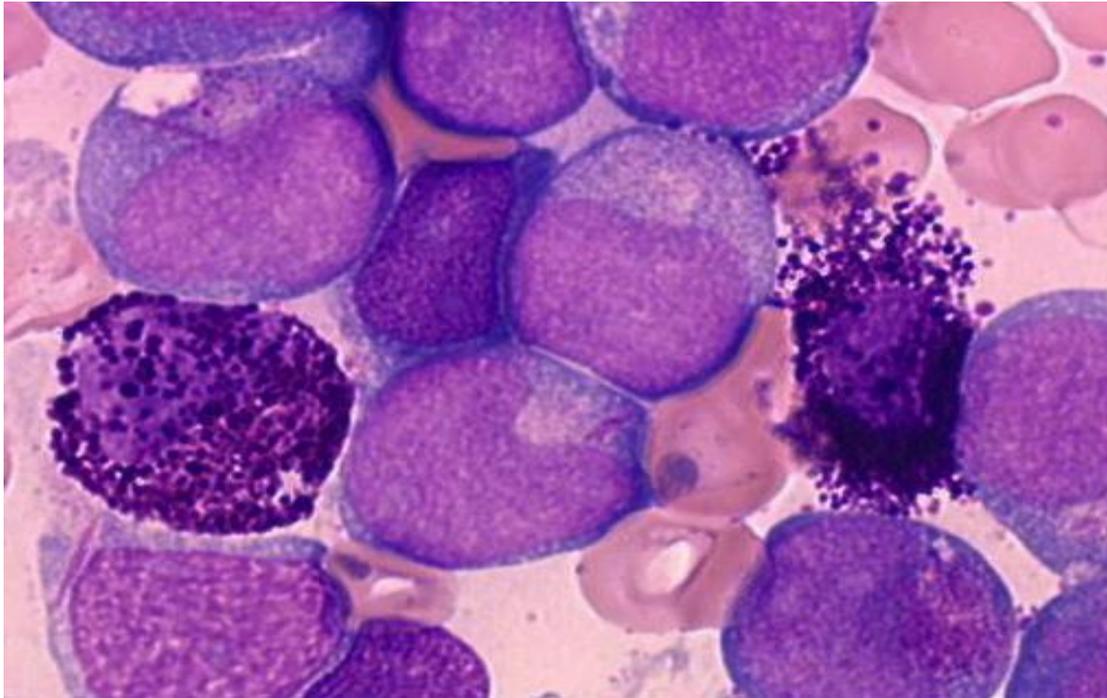
IgE Receptor

IgE



- Allergy (histamine)
- Inflammatory (TNF α , Chemokines)

Mast cells degranulation



La dégranulation mastocytaire des mastocytoses est autonome, permanente, non régulée du fait de la mutation activatrice de KIT

Les mastocytoses ne sont pas une maladie allergique!

Mastocytoses

Maladie tumorale clonale hématologique de la famille des syndromes myéloprolifératifs dont le substratum moléculaire principale est une mutation activatrice de *KIT* (*D816V*), récepteur à activité tyrosine kinase responsable de la prolifération, l'accumulation tissulaire et l'activation du mastocyte de façon autonome, permanente et non régulée.

Allergie

Maladie immunologique caractérisée par une réaction immunitaire anormale (excessive et inadaptée) ou hypersensibilité, pouvant être de nature humorale ou cellulaire, en réponse à une substance appelée allergène survenant après une étape de sensibilisation (immunisation spécifique)

