

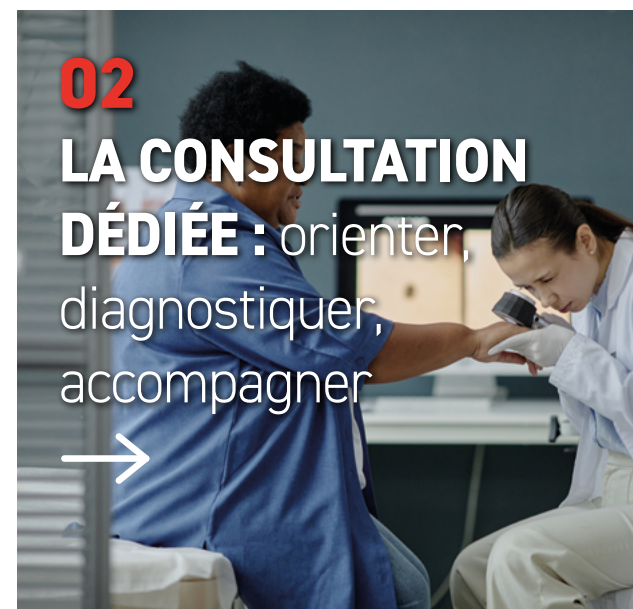


MASTOCYTOSES :
CEREMAST NECKER,
VINGT ANS D'EXPERTISE
au service des patients

Édition réalisée en partenariat
avec le CEREMAST



SOMMAIRE



02 - INTERVIEW
LA CONSULTATION DÉDIÉE : ORIENTER,
DIAGNOSTIQUER, ACCOMPAGNER



Dr Julien Rossignol
Hématologue, médecin
référént du CEREMAST et
co-coordonateur du centre

03 - INTERVIEW
LE CEREMAST, DE SA CRÉATION
À LA RCP NATIONALE

**Mme Anne-Florence
Collange**

Assistante de coordination/
gestionnaire du CEREMAST,
Centre de référence des
mastocytoses



04 - REPORTAGE
L'ÉQUIPE DU CEREMAST



**CEREMAST :
Centre de référence
des mastocytoses**

05 - INTERVIEW
LA DOULEUR MASTOCYTAIRE,
UNE APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE

Pr Céline Greco
Cheffe du service de
médecine de la douleur et
de médecine palliative



06 - INTERVIEW
LA RECHERCHE FONDAMENTALE,
À LA SOURCE DE NOUVELLES PISTES
THÉRAPEUTIQUES



**Mme Leïla
Maouche-Chrétien**
Chargée de recherche
Inserm, Laboratoire
d'hématologie, Institut
Imagine (CEREMAST)

ÉDITO

MASTOCYTOSES :

CEREMAST NECKER, vingt ans d'expertise au service des patients



Pr Olivier Hermine

Hématologue, coordonnateur du CEREMAST,
Centre de référence des mastocytoses,
Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP)

Vingt ans après la création du CEREMAST, le rôle du centre est devenu central dans la prise en charge des mastocytoses. Pour les patients, l'essentiel tient en peu de mots : garantir un bon diagnostic, une bonne classification et un bon traitement. Pour les soignants, le centre est à la fois un recours et un lieu de conseil et de discussion, à travers les réunions de concertation pluridisciplinaire. Il fédère le soin et la recherche autour de cette pathologie, à l'échelle française comme européenne et mondiale.

Nous avons par ailleurs compris que les pathologies mastocytaires ne se limitent pas aux mastocytoses. Elles incluent aussi les syndromes d'activation mastocytaire (SAMA)^{1,2}, encore mal classés : critères

diagnostiques fragiles, traitements, évolution et comorbidités mal connus. Notre enjeu est de mettre de l'ordre dans ces syndromes pour éviter l'errance diagnostique et permettre la reconnaissance de ce qui est souvent un handicap invisible. Mais il faut aussi se garder de classer abusivement comme SAMA des patients aux symptômes très variés, de la dépression aux douleurs chroniques, au risque de les traiter de façon inadéquate. Cela suppose une recherche clinique et translationnelle, pour définir des marqueurs fiables, et des liens étroits avec les autorités de santé, l'Assurance maladie, les maisons du handicap et les acteurs de la recherche thérapeutique.

Notre premier combat reste l'harmonisation des pratiques.

