

# Manifestations gastro-intestinales au cours de la Mastocytose

Harry SOKOL

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

Gastroenterology Department  
Saint-Antoine Hospital

 **SORBONNE  
UNIVERSITÉ**

 **Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

U1157



**SAINT-ANTOINE**  
IBD Network



Micalis

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

# Mastocytose

- Maladie rare et hétérogène
- 200 000 à 300 000 cas dans le monde
- Sexe ratio = 1
- Sporadique +++ > familiale
- Accumulation anormale et incontrôlée de mastocytes dans différents tissus de l'organisme
- Deux formes avec profils évolutifs différents :
  - pédiatrique débutant tôt dans l'enfance → régression à l'adolescence en général
  - débutant à l'âge adulte → pas de régression spontanée

# Mastocytose systémique

- **Atteinte d'un ou plusieurs organes autres que la peau**
- 10% des cas de mastocytoses
- 1300 cas en France (2006)
- **Expression clinique polymorphe**
  - Infiltration (moelle, foie, rate, gg)
  - Dégranulation
- **Diagnostic histopathologique + médiateurs (tryptase)**

# Critères diagnostiques de mastocytose systémique

- Critère majeur : infiltrats denses (>15 mastocytes/agrégat) et multifocaux de mastocytes dans une ou plusieurs biopsies d'organes (en dehors de la peau)

# Critères diagnostiques de mastocytose systémique

- Critère majeur : infiltrats denses (>15 mastocytes/agrégat) et multifocaux de mastocytes dans une ou plusieurs biopsies d'organes (en dehors de la peau)
- Critères mineurs :
  - Mastocytes atypiques ou promastocytes dans la moelle (représentant > 25% des mastocytes)
  - Mutation D816V dans un/plusieurs organes
  - Coexpression CD117 / CD2 et/ou CD25 par les mastocytes
  - Tryptase > 20ng/ml (invalide si autre hémopathie)

# Critères diagnostiques de mastocytose systémique

- Critère majeur : infiltrats denses (>15 mastocytes/agrégat) et multifocaux de mastocytes dans une ou plusieurs biopsies d'organes (en dehors de la peau)
- Critères mineurs :
  - Mastocytes atypiques ou promastocytes dans la moelle (représentant > 25% des mastocytes)
  - Mutation D816V dans un/plusieurs organes
  - Coexpression CD117 / CD2 et/ou CD25 par les mastocytes
  - Tryptase > 20ng/ml (invalide si autre hémopathie)

Critère majeur + 1 critère mineur  
ou 3 critères mineurs

# Physiopathologie

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Physiopathologie

- Stem cell factor (SCF): principale CK impliquée dans la mastopoïese
- C-Kit (CD117) :
  - Récepteur du SCF
  - Récepteur transmembranaire tyrosine kinase
- Mastocytes: seules cellules exprimant C-Kit tout le long de leur différenciation



# Physiopathologie

**C-KIT**

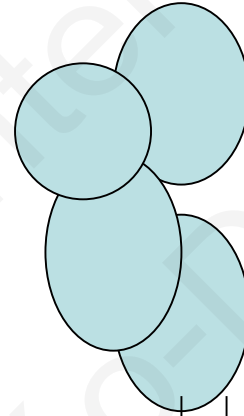
Domaine de liaison au SCF

Domaine de dimérisation

Membrane cytoplasmique

Domaine de fixation de l'ATP  
= domaine juxtamembranaire

Domaine phosphotransférase  
= Domaine catalytique



Extracellulaire



Intracellulaire



**Activation différentes voies**  
**RAS/MAP kinases, Src kinases, STAT**  
**PI3 kinases/AKT**

**PROLIFERATION, SURVIE, MIGRATION MASTOCYTES**

# Physiopathologie

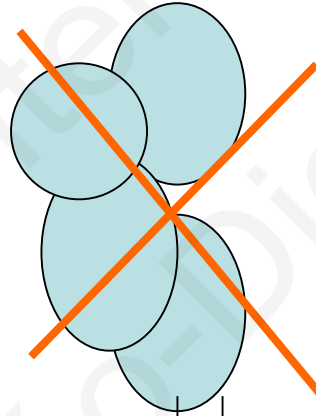
- Mutation activatrice de C-Kit
    - À l'origine des mastocytoses
    - Autophosphorylation
      - Différentiation
      - Migration
      - Accumulation
- des mastocytes dans différents tissus
- Mutation D816V chez 70% des adultes atteints de mastocytose systémique