L'activation mastocytaire

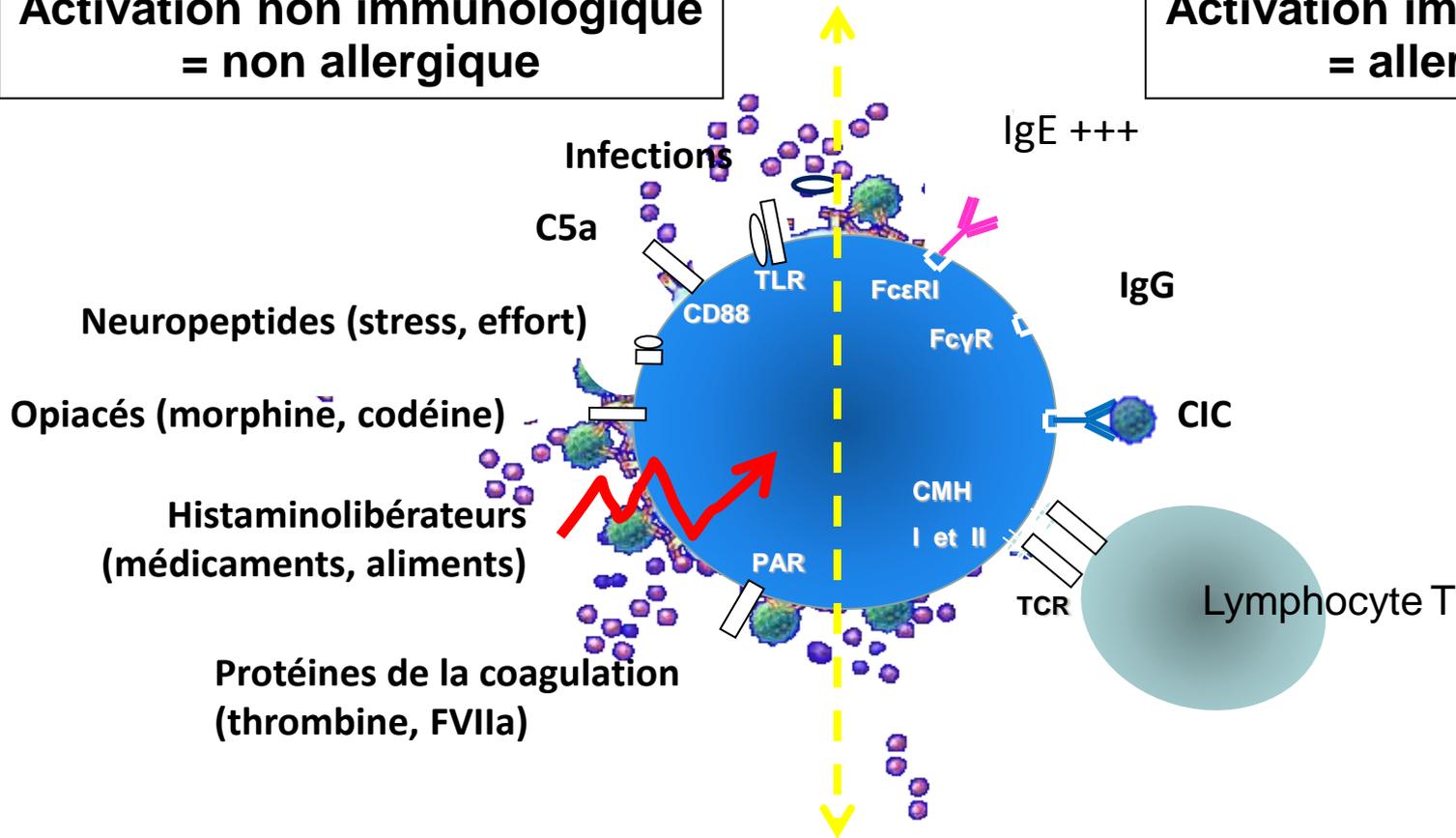
Les voies d'activation / de sur-activation mastocytaire sont multiples

- Les voies non immunologiques
 - Aliments
 - Médicaments
 - Facteurs de stress physique et psychique, effort, changement de température
- Les voies immunologiques d'activation : allergie
 - IgE médiée
 - IgG médiée
 - Via l'activation du TCR
 - Via la fixation d'immuns complexes