Nous avons créé des centres de compétences dans pratiquement toutes les régions. La mastocytose est en effet polymorphe : elle se présente en pédiatrie, en dermatologie, en hématologie pour les formes graves, en rhumatologie pour les atteintes osseuses, mais aussi en médecine interne, gastro-entérologie, urologie, neurologie ou psychiatrie. Chaque centre a donc besoin d'un leader capable de fédérer différents spécialistes autour de lui. Il faut ensuite alerter les médecins, en présentant nos travaux dans des congrès qui débordent largement l'hématologie ou la dermatologie, et en investissant l'enseignement, auprès des internes comme en formation continue. Il y a vingt ans, nous savions encore mal faire le diagnos-

tic, nous connaissions peu la physiopathologie et le pronostic, et les options thérapeutiques étaient très limitées. Aujourd'hui, nous ne sommes plus dans le brouillard. Des options thérapeutiques nouvelles existent désormais pour certaines situations,³ et le pronostic est mieux établi grâce à de larges cohortes.^{4,5} Restent les besoins médicaux non couverts⁶ : certains patients ne disposent pas encore d'une réponse pleinement satisfaisante, qu'il s'agisse d'améliorer le confort dans les formes indolentes ou, à terme, de progresser vers la guérison. C'est tout l'enjeu de la recherche, qui s'organise à trois niveaux. La recherche clinique repose sur de bonnes bases de données : la France y participe activement, avec près de 2 000

patients inclus dans une base européenne qui en compte environ 5 000, ce qui en fait l'un des contributeurs majeurs,⁷ actuellement largement le premier. La recherche translationnelle affine les critères diagnostiques grâce à des marqueurs biologiques fiables.⁸ La recherche fondamentale, enfin, étudie le mastocyte lui-même, dans quelques équipes dont la nôtre à l'Institut Imagine.⁹ Notre rôle est de connecter ces trois niveaux, car cette maladie rare a éclairé le rôle du mastocyte dans bien d'autres pathologies,⁹ ce qui exige une vraie transversalité.

Pour l'avenir, ma première priorité est de transmettre : je suis confiant, car de nombreux jeunes médecins s'engagent en clinique comme en recherche. Il faut ensuite

mieux reconnaître, classer et traiter les SAMA, encore largement obscurs. Enfin, dans les mastocytoses agressives, souvent associées à des maladies hématologiques, beaucoup reste à découvrir pour mieux contrôler la maladie, surtout sa composante hématologique, et, lorsque cela sera possible, parvenir à guérir les patients. L'expérience française des centres de référence, sur vingt ans, prouve sa réussite. Il faut maintenant lui donner les moyens de la poursuivre, notamment en libérant du temps médical pour la recherche : c'est, je crois, le message essentiel.

LA CONSULTATION DÉDIÉE : orienter, diagnostiquer, accompagner



Souvent sollicitée via l'adresse mail d'avis du CEREMAST, la consultation dédiée aux pathologies mastocytaires reçoit chaque semaine des dizaines de demandes, de la mastocytose confirmée aux symptômes les plus flous. Hématologue, médecin référent et co-coordonateur du centre à Necker, le Dr Julien Rossignol détaille un parcours où le diagnostic, le traitement et le lien avec la médecine de ville sont étroitement imbriqués.

En quoi consiste cette consultation dédiée ?

Dr Rossignol : Tout commence souvent par l'adresse mail d'avis du CEREMAST, accessible en ligne, par laquelle médecins et patients peuvent nous solliciter. Selon la demande, nous orientons vers un centre de compétence de

proximité, répondons directement, proposons une discussion en RCP, transmettons des recommandations au médecin traitant, ou recevons le patient lorsqu'il existe une indication claire ou des signes de gravité. Nous recevons une quarantaine de nouvelles demandes par semaine, dont une dizaine seulement sont prises en charge directement au centre. En consultation, nous évaluons les antécédents (terrain allergique, anaphylaxie, maladies génétiques familiales), le mode de vie, l'impact sur la qualité de vie et les traitements. L'examen recherche des arguments d'hémopathie et des lésions cutanées spécifiques comme l'urticaire pigmentaire.

Comment s'organise ensuite la prise en charge ?