# Physiopathologie

**C-KIT**

Domaine de liaison au SCF

Domaine de dimerisation



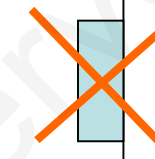
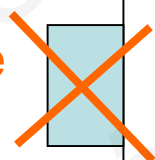
**Formes pédiatriques:**

**Mutation domaines  
extracellulaire et  
transmembranaire**

**Formes systémiques (adulte):**

**Mutation Domaine de fixation de  
l'ATP (domaine juxtamembranaire)**

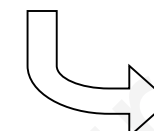
**Mutation domaine  
phosphotransférase  
Mutation D816V+++**



**Imatinib mésylate (Glivec®)**

**Efficace**

**Inefficace**



2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Manifestations cliniques

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Manifestations cliniques

- Conséquences de:
  - Dégranulation mastocytaire
  - Infiltration tumorale

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

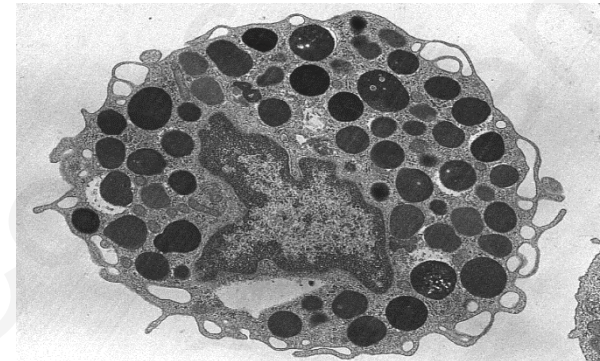
# Manifestations cliniques

- Conséquences de:
  - Dégranulation mastocytaire
  - Infiltration tumorale
- Paroxystiques:
  - Spontanées
  - Déclenchées par stimuli variés
    - Médicaments: Salicylés, AINS, morphiniques, iode...
    - Traumatismes: chirurgie, coup, température, stress, piqûres, morsures de serpent
    - Aliments histaminolibérateurs: alcool, crustacés, fraise, chocolat, tomate, banane, cacahuètes...
    - Aliments riches en histamine: vin, choucroute, conserves, fruits de mer, fromages fermentés...

# Manifestations cliniques

## Liées à la libération de médiateurs

- Flush et / ou prurit
  - $\pm$  manifestations cardiaques
  - $\pm$  manifestations pulmonaires
  - $\pm$  “pseudo” choc anaphylactique
- Cystite interstitielle : pollakiurie
- Ostéopenie / ostéoporose



# Manifestations cliniques

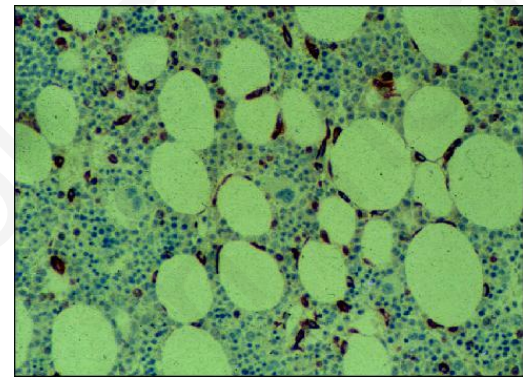
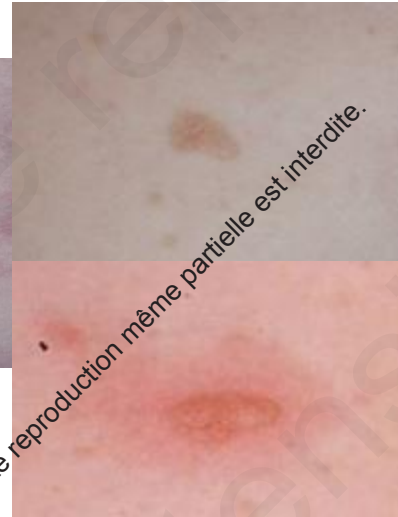
## Liées à l'infiltration tumorale