Activation mastocytaire

**Activation non immunologique
= non allergique**

**Activation immunologique
= allergique**



Mastocytose/SAMA

Anaphylaxie

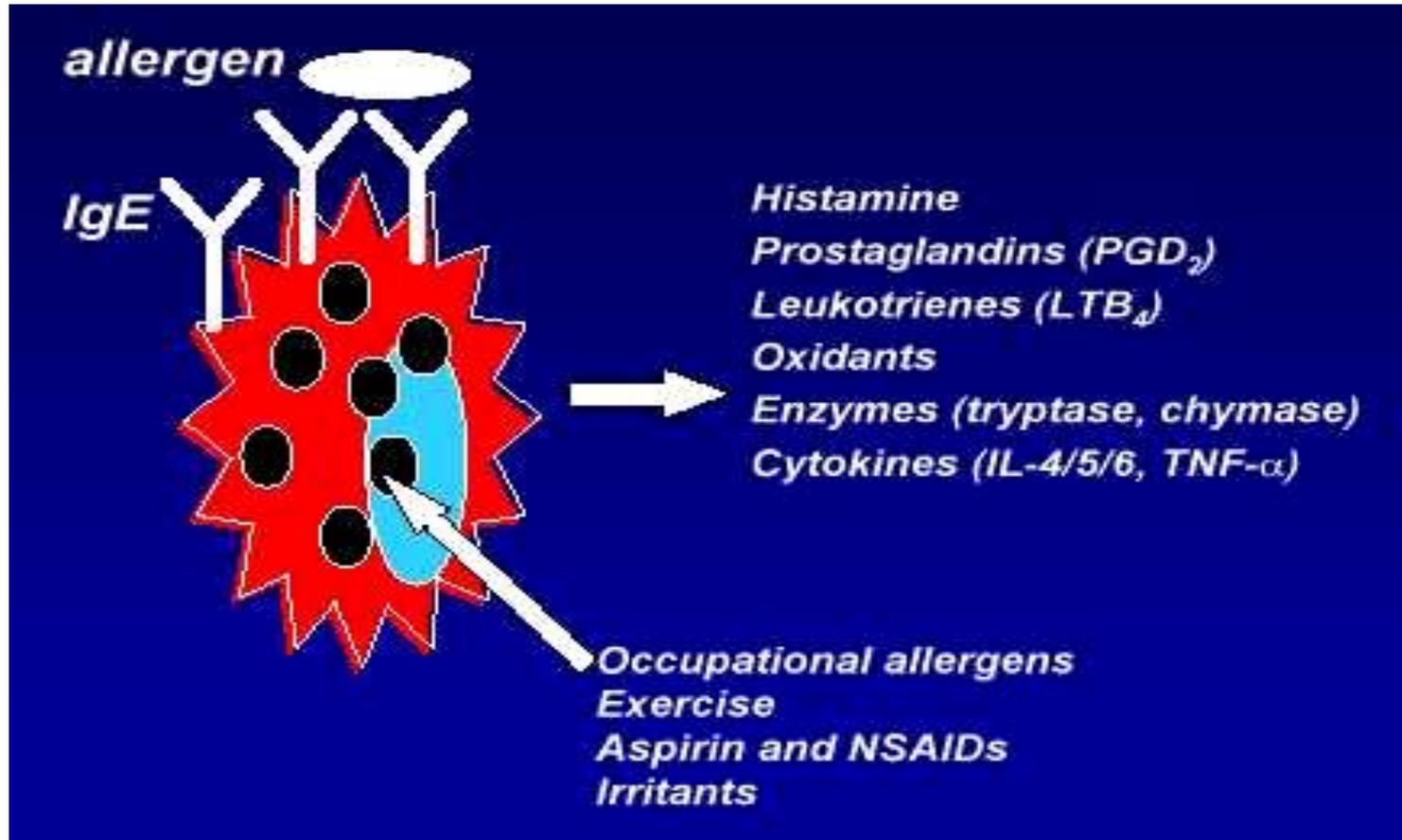
Les manifestations de dégranulation mastocytaire observées lors des mastocytoses peuvent mimer voire être confondues avec des symptômes d'allergie, a fortiori si le diagnostic de mastocytose n'a pas encore été établi.

