

QUESTIONS FLASH

>>> **Devant une dermatomyosite**, outre les anticorps anti-noyaux qui ne sont présents que dans 50 % des cas, il faut faire un dot-myosite mettant en évidence les anticorps spécifiques des myosites (Mi-2, TIF1γ, MDA5, NXP2 surtout dans les myosites juvéniles, SRP et antisynthétases) et rechercher les anticorps associés aux myosites (SSA/Ro52kD, SSB/La, U1RNP, PM-Scl).

En conclusion, la recherche d'anticorps antinucléaires est un bon test de dépistage, nécessitant l'identification secondaire des antigènes cibles. Le bilan immunologique au diagnostic est différent de celui du suivi. Seuls les taux des anticorps anti-ADNn ont un intérêt majeur pour le suivi des lupus systémiques.

Bibliographie

1. SELMI C, CERIBELLI A, GENERALI E *et al.* Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years. *Autoimmun Rev*, 2016;15:162-166.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le mastocyte dans tous ses états

S. BARETE

Unité fonctionnelle de Dermatologie, GH Pitié-Salpêtrière, CEREMAST, PARIS.

Le mastocyte est une cellule résidente dans différents tissus dont la peau et les muqueuses. Cette cellule joue un rôle de sentinelle près des vaisseaux et des terminaisons nerveuses du derme.

- Urticaire aiguë
- Urticaire chronique spontanée
- Prurit
- Rosacée
- Psoriasis
- Vascularite cutanée
- Maladies fibrosantes
- Mastocytoses

TABLEAU I : Implication du mastocyte dans différentes dermatoses.

Elle réagit au carrefour de l'immunité innée et de l'immunité adaptative par des interférences immunologiques liées à des récepteurs spécifiques et à la production de médiateurs cytokiniques et pro-inflammatoires [1].

Il s'agit d'une cellule d'origine hématopoïétique comportant deux récepteurs membranaires clés : le Fc epsilon RI (récepteur aux IgE) impliqué dans l'anaphylaxie et le récepteur Kit impliqué dans la différenciation, la maturation et l'activation du mastocyte. C'est

aussi parce que cette cellule exprime ces récepteurs et d'autres non immunologiques qu'elle peut passer d'un état de repos à un état d'activation, avec pour conséquence la dégranulation de médiateurs pré ou néoformés (comme la tryptase) à l'origine des symptômes observés dans différentes dermatoses (**tableau I**). Une entité émergente appelée syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) rend compte de manifestations liées aux variations d'état des mastocytes.

Concept : activation mastocytaire et SAMA

Le SAMA est une entité clinique dont la littérature tente de préciser les contours et les critères depuis moins de 6 ans. Il associe diverses manifestations cliniques, considérées comme les conséquences d'une activation des mastocytes de certains patients. Les manifestations rencontrées sont à la frontière de la dermatologie, de l'allergologie et de la médecine interne car elles associent, entre autres, un dermographisme et un prurit, des troubles digestifs et

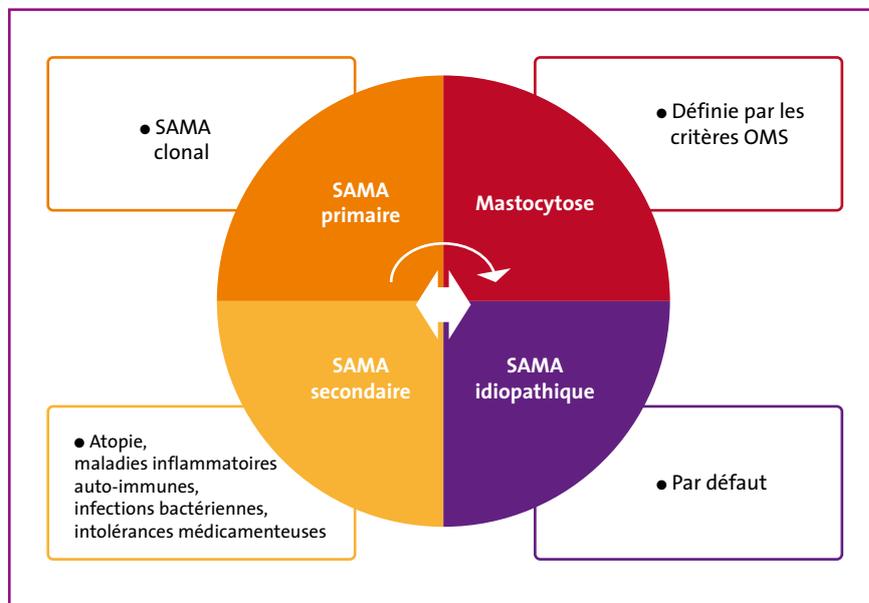


FIG. 1 : Classification des SAMA (d'après [1]).

rhumatologiques ainsi qu'une élévation discrète de la tryptase au moment des symptômes.