Dr Rossignol : Sur le plan diagnostique, nous déterminons si des explorations sanguines suffisent : recherche de la mutation de *KIT*, parfois du trait *HαT* (alpha-tryptasémie héréditaire), ou s'il faut des explorations médullaires : myélogramme, biopsie ostéo-

médullaire, cytométrie en flux, biologie moléculaire. L'imagerie, notamment l'ostéodensitométrie, recherche une ostéoporose précoce, complication classique de la mastocytose.³ Côté traitement, la prévention est centrale :³ précautions anesthésiques sous l'égide de la SFAR, désensibilisation et stylos d'adrénaline auto-injectables chez les patients à risque d'anaphylaxie, prévention de l'ostéoporose. S'ajoute le traitement symptomatique : antihistaminiques, anti-leucotriènes, prise en charge de la douleur avec l'équipe du Pr Céline Greco, soutien psychologique. Enfin, certains traitements ciblant *KIT* peuvent aujourd'hui modifier la trajectoire de certaines formes avancées ou de formes indolentes très invalidantes, avec un impact sur le pronostic ou la qualité de vie selon les situations.

Les médecins de premier recours sont-ils suffisamment outillés pour faire la part des choses ?

Dr Rossignol : C'est compliqué pour eux, et même pour nous. L'écueil, c'est qu'au bout d'un moment tout le monde met les symptômes sur le compte de la mastocytose. Or un patient a aussi le droit d'avoir une maladie fréquente : une douleur

thoracique peut être une coronaropathie, une douleur abdominale une tout autre cause. Hormis des manifestations très caractéristiques comme l'anaphylaxie, l'imputabilité d'un symptôme à la mastocytose reste un diagnostic d'élimination. Le rôle du médecin traitant est donc essentiel, justement pour écarter ce qui n'en relève pas. Pour les cas complexes, nous gérons les situations ensemble.

À quel rythme suivez-vous les patients ?

Dr Rossignol : Au mieux semestriel, en moyenne annuel, parfois tous les deux ans pour une mastocytose stable. Nous réalisons plus de 3 000 consultations par an avec un effectif réduit. Une grande partie de mon activité, non quantifiée, consiste à répondre aux mails, des patients comme des médecins. Sans ce lien à distance, il faudrait tripler nos plages de consultation : c'est aussi pourquoi nous nous appuyons sur le médecin traitant.

Le CEREMAST mène-t-il des actions de formation ?

Dr Rossignol : Oui, sous l'égide de la filière MaRIH, très impliquée dans la formation en région et l'interdisciplinarité. Avec MaRIH et la HAS, nous avons rédigé deux PNDS : l'un sur les mastocytoses non avancées,¹ l'autre sur les formes avancées, avec une partie dédiée au médecin traitant,³ ainsi que des recommandations simplifiées remises au

INTERVIEW/ De l'hématologue



Dr Julien Rossignol
Hématologue, médecin référent du CEREMAST et co-coordonateur du centre

L'imputabilité d'un symptôme à la mastocytose est, le plus souvent, un diagnostic d'élimination

patient ou à son médecin. L'objectif est de permettre qu'une part importante de la prise en charge puisse être assurée au plus près du patient : plutôt que de laisser sans réponse les nombreux patients qui ne pourront pas être vus directement au centre, nous préférons qu'ils bénéficient d'un traitement précoce par leur médecin traitant.

Quelles sont les attentes les plus fréquentes des patients ?

Dr Rossignol : Elles diffèrent selon les situations. Dans la mastocytose, maladie rare mais reconnue, les patients sont soulagés d'avoir un interlocuteur : nous expliquons l'évolution, le caractère le plus souvent chronique et non menaçant pour le pronostic vital dans les formes non avancées, l'absence de transmission génétique dans la quasi-totalité des cas. Environ la moitié des patients avec mastocytoses indolentes présentent toutefois une atteinte modérée à sévère de la qualité de vie qui doit être prise en charge de manière adaptée. Dans les pathologies non clonales et les syndromes d'activation mastocytaire, beaucoup se sont entendu dire que c'était « dans leur tête ». Leur dire que nous les croyons, que leurs symptômes existent et que nous allons chercher à les soulager, tout en expliquant que certaines difficultés ne relèvent pas du mastocyte, constitue déjà un soulagement. L'imputabilité

d'un symptôme à la mastocytose est, le plus souvent, un diagnostic d'élimination.

La pédiatrie constitue-t-elle aussi un enjeu pour le CEREMAST ?

Dr Rossignol : Oui, et c'est un champ encore moins connu que l'adulte. Avec notamment le Pr Christine Bodemer, le Pr Florence Campeotto et le Dr Laura Polivka, un important travail de caractérisation clinique, de publication^{10,11} et de formation ville-hôpital vise à mieux faire connaître ces situations pédiatriques. Certaines mastocytoses sévères du nourrisson, très rares, doivent être prises en charge rapidement. À l'inverse, des symptômes d'activation mastocytaire très aspécifiques du tout-petit (troubles digestifs, difficultés de diversification alimentaire, pleurs, troubles du sommeil) peuvent parfois être améliorés par des mesures simples. L'enjeu est donc aussi de permettre aux pédiatres de ville d'identifier ces situations et de les prendre en charge sans référer systématiquement tous les enfants au centre.