Bilan allergologique négatif en cas de réaction due uniquement à la mastocytose !

Une mastocytose n'exclut pas la possibilité d'une allergie associée justifiant un bilan allergologique
(médicaments / aliments / venins d'hyménoptères)

Fréquence allergie - atopie identique à la population générale

Mast cells degranulation



Causative agents or stimuli leading to Mast cell degranulation

- Food : alcool, peanuts, walnuts, chocolate, sea food
 - Physical stimulation : traumatisms (surgery, accident, ...), physical excercice, thermic variations (cold and hot baths)
 - Psychological : emotions, stress...
 - Animal venons : insects, snakes, fish...
 - Drugs
 - aspirin* et NSAI
 - anticholinergics
 - opioids
 - curares (tubocurarine, succinylcholine), halothan
 - procaïne, lidocaïne
 - ATP
 - interferon alpha*
 - dextran
 - contrast products iode
 - quinin
 - amphotricine B, colistin, néomycine
 - antihypertensive drugs : reserpine, hydralazine
- * In some cases indicated

Causative agents or stimuli leading to Mast cell degranulation in Mastocytosis

- Food : alcool, peanuts, wallnuts, chocolate, sea food
- Physical stimulation : traumatisms (surgery, accident, ...), physical excercice, thermic variations

* La liste est infinie et le profil de tolérance évolutif !

** Le plus souvent un ensemble de cofacteurs

interferon alpha*

dextran

contrast products iode

quinin

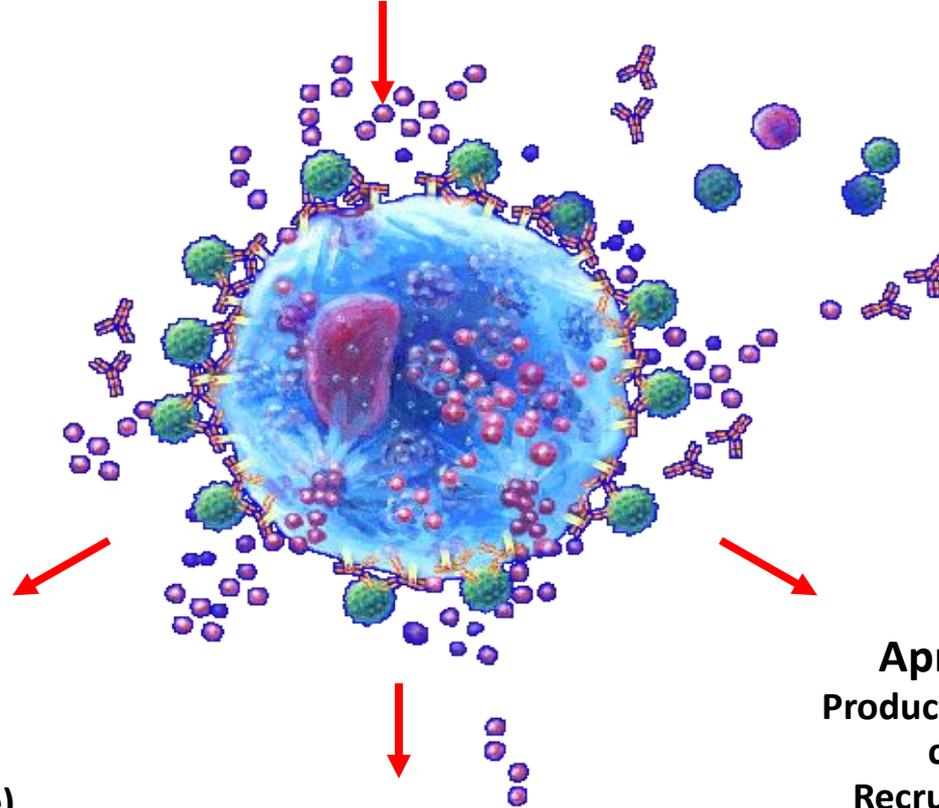
amphotricine B, colistin, néomycine

antihypertensive drugs : reserpine, hydralazine

* In some cases indicated

Conséquences de l'activation mastocytaire

Activation (immunologique ou non)