- **Cutanées:**

- Urticaire pigmentaire
- Signe de Darier

- **Extracutanées:**

- Infiltration médullaire
- Syndrome tumoral (mastocytes / hémopathie associée)
- Atteinte digestive
- Atteinte pulmonaire (rare)



2018 © Vidéo Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Vidéo Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# Manifestations cliniques

## Autres symptômes

- **Signes généraux:**
  - Asthénie
  - Douleurs diffuses
- **Rarement:**
  - Atteinte cutanée diffuse
  - Atteinte cardiaque
  - Syndrome anxio-dépressif

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Manifestations gastro-intestinales

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Manifestations gastro-intestinales

Etude	Granerius	Parwaresch	Cherner	Travis	Horan	Sokol
Année	1983	1985	1988	1988	1991	2013
Effectif	n=14	n=125	n=16	n=58	n=21	n=83
Douleurs abdominales	36%	12%	80%	35%	81%	27%
Diarrhée	14%	20%	63%	24%	67%	34%
Nausée/ Vomissement	NA	19%	NA	21%	57%	23%
Maladie Ulcéreuse	14%	10%	44%	36%	24%	11%
Au moins un symptôme digestif	NA	NA	NA	NA	NA	59%

# Manifestations gastro-intestinales

Etude	Granerius	Parwaresch	Cherner	Travis	Horan	Sokol
Année	1983	1985	1988	1988	1991	2013
Effectif	n=14	n=125	n=16	n=58	n=21	n=83
Douleurs abdominales	36%	12%	80%	35%	81%	27%
Diarrhée	14%	20%	63%	24%	67%	34%
Nausée/ Vomissement	NA	19%	NA	21%	57%	23%
Maladie Ulcéreuse	14%	10%	44%	36%	24%	11%
Au moins un symptôme digestif	NA	NA	NA	NA	NA	59%

# Manifestations gastro-intestinales

Etude	Granerius	Parwaresch	Cherner	Travis	Horan	Sokol
Année	1983	1985	1988	1988	1991	2013
Effectif	n=14	n=125	n=16	n=58	n=21	n=83
Douleurs abdominales	36%	12%	80%	35%	81%	27%
Diarrhée	14%	20%	63%	24%	67%	34%
Nausée/ Vomissement	NA	19%	NA	21%	57%	23%
Maladie Ulcéreuse	14%	10%	44%	36%	24%	11%
Au moins un symptôme digestif	NA	NA	NA	NA	NA	59%

# Manifestations gastro-intestinales

Etude	Granerius	Parwaresch	Cherner	Travis	Horan	Sokol
Année	1983	1985	1988	1988	1991	2013
Effectif	n=14	n=125	n=16	n=58	n=21	n=83
Douleurs abdominales	36%	12%	80%	35%	81%	27%
Diarrhée	14%	20%	63%	24%	67%	34%
Nausée/ Vomissement	NA	19%	NA	21%	57%	23%
Maladie Ulcéreuse	14%	10%	44%	36%	24%	11%
Au moins un symptôme digestif	NA	NA	NA	NA	NA	59%

# Manifestations gastro-intestinales

- Symptômes et antécédents digestifs:  
83 mastocytoses (multicentrique, national) vs  
83 sujets contrôles  
Appariement pour l'âge et le sexe  
Utilisation d'un questionnaire