**Pour plus d'informations
sur les MASTOCYTOSES**



LE CEREMAST, DE SA CRÉATION À LA RCP NATIONALE



À l'origine d'un centre de référence, il y a une équipe médicale, mais aussi un travail de structuration au long cours, méthodique et tenace. Gestionnaire du CEREMAST aux côtés du Pr Hermine depuis vingt-trois ans, Anne-Florence Collange a vu naître le réseau, sa base de données et sa RCP nationale. Elle revient sur les défis d'une construction au long cours, et sur l'accélération inattendue qu'a provoquée la crise sanitaire de 2020.

Comment avez-vous structuré ce réseau national à partir de zéro ?

Mme Collange : La première chose, lorsque j'étais seule, a été de savoir combien de patients étaient concernés. J'allais dans les archives chercher les dossiers médicaux papier, je photocopiais les résultats, et j'ai constitué ma première base de données :

une armoire remplie de petits dossiers bleus, un par patient. L'étape la plus difficile a ensuite été de sensibiliser l'ensemble du réseau, de trouver des professionnels prêts à s'investir à l'échelle nationale. Au début, cela reposait beaucoup sur les connaissances du Pr Hermine, qui connaissait tout le monde en hématologie ; puis certains sont partis à la retraite, et il a fallu trouver des relais. La deuxième difficulté fut de structurer une vraie base de données, avec un hébergeur de données de santé, pour répondre à la fois à nos questions et aux exigences réglementaires du ministère de la Santé. Nous l'avons lancée en 2009-2010, après deux ans de construction.

Vous évoquez aussi la difficulté de fédérer des spécialités très différentes.

Mme Collange : C'est tout l'enjeu de cette pathologie. Notre réseau réunit des dermatologues, des hématologues, des rhumatologues, des allergologues, des gastro-entérologues, des internistes, des psychiatres... car les mastocytes sont présents dans de nombreux tissus et

leur activation peut toucher différents organes. Cela explique l'impact sur les patients, qui présentent des symptômes complexes et difficiles à supporter, sans qu'ils soient toujours visibles. Quand un handicap est visible, les gens comprennent ; mais certains patients ont des douleurs toute la journée, des symptômes dépressifs, et l'on ne voit rien. Fédérer, c'était sensibiliser tout le monde ; heureusement, les relations dans ce réseau sont très amicales.

Comment êtes-vous parvenue à mettre en place la RCP nationale ?

Mme Collange : J'ai monté avec les médecins une réunion de concertation pluridisciplinaire mise en place autour de 2012-2013. Au début, j'envoyais des courriels, des fax, je triais les dossiers. Nous tenions une RCP par mois, en présentiel, donc presque exclusivement avec des médecins parisiens : nous n'avions pas l'autorisation de discuter des dossiers en visioconférence. Or un avis rendu en RCP doit être validé, enregistré et tracé, pour

INTERVIEW/ De la gestionnaire du CEREMAST

des raisons éthiques et réglementaires. Pendant cinq ans, à partir de 2015, j'ai travaillé à obtenir l'autorisation des RCP en ligne. Cela a été extrêmement difficile. Puis le confinement est arrivé. Un médecin m'a appelée : « Il faut que la RCP ait lieu, Anne-Florence, fais quelque chose ». J'ai écrit à tout le monde et j'ai obtenu toutes les autorisations en dix jours. Un travail que j'avais mis cinq ans à faire, a abouti en l'espace de deux semaines au moment du confinement. Et tout est resté : nous avons repris rétroactivement la charte et les déclarations, qui sont toutes passées du premier coup. Je me suis dit : maintenant, on ne peut plus revenir en arrière.

Qu'est-ce que cela a changé pour les patients ?

Mme Collange : Aujourd'hui, notre RCP réunit une quinzaine à une vingtaine de praticiens dans toute la France, jusqu'aux territoires ultramarins, et nous rendons aussi des avis pour des patients en Suisse ou en Belgique. Les dossiers arrivent par e-mail, sont intégrés à une base de

données, et la réponse peut tomber dans l'heure ou la semaine, contre parfois plusieurs mois auparavant. C'est décisif, car les dossiers présentés sont souvent des formes agressives, sans traitement évident : chaque mois gagné compte.