Libération immédiate
Dégranulation :
Histamine
(TNF- α , Protéases, Héparine)

De 3 à 6 heures
Médiateurs lipidiques :
Prostaglandines
Leucotriènes

Après 6 heures
Production de cytokines,
chimiokines
Recrutement infiltrat
inflammatoire

Médiateurs mastocytaires

- **Médiateurs préformés:**

- Histamine
- Major Basic Protein (MBP)
- Sérotonine
- Héparine et/ou chondroïtine sulfate
- Protéases neutres: Tryptase, Chymase, Carboxypeptidase et Cathepsine G
- Hydrolases acides
- Peroxidases

- **Médiateurs néoformés:**

- Essentiellement dérivés lipidiques: leucotriènes, prostaglandines et PAF obtenus après stimulation
- Phospholipase A2 qui génère Acide arachidonique et Lyso-PAF
- Leucotriènes et prostaglandines issus de la métabolisation de l'acide arachidonique de la membrane cellulaire via 2 voies:
 - * Cyclo-oxygénase: PGD2, PGE2
 - * Lipo-oxygénase: LTC4 (+++) et LTB4 (+)
- PAF issu de l'acétylation du lyso-PAF (Acétyltransférase)

- **Médiateurs synthétisés:**

- Cytokines: IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-4 (peu) IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25, TGF- β , TNF- α ,...
- Facteurs de croissance: SCF, GM-CSF, NGF, VEGF, FGF
- CC-Chimiokines: MIP-1 α , RANTES, Eotaxine

Médiateurs mastocytaires

- Médiateurs préformés:

- Histamine
- Major Basic Protein (MBP)
- Sérotonine
- Héparine et/ou
- Protéases neutre
- Hydrolases acide
- Peroxidases

- Manifestations d'allure allergique
- Hémodynamique / vasodilatation

- Médiateurs

- Essentiellement
- Phospholipase
- Leucotriènes et
 - * Cyclo-oxy
 - * Lipo-oxyg
- PAF issu de l'a

- Inflammation
- Hémostase
- Douleur
- Manifestations neuro-psychiques
- Métabolisme osseux

- Médiateurs

- Cytokines: IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25,
TGF- β , TNF- α ,...
- Facteurs de croissance: SCF, GM-CSF, NGF, VEGF, FGF
- CC-Chimiokines: MIP-1 α , RANTES, Eotaxine

ion

brane cellulaire via 2 voies:

-15, IL-16, IL-18, IL-25,

Symptômes systémiques de dégranulation mastocytaire

- Symptômes non spécifiques d'organe:
 - Asthénie très fréquente (> 80%)
 - Œdème de Quincke, choc anaphylactique, intolérance à divers médicaments, aliments et autres
- Peau: signe de Darier, **prurit** (avec ou sans atteinte cutanée), flush
- Tube digestif: **douleurs**, diarrhée, reflux, éructations, ballonnements ...
- Cardio-vasculaire: hypotension, palpitations, défaillance cardiaque
- Poumon et ORL: toux, broncho-constriction, rhinite, conjonctivite...
- Uro-génital: pollakiurie (cystite interstitielle), troubles de la libido
- Ostéo-articulaire et musculaire: **douleurs**, **polyarthrite**, ostéoporose
- Troubles psychiatriques: anxiété, dépression, altération vie sociale
- Troubles neurologiques: tb de l'attention et concentration, mémoire, tb du sommeil, **céphalées**, **paresthésies**....