**TABLE I.** Main features of the 83 patients with mastocytosis**Demography**

Age on diagnosis (y), median (minimum-maximum range)	34.7 (0-66)
Age on the beginning of symptoms (y), median (minimum-maximum range)	29 (0-66)
Age on study (y), mean (minimum-maximum range)	52 (22-81)
Delay between beginning of symptoms and study, median (minimum-maximum range)	7.5 (0-35)
Sex, no. (%)	Men: 24 (28.9) Women: 59 (71)

**Treatment**

H <sub>1</sub> -antihistamine, no. (%)	36 (43.4)
H <sub>2</sub> -antihistamine, no. (%)	9 (10.8)
Proton pump inhibitors, no. (%)	4 (4.8)
IFN- $\alpha$ , no. (%)	1 (1)
Cladribine, no. (%)	6 (7.2)



**TABLE I.** Main features of the 83 patients with mastocytosis

## Demography

Age on diagnosis (y), median (minimum-maximum range)	34.7 (0-66)
Age on the beginning of symptoms (y), median (minimum-maximum range)	29 (0-66)
Age on study (y), mean (minimum-maximum range)	52 (22-81)
Delay between beginning of symptoms and study, median (minimum-maximum range)	7.5 (0-35)
Sex, no. (%)	Men: 24 (28.9) Women: 59 (71)

## Treatment

H <sub>1</sub> -antihistamine, no. (%)	36 (43.4)
H <sub>2</sub> -antihistamine, no. (%)	9 (10.8)
Proton pump inhibitors, no. (%)	4 (4.8)
IFN- $\alpha$ , no. (%)	1 (1)
Cladribine, no. (%)	6 (7.2)

**TABLE II.** Gastrointestinal symptoms and history of patients with mastocytosis and matched controls

	<b>Patients with mastocytosis (n = 83)</b>	<b>Control subjects (n = 83)</b>	<b>P value</b>
Age on study (y), mean (SD)	52.0 (12.9)	52.0 (12.7)	.99
Male sex, no. (%)	24 (28.9)	24 (28.9)	1
Medical history, no. (%)			
Crohn disease	0	0	1
Ulcerative colitis	1 (1.2)	2 (2.4)	1
Celiac disease	1 (1.2)	0	.5
Gastric ulcer	6 (7.4)	2 (2.4)	.13
Duodenal ulcer	5 (6.2)	0	.02
Gastric or duodenal ulcer	9 (11.4)	2 (2.4)	.02
Colorectal cancer	1 (1.2)	0	.5

**TABLE II.** Gastrointestinal symptoms and history of patients with mastocytosis and matched controls

	Patients with mastocytosis (n = 83)	Control subjects (n = 83)	P value
Age on study (y), mean (SD)	52.0 (12.9)	52.0 (12.7)	.99
Male sex, no. (%)	24 (28.9)	24 (28.9)	1
Medical history, no. (%)			
Crohn disease	0	0	1
Ulcerative colitis	1 (1.2)	2 (2.4)	1
Celiac disease	1 (1.2)	0	.5
Gastric ulcer	6 (7.4)	2 (2.4)	.13
Duodenal ulcer	5 (6.2)	0	.02
Gastric or duodenal ulcer	9 (11.4)	2 (2.4)	.02
Colorectal cancer	1 (1.2)	0	.5