Ce syndrome est classé en quatre entités provisoires :

- SAMA clonal sans mastocytose ;
- SAMA avec mastocytose ;
- SAMA secondaire ;
- SAMA idiopathique (**fig. 1**).

Le SAMA clonal comprend une activation avec détection de la mutation Kit D816V. Le SAMA secondaire est lié à une activation non immunologique. Le SAMA idiopathique est par défaut une catégorie en attente où ce diagnostic regroupe certains patients ayant des manifestations compatibles [1, 2].

Le point commun physiopathologique de cette entité SAMA se trouve dans la découverte de mutations génétiques rendant le mastocyte irritable, "chaouilleux" et donc réactif de façon inappropriée, facilement activable. En effet, on a mis en évidence plusieurs mutations des gènes de patients atteints de SAMA telles que *ASXL1*, *SRSF2*, et aussi des gènes de régulation épigénétique (*IDH2*, *TET2*...).

Perspectives

Le mastocyte apparaît désormais comme un cellule clé de différents processus et pathologies cutanées inflammatoires pour lesquels diverses cibles, immunologiques ou non, sont envisagées.

Bibliographie

1. AFRIN LB, BUTTERFIELD JH, RAITHEL M *et al*. Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease—a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med*, 2016;48:190-201.
2. AKIN C, VALENT P, METCALFE DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126:1099-1104.e4.

Algorithme décisionnel et espoirs thérapeutiques dans les mastocytoses

S. BARETE

Unité fonctionnelle de Dermatologie,
GH Pitié-Salpêtrière, CEREMAST, PARIS.

Les mastocytoses restent des pathologies hétérogènes liées à l'accumulation et à l'activation de mastocytes pathologiques. La démarche diagnostique avec les moyens d'investigation utilisés varie selon l'âge (enfant/adulte), le type (cutanée isolée ou systémique), l'indolence ou l'agressivité de la forme systémique [1]. Cette démarche diagnostique peut paraître complexe, ce qui conduit à proposer un algorithme dont certains points sont encore discutés par les équipes internationales impliquées, comme le CEREMAST (Centre de référence des mastocytoses), concernant la prise en charge de ces patients. Néanmoins, de nombreux espoirs de traitement sont perceptibles depuis 3 ans.

Algorithme diagnostique décisionnel

Devant une suspicion de mastocytose de l'adulte, une biopsie cutanée est nécessaire dans les formes les plus fréquentes d'atteintes maculo-papuleuses (urticaire pigmentaire [UP]), plus rarement de TMEP (*Telangiectasia macularis eruptiva perstans*) [2]. L'analyse anatomopathologique retrouve un nombre augmenté de mastocytes autour des vaisseaux et dans l'*interstitium* après marquage membranaire par le C-Kit (anti-CD117). Ces mastocytes peuvent être ronds, fusiformes ou histiocytoïdes et excèdent le nombre seuil > 20/champ au grossissement $\times 40$ ou > 50/mm² pour l'urticaire pigmentaire, alors qu'il

n'existe pas de valeur seuil établie pour le TMEP.

Pour certaines équipes internationales, la recherche d'une atteinte systémique est systématique quel que soit l'état clinique extracutané ou les paramètres biologiques individuels. En France, nous pondérons la décision d'explorer ou non la moelle osseuse (biopsie ostéoméduleuse) en fonction du handicap de la maladie (scores AFIRMM ou MC-QoL), comme les équipes espagnoles qui proposent le score REMA. Les indications certaines sont les formes à l'évidence clinique agressives avec défaillance d'organe, les formes handicapantes (scores de qualité de vie élevés), la progression cutanée, l'augmentation de marqueurs biologiques comme la tryptase ou l'apparition de cytopénie à la NFS (**fig. 1**). Ainsi, nous proposons une surveillance clinico-biologique et la possibilité d'une exploration médullaire secondairement en cas de modification de l'état clinique du patient.

La réalisation d'une BOM (biopsie ostéoméduleuse) consiste à valider ou non les critères OMS du caractère systémique de la mastocytose (**fig. 2**). Pour cela, des critères majeurs et mineurs sont pris en considération. Ces éléments permettent ensuite de classer la mastocytose en systémique (85-90 %) ou cutanée pure (10-15 % des patients). Ensuite, la forme systémique est catégorisée en variant forme indolente ou agressive (signes C) ou associée à une autre maladie clonale hématopoïétique selon d'autres critères, guidant ainsi les traitements à proposer.