Quels sont vos grands chantiers aujourd'hui ?

Mme Collange : Fédérer encore davantage, en particulier les jeunes professionnels de santé. J'ai eu la chance d'organiser une première fois le congrès de l'ECNM, le réseau européen sur les mastocytoses, et d'être de nouveau nommée pour celui de 2027. Mon autre conviction, c'est qu'il ne faut jamais oublier la recherche fondamentale : sans elle, pas d'amélioration de la prise en charge. J'ai la chance de suivre toute la chaîne, du laboratoire jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché. J'ai été très émue lorsque certaines AMM ont été obtenues, car j'ai connu des patients décédés avant de pouvoir bénéficier de ces avancées. Enfin, je souhaite mieux faire reconnaître le syndrome d'activation

Mme Anne-Florence Collange

Assistante de coordination/gestionnaire du CEREMAST, Centre de référence des mastocytoses



Un travail que j'avais mis cinq ans à faire a abouti en l'espace de deux semaines au moment du confinement

mastocytaire et le distinguer de la mastocytose : nous réfléchissons à un parcours dédié, car ces deux pathologies, associées mais différentes, ne se prennent pas en charge de la même façon.



REPORTAGE/ L'équipe du **CEREMAST**



Derrière le centre de référence, c'est toute une chaîne de compétences qui se coordonne au quotidien. Mme Anne-Florence Collange en assure la colonne vertébrale administrative : elle pilote les volets financier, juridique et réglementaire, impute les budgets, recherche des financements et noue des partenariats, notamment avec des acteurs institutionnels ou privés selon les projets. « Cette partie de mon rôle a beaucoup évolué : au début, nous avions simplement besoin de monter un centre de référence », souligne-t-elle.

La gestion des données, elle, repose sur Mme Hassiba Bouktit, d'abord attachée de recherche clinique (ARC) puis devenue cheffe de projet. Elle coordonne les bases de données nationales et européennes, son domaine d'expertise, et encadre les ARC recrutées ponctuellement, au gré des budgets disponibles. Le centre s'appuie aussi beaucoup sur des stagiaires en fin de formation, accueillis trois à six mois et formés aux bonnes pratiques de saisie et de gestion des données.

Côté médical, le réseau lo-

cal couvre l'adulte et la pédiatrie, axe important de la mastocytose. Le Dr Julien Rossignol prend en charge l'essentiel de l'activité adulte, tandis que le Dr Laura Polivka assure le rôle de référente pédiatrique. S'y ajoutent, sur site, des anatomopathologistes et des biologistes référents, des spécialistes du séquençage, des pharmaciens, ainsi que des médecins disposant de vacations pour répondre à une demande de consultation très soutenue.

À la croisée de cette organisation, le Pr Olivier Hermine apporte une vision transver-

sale, de la recherche fondamentale jusqu'à la clinique. « Il possède véritablement une vision particulièrement riche pour notre centre », conclut Mme Anne-Florence Collange, une richesse qui tient autant à l'expertise scientifique qu'à la dimension confraternelle, parfois amicale, d'une équipe qui se définit avant tout comme un collectif.

LA DOULEUR MASTOCYTAIRE, une approche pluridisciplinaire



Longtemps reléguée au second plan, la douleur est pourtant au cœur du quotidien de nombreux patients mastocytaires, en particulier dans les syndromes d'activation mastocytaire (SAMA).¹² Cheffe du service de médecine de la douleur et de médecine palliative de Necker, le Pr Céline Greco a bâti une approche singulière, fondée sur les voies de signalisation plutôt que sur les paliers d'antalgiques classiques. Entretien grand angle sur une approche mécanistique de la douleur, et sur des patients trop souvent laissés sans réponse.

Quelle place occupe la douleur dans le vécu des patients ?

Pr Greco : Elle est majeure. Je vois surtout des patients, enfants et adultes, souffrant d'hypertryptasémies familiales et ou encore de SAMA,¹² avec une véritable triade : douleurs abdominales, céphalées et douleurs mus-

culo-squelettiques. C'est une présentation classique des maladies du mastocyte. Les douleurs abdominales et les céphalées sont constantes, tandis que les douleurs articulaires sont migratrices : un jour l'épaule droite, le lendemain le genou gauche, avec des constantes au niveau du rachis cervico-dorso-lombaire. Ce sont des douleurs de fond, avec des crises et une impotence fonctionnelle très importante, parfois neuropathiques.