**(Histamine → + sécrétion acide par cellules pariétales)**

**TABLE II.** Gastrointestinal symptoms and history of patients with mastocytosis and matched controls

	<b>Patients with mastocytosis (n = 83)</b>	<b>Control subjects (n = 83)</b>	<b>P value</b>
<b>Gastrointestinal symptoms</b>			
Any gastrointestinal symptom,* no. (%)	49 (59.0)	16 (19.3)	<.0001
Bloating score, mean (SD)	4.2 (3.3)	1.7 (2.4)	<.0001
Bloating score >5, no. (%)	26 (33.3)	6 (7.2)	<.0001
Abdominal pain score, mean (SD)	3.6 (3.1)	1.0 (1.8)	<.0001
Abdominal pain score >5, no. (%)	21 (27.3)	4 (4.8)	<.0001
Nausea score, mean (SD)	3.3 (10.5)	0.1 (0.5)	<.0001
Nausea score ≥1, no. (%)	18 (23.4)	7 (8.4)	.009
Vomiting score, mean (SD)	0.3 (1.2)	0.04 (0.24)	.11
Vomiting score ≥1, no. (%)	6 (7.8)	2 (2.4)	.16
Diarrhea score, mean (SD)	6.2 (9.4)	0.3 (1.6)	<.0001
Diarrhea score ≥5, no. (%)	27 (33.3)	1 (1.2)	<.0001
Blood in stool, no. (%)	14 (18.7)	18 (21.7)	.6
<b>Gastrointestinal endoscopy, no. (%)</b>			
Upper gastrointestinal endoscopy	42 (55.3)	13 (15.7)	<.0001
Colonoscopy	43 (51.8)	14 (17.1)	<.0001

**TABLE II.** Gastrointestinal symptoms and history of patients with mastocytosis and matched controls

	Patients with mastocytosis (n = 83)	Control subjects (n = 83)	P value
<b>Gastrointestinal symptoms</b>			
Any gastrointestinal symptom,* no. (%)	49 (59.0)	16 (19.3)	<.0001
Bloating score, mean (SD)	4.2 (3.3)	1.7 (2.4)	<.0001
Bloating score >5, no. (%)	26 (33.3)	6 (7.2)	<.0001
Abdominal pain score, mean (SD)	3.6 (3.1)	1.0 (1.8)	<.0001
Abdominal pain score >5, no. (%)	21 (27.3)	4 (4.8)	<.0001
Nausea score, mean (SD)	3.3 (10.5)	0.1 (0.5)	<.0001
Nausea score ≥1, no. (%)	18 (23.4)	7 (8.4)	.009
Vomiting score, mean (SD)	0.3 (1.2)	0.4 (0.24)	.11
Vomiting score >1, no. (%)	6 (7.8)	2 (2.4)	.16
Diarrhea score, mean (SD)	6.2 (9.4)	0.3 (1.6)	<.0001
Diarrhea score ≥5, no. (%)	27 (33.8)	1 (1.2)	<.0001
Blood in stool, no. (%)	14 (18.7)	18 (21.7)	.6
<b>Gastrointestinal endoscopy, no. (%)</b>			
Upper gastrointestinal endoscopy	42 (55.3)	13 (15.7)	<.0001
Colonoscopy	43 (51.8)	14 (17.1)	<.0001

# Anatomopathologie

- Biopsies de 23 patients avec mastocytose et signes digestifs
- Sujets sains : 19
- Patients avec MICI : 17

# Anatomopathologie

- Agrégats de mastocytes (ie,  $\geq 15$  MCs) seulement chez les patients avec mastocytose
- Mastocytes éparpillés chez les sujets sains et les MICI ( $\uparrow$  nombre)
- Nombre de mastocytes
  - Variabilité Inter-individuelle
  - Toujours plus élevé en cas de mastocytose
- Mastocytes dans l'infiltrat cellulaire
  - mastocytose: souvent majoritaire
  - MICI : minoritaire par rapport aux autres cellules inflammatoires

# Anatomopathologie

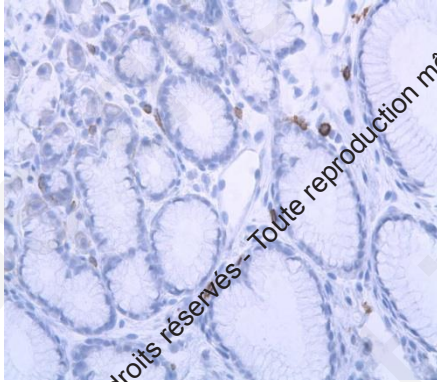
- CD117 (c-kit): marquage indispensable pour voir les mastocytes
- CD25
  - Mastocytose: souvent fortement exprimé
  - Sujets sains: mastocytes CD25-
  - MICI: mastocytes CD25- ou très faiblement exprimé
  - Mutation c-Kit D816V : associée avec CD25+ (89%)
  - c-Kit WT : associée avec CD25- (67%)