Les espoirs thérapeutiques sont réels depuis quelques années avec des traitements à proposer selon le type de mastocytose – cutanée, indolente ou avancée (agressive et associée à une maladie hématologique [AHN]) – et le handicap des patients atteints. Outre les traitements symptomatiques quasi constants agissant sur les effets de l'acti-

QUESTIONS FLASH

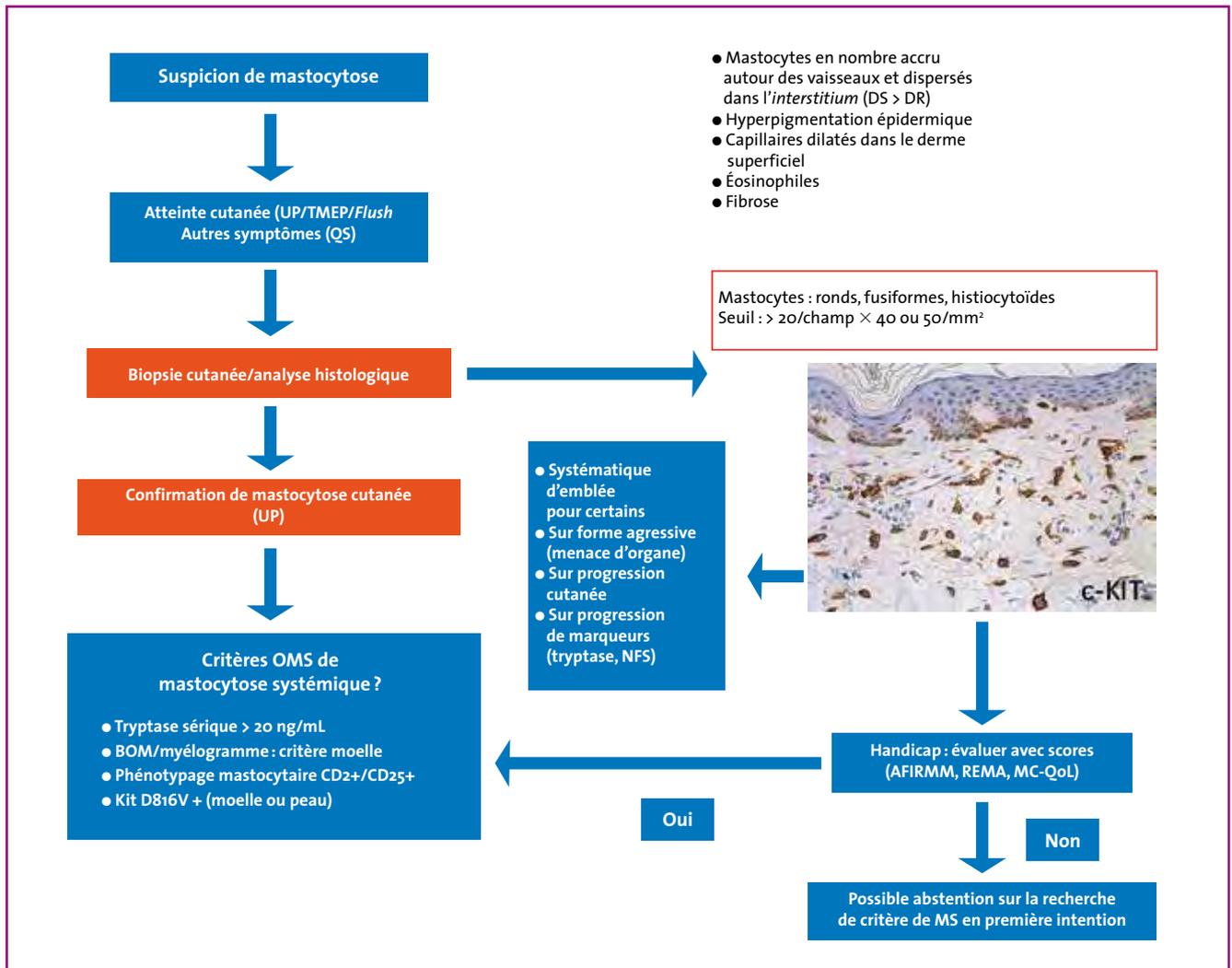


FIG. 1.

Traitements	Indications	Voie d'administration
Antihistaminique H1	SAMA cutanés	Orale, en continu
Antihistaminique H2 ranitidine	SAMA digestifs ± cutanés résistants aux anti-H1	Orale, en continu
Inhibiteur de pompe à protons (IPP)	SAMA digestifs résistants aux anti-H2	Orale, si besoin : durée limitée (2)
Cromoglicate de sodium	SAMA digestifs résistants aux anti-H2 et IPP	Orale, en continu
Anti-PGD2 Montelukast	SAMA cutanés résistants aux anti-H1 + anti-H2 SAMA urinaires	Orale, en continu
Photothérapie (UVGTLo1, PUVA, UVA1)	SAMA cutanés résistants aux traitements médicamenteux	Durée limitée

TABLEAU I. SAMA : symptômes d'activation mastocytaire.

vation mastocytaire (**tableau I**), les traitements de fond comprennent les traitements cytoréducteurs (comme l'interféron, la cladribine) [3] mais aussi les thérapies moléculaires ciblées (comme le masitinib dans les formes indolentes ou le midostaurin [4] dans les formes agressives) qui élargissent l'éventail des traitements disponibles (**tableau II**). Les décisions thérapeutiques relèvent néanmoins souvent d'une validation prise en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) locale ou nationale des centres de compétence ou de référence du CEREMAST.