Effets de la dégranulation au niveau cutané



Flush

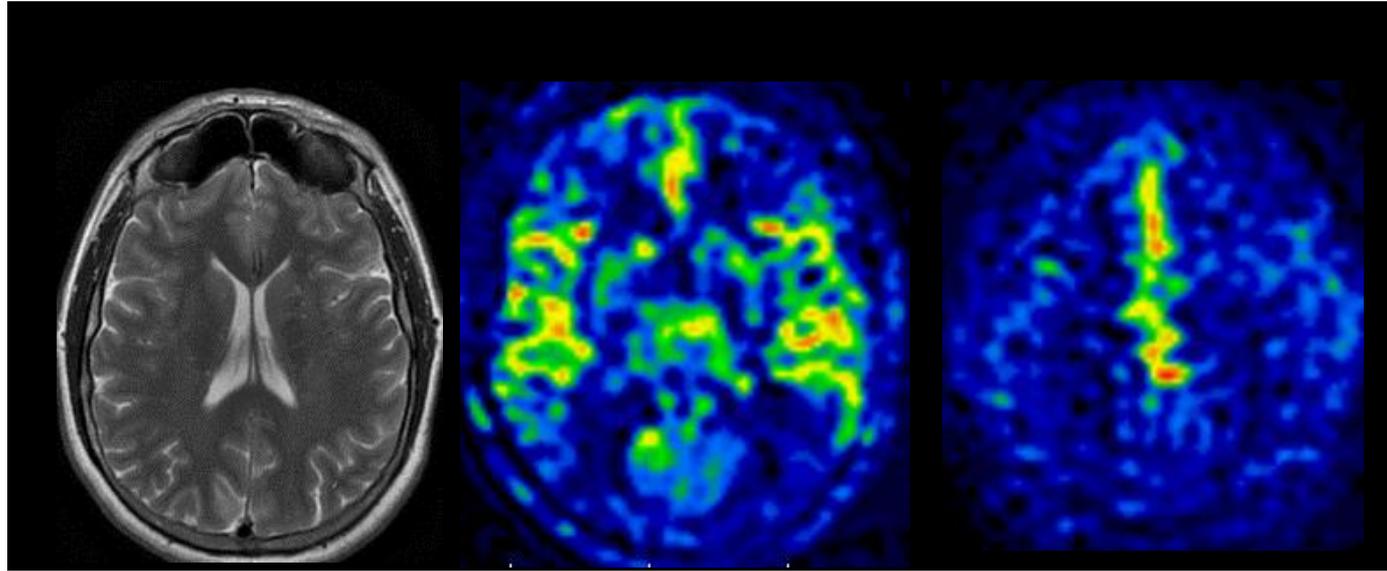
Signe de Darier



Effets de la dégranulation au niveau cérébral

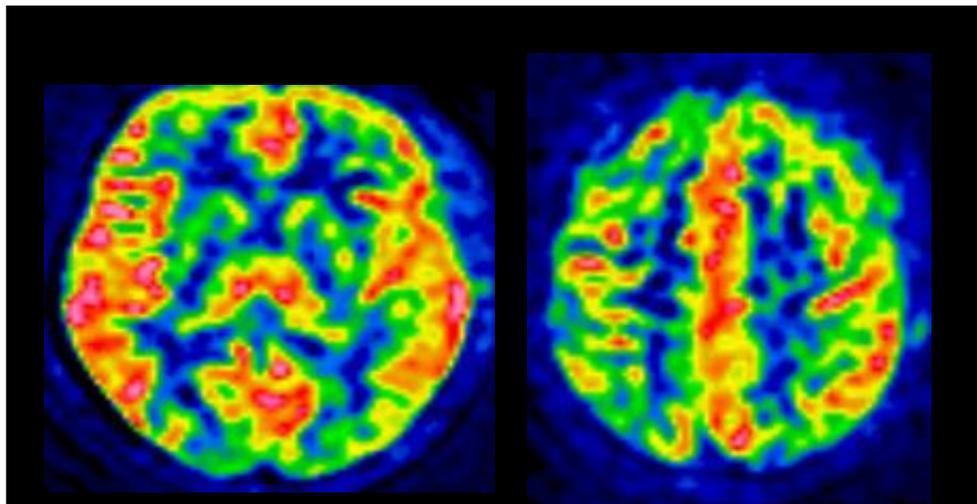
Patient, 53 ans,

↓ Débit sanguin cérébral



IRM/ASL: artériel spin labelling, mesure du débit sanguin cérébral

Témoin sain, même age,
même échelle de couleur
même niveau de coupe



Effets de la dégranulation au niveau osseux



Identification of all systemic manifestations in patients suffering from mastocytosis

- From 2004, **363 mastocytosis** patients and 90 controls in France were asked to rate their **overall disability (OPA score)** and the severity of 38 individual symptoms.
- A specific questionnaire (AFIRMM V1), encompassing these 38 symptoms, has been created and validated.
- Publication of this work :

« *Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis* »

PLoS ONE. 2008 May 28;3(5):e2266.