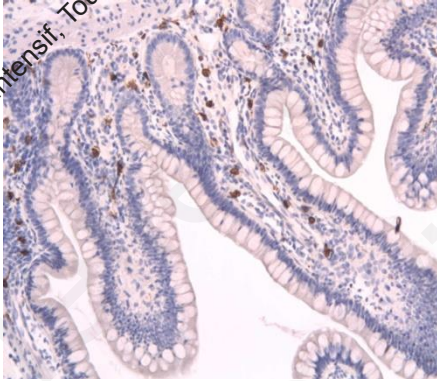
# Sujets sains

CD117

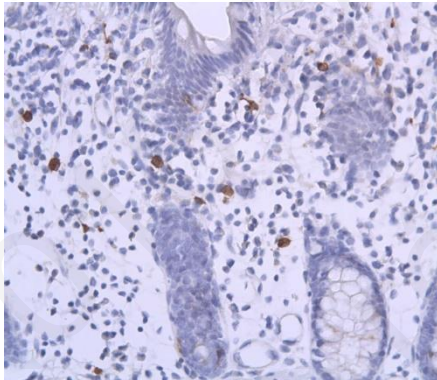
**Estomac**



**Grêle**



**Colon**



2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Sujets sains

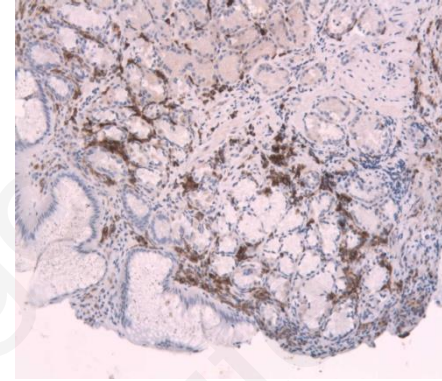
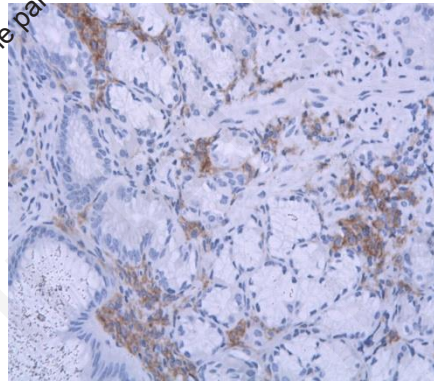
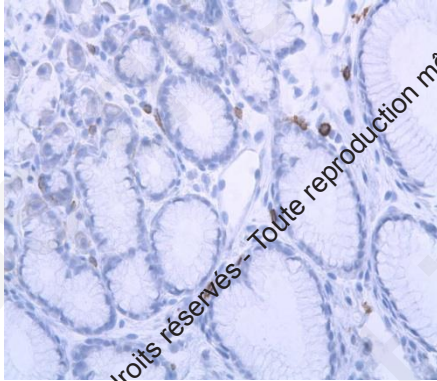
# Mastocytose