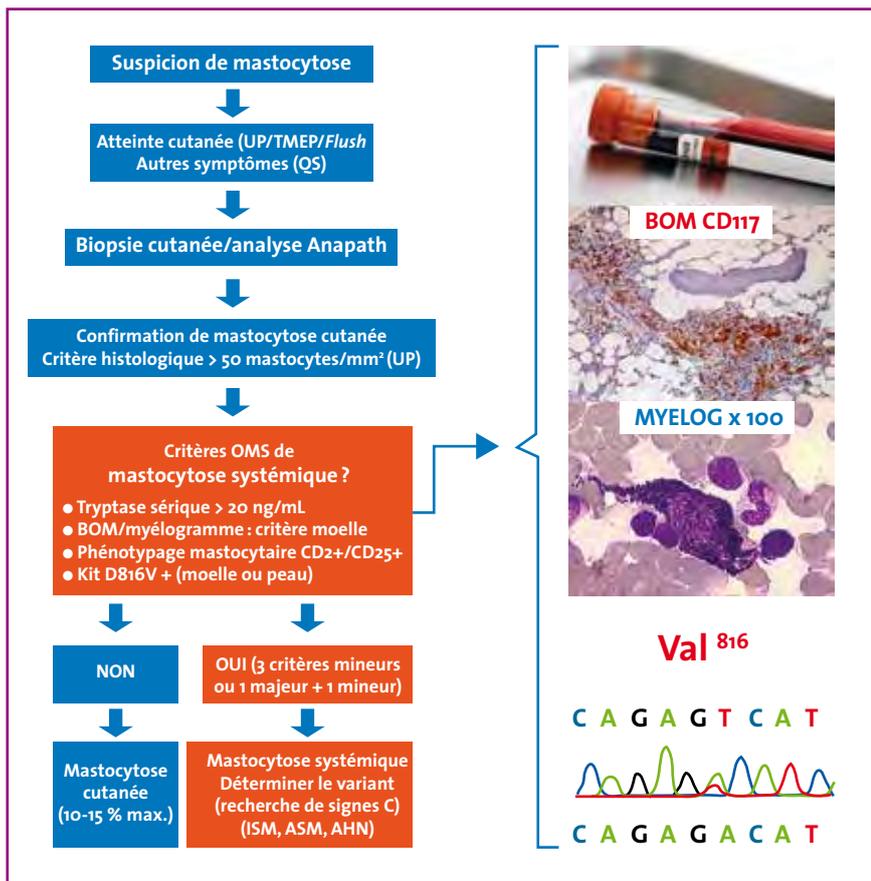


FIG. 2.

Bibliographie

1. BARETE S. Les mastocytoses. *Ann Derm Venereol*, 2014;141:698-714.
2. SEVERINO M, CHANDESRIS MO, BARETE S *et al.* Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP): A form of cutaneous mastocytosis with potential systemic involvement. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:885-891.
3. BARETE S, LORTHOLARY O, DAMAJ G *et al.* Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*, 2015;126:1009-1016.
4. CHANDESRIS MO, DAMAJ G, CANIONI D *et al.* Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*, 2016;374: 2605-2607.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec le laboratoire AB Science en tant qu'investigateur pour le masitinib.

Traitements immunomodulateurs et inhibiteurs de tyrosine kinase	Indications	Voie d'administration
Interféron-α	<ul style="list-style-type: none"> MSI résistantes aux tt symptomatiques MSA (y compris avec FO) 	Sous-cutanée, durée (?)
Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) <ul style="list-style-type: none"> Imatinib Masitinib 	<ul style="list-style-type: none"> MSI sans mutation D816V de Kit MSI avec ou sans mutation D816V de Kit 	Orale, durée (?)
Traitements cytoréducteurs	Indications	Voie d'administration
Cladribine (2-CdA)	<ul style="list-style-type: none"> MSI et/ou MSA en échec à interféron-α MS associée à une autre hémopathie 	Sous-cutanée (4 cycles)
Midostaurin (PKC412)	<ul style="list-style-type: none"> MSA sans mutation D816V de Kit MSA avec ou sans mutation D816V de Kit 	Orale, durée (?)

TABLEAU II. MSI : mastocytose systémique indolente ; MSA : mastocytose systémique agressive.