Comment les évaluez-vous ?

Pr Greco : En consultation, comme à l'habitude : il n'existe pas d'échelle spécifique hormis l'échelle numérique simple ou l'échelle des visages pour les douleurs nociceptives ou encore le questionnaire DN4 pour les douleurs neuropathiques. Dans nos projets de recherche, nous ajoutons le SF-36 ou l'échelle de Hamilton, mais en pratique courante, nous nous appuyons surtout sur l'auto-évaluation.

Votre prise en charge n'a, justement, rien de classique.

Pr Greco : Notre approche est d'abord pluridisciplinaire.

La kinésithérapie et la balnéothérapie sont fondamentales : l'impotence pousse les patients à ne plus sortir, les articulations s'enraidissent, la douleur s'aggrave, et l'isolement social et familial nourrit des syndromes dépressifs. S'y ajoutent un soutien psychologique, parfois psychiatrique lorsque les patients présentent des syndromes dépressifs sévères, et des techniques comme l'hypnose, l'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), la sophrologie, le yoga, le Pilates ou la méditation. Pour les traitements, nous ne raisonnons pas en paliers antalgiques classiques mais en voies de signalisation. Dans la mastocytose, le métabolisme du tryptophane est perturbé : l'enzyme IDO1 est hyperactivée et la balance penche vers la kynurénine au détriment de la sérotonine. Le manque de sérotonine entretient la fatigue et les troubles dépressifs ; l'excès de kynurénine produit de l'acide quinolinique, un agoniste des récepteurs NMDA, très impliqués dans la transmission de la douleur.¹²

Comment ciblez-vous ces mécanismes ?

Pr Greco : Nous avons d'abord travaillé sur des traitements capables d'agir sur ces récepteurs NMDA, notamment en repositionnant certains médicaments utilisés dans d'autres indications. Plus récemment, nous avons exploré l'intérêt du cannabidiol synthétique, sans THC, dans un cadre médical encadré, avec l'objectif d'agir plus en amont sur la voie IDO1.¹² C'est particulièrement important chez les enfants ou chez les patients atteints d'une maladie chronique, pour lesquels la sécurité et la tolérance sont essentielles.

Nous développons aussi beaucoup de traitements locaux par repositionnement, notamment des préparations magistrales à visée antalgique ou anti-inflammatoire pour les douleurs musculo-squelettiques, et des préparations locales issues de classes déjà connues, comme certains antidépresseurs tricycliques ou antihistaminiques pour les douleurs neuropathiques. L'enjeu est d'élargir les options antalgiques disponibles,

tout en restant attentif aux profils de tolérance, car ces patients présentent souvent une sensibilité particulière aux traitements. Ainsi, à Necker, nous nous écartons souvent des schémas antalgiques les plus classiques.

Notre travail sur le cannabidiol synthétique a fait l'objet d'une publication dans *Biomedicines* en 2023 sur les douleurs associées aux mastocytoses.¹² L'observation d'approches utilisées dans d'autres champs, y compris en médecine vétérinaire, a également conduit à s'intéresser au PEA (palmitoylethanolamide), un endocannabinoïde étudié pour son rôle potentiel dans la modulation de l'inflammation et de l'activation mastocytaire. Son intérêt dans ce contexte reste en cours d'évaluation, avec un recul clinique encore limité.

Vous tenez également à évoquer la situation de ces patients.

Pr Greco : Oui, car il y a là quelque chose de profondément injuste. Je suis souvent des femmes atteintes de SAMA dont les symptômes sont minimisés. Ce sont des maladies qui ne se voient



Pr Céline Greco

Cheffe du service de médecine de la douleur et de médecine palliative

Pour les traitements, nous ne raisonnons pas en paliers antalgiques classiques mais en voies de signalisation

pas toujours : pas de lésion visible, des examens parfois peu contributifs, ce qui peut conduire à une incompréhension importante de leurs plaintes. Beaucoup de patientes rapportent des expériences difficiles dans leur parcours de soins, notamment lorsqu'elles consultent en urgence pour des symptômes douloureux ou des réactions aiguës.

Pourtant, la maladie est bien réelle et peut être extrêmement invalidante. Certains patients vivent avec des déclencheurs très difficiles à anticiper (comme une simple odeur), une restriction importante de leur alimentation ou de leurs activités, et un isolement social et familial majeur. À la douleur elle-même s'ajoute alors une forme de double peine : celle d'une pathologie chronique, difficile à objectiver, et encore