CD117

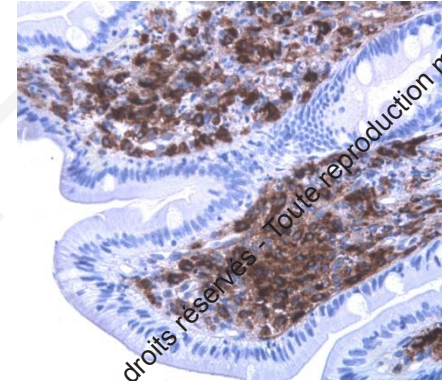
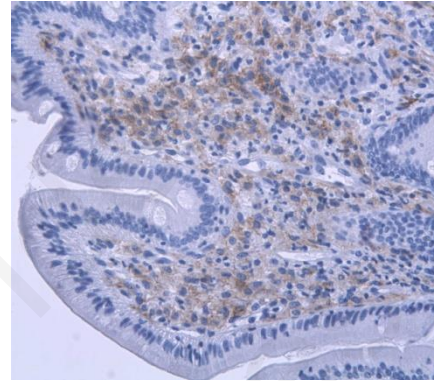
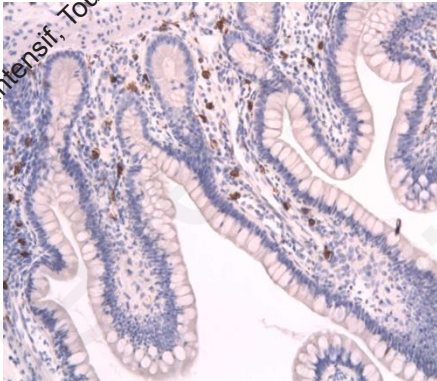
CD117

Tryptase

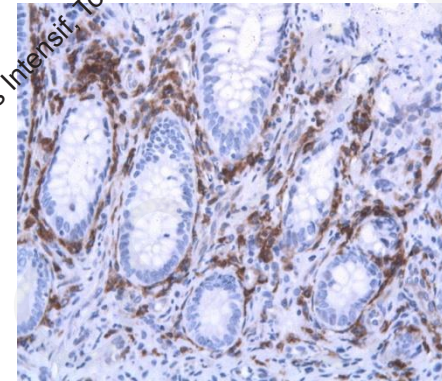
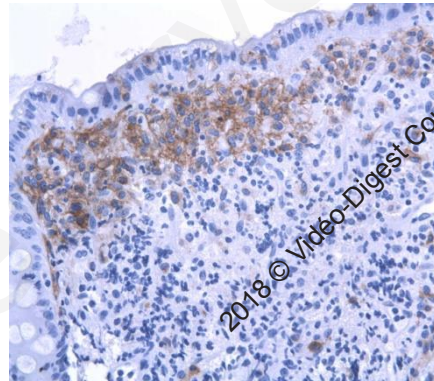
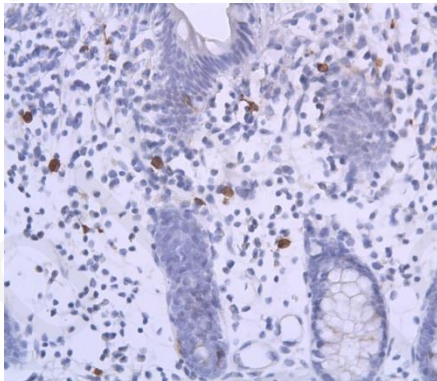
Estomac



Grêle



Colon



2018 © Video-Digest Cours Intensif. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Video-Digest Cours Intensif. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Video-Digest Cours Intensif. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Anatomopathologie

Pas de corrélation nette entre l'infiltrat mastocytaire et les symptômes gastro-intestinaux (Rôles des médiateurs produits à distance)

ATCD d'ulcère Gastroduodéal :

Associé avec un infiltrat gastrique mastocytaire (75% vs 9.1%,  $p=0.03$ )

# Implications cliniques

- Manifestations gastro-intestinales:
  - Fréquentes (59%, ~ prurit)
  - Répercussions importantes (QoL)
  - Diarrhée, ballonnement > Nausée, douleur abdominale
  - Risque d'ulcère gastroduodéal ( ← histamine)
- Symptômes cliniques
  - non corrélés avec l'histologie
  - Non spécifiques
  - Peuvent simuler un syndrome de l'intestin irritable

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Vidéo-Digest Cours Intensif - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Implications cliniques pour le Gastroentérologue

- Patients avec mastocytose connues et symptômes gastro-intestinaux
  - Endoscopie haute et basse avec:
    - Biopsies systématiques
    - Immunohistochimie obligatoire (CD117 +/- CD25)

# Implications cliniques pour le Gastroentérologue

- Patients avec mastocytose connue et symptômes gastro-intestinaux
  - Endoscopie haute et basse avec:
    - Biopsies systématiques
    - Immunohistochimie obligatoire (CD117 +/- CD25)
- Patients avec SII sévère, réfractaire
  - Endoscopies très souvent faites
  - Demander explicitement l'immunohistochimie
  - Dosage tryptase sérique

# Implications thérapeutiques

- Cromoglycate de Sodium (Intercron®)
- Antihistaminiques (Aerius®)
- Inhibiteur des Leucotrien (Singulair®)
- Cytoreducteur, Inhibiteur de Tyrosine kinase
- Surveillance autres complications

# Take home messages

- Les mastocytoses systémiques constituent un ensemble d'affections hétérogènes
- Les manifestations gastrointestinales ont une forte prévalence au cours de la mastocytose systémique
- Le diagnostic de MS avec atteinte gastro-intestinale devrait être évoqué devant un tableau de trouble fonctionnel intestinal sévère.

Dans ce cas, un dosage de la tryptase sérique et immunohistochimie sur les biopsies gastro-intestinales peut être réalisé pour étayer le diagnostic.



L Beaugerie	Nion-Larmurier
H Sokol	A Bourrier
P Seksik	C Landman
J Kirchesner	C Martineau
P Marteau	C Delattre



## CEREMAST

Centre de référence des mastocytose

### Hôpital Tenon, AP-HP

Sophie Georgin-Lavialle  
Service de Médecine Interne

Stephane Barete  
Service de Dermatologie

### Hôpital Necker, AP-HP

Olivier Hermine  
Service d'Hématologie adulte

Danielle Canioni  
Service d'Anatomopathologie

Olivier Lortholary  
Service de Maladies infectieuses



@h\_sokol

harry.sokol@aphp.fr

# Critères diagnostiques de mastocytose cutanée

- Critère majeur : exanthème typique
- Critères mineurs :
  - infiltrat mastocytaire monomorphe : soit en agrégats (>15 mastocytes/ agrégat), soit diffus (>20 mastocytes/champ)
  - Mutation D816V sur prélèvement cutané

Critère majeur + 1 critère mineur



# Classification des mastocytoses

- Mastocytose cutanée:
  - Absence d'atteinte systémique
  - Age de survenue < 2 ans
- Mastocytose systémique indolente
  - Pas d'argument en faveur d'une mastocytose systémique grave
  - Age de survenue > 2 ans
  - Sous-type le plus fréquent chez l'adulte
- Mastocytose systémique agressive
  - signes témoignant d'une défaillance d'organe secondaire à l'infiltration mastocytaire:
    - insuffisance médullaire
    - insuffisance hépatique avec ascite
    - splénomégalie avec hypersplénisme
    - ostéolyses et fractures pathologiques
    - atteinte du tractus digestif avec malabsorption et amaigrissement

# Classification des mastocytoses

- Mastocytose « smoldering »
  - Infiltration Médullaire
  - Tryptase >200 ng/ml
  - Pas de signe d'insuffisance d'organe
  - Dysmyélopoïèse, organomégalie

• Mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne non mastocytaire (5-30%)

- Classiquement associée à une myélodysplasie ou un syndrome myéloprolifératif
- plus rarement associée à une LA ou un LNH

# Classification des mastocytoses

- Syndrome d'activation Mastocytaire monoclonal ou non
  - Signes cliniques évocateurs de dégranulation
  - Pas d'amas mastocytaire, cellules CD25 positives/CKit positives
  - Mutations C-Kit présente ou non
- Leucémie à mastocytes
  - Mastocytes atypiques (multilobulés, multinucléés) et > 10% de mastocytes circulants ou > 20% de mastocytes sur le myélogramme