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLoS one

Case-Control Cohort Study of Patients' Perceptions of Disability in Mastocytosis

Olivier Hermine^{1,2,3*}, Olivier Lortholary^{3,4}, Phillip S. Leventhal³, Adeline Catteau³, Frédérique Soppelsa³, Cedric Baude³, Annick Cohen-Akenine³, Fabienne Palmérini^{3,4,6}, Katia Hanssens^{3,4,6}, Ying Yang⁴, Hagay Sobol⁶, Sylvie Fraytag⁵, David Ghez^{1,2}, Felipe Suarez², Stéphane Barete^{1,7}, Philippe Casassus^{3,8}, Beatrice Sans⁹, Michel Arock¹⁰, Jean Pierre Kinet³, Patrice Dubreuil^{3,4,6}, Alain Moussy³

Identification of all systemic manifestations in patients suffering from mastocytosis

Table 3. Disability by symptom: patients vs. controls.

Symptom	Rank ^a	Controls		Patients		P-value ^b			
		n	Any disability ^c	Severe or intolerable disability ^d	n	Any disability ^c	Severe or intolerable disability ^d	Any disability ^c	Severe or intolerable disability ^d
Psychological impact	1	90	9 (10%)	1 (1%)	363	261 (72%)	120 (33%)	<0.0001	<0.0001
Asthenia	2	90	34 (38%)	3 (3%)	362	296 (82%)	102 (28%)	<0.0001	<0.0001
Pruritus	3	90	25 (28%)	3 (3%)	363	299 (82%)	82 (23%)	<0.0001	<0.0001
Food allergy/intolerance	4	90	9 (10%)	0 (0%)	363	222 (61%)	97 (27%)	<0.0001	<0.0001
Erythematous crisis	5	90	17 (19%)	1 (1%)	363	293 (81%)	69 (19%)	<0.0001	<0.0001
Muscle and joint pain, cramps	6	90	36 (40%)	3 (3%)	363	276 (76%)	71 (20%)	<0.0001	0.0002
Pollakiuria	7	90	58 (64%)	6 (7%)	362	263 (73%)	64 (18%)	0.12	0.0098
Drug allergy	8	90	16 (18%)	0 (0%)	363	205 (56%)	70 (19%)	<0.0001	<0.0001
Aerophagia/eructation	9	90	43 (48%)	1 (1%)	363	229 (63%)	62 (17%)	0.0080	<0.0001
Dyspnea/bronchoreactivity	10	90	15 (17%)	3 (3%)	362	154 (43%)	94 (26%)	<0.0001	<0.0001
Headache	11	90	34 (38%)	4 (4%)	362	250 (69%)	48 (13%)	<0.0001	0.0190
Bone pain	12	90	16 (18%)	0 (0%)	363	196 (54%)	65 (18%)	<0.0001	<0.0001
Reduced sexual relations	13	90	11 (12%)	4 (4%)	362	132 (36%)	65 (18%)	<0.0001	0.0014
Epigastric pain	14	90	35 (39%)	2 (2%)	362	249 (69%)	40 (11%)	<0.0001	0.0100
Ocular discomfort	15	90	43 (48%)	1 (1%)	363	219 (60%)	55 (15%)	0.0309	0.0003
Memory loss	16	90	32 (36%)	0 (0%)	362	240 (66%)	34 (9%)	<0.0001	0.0025
Tinnitus	17	90	29 (32%)	1 (1%)	363	166 (46%)	47 (13%)	0.0205	0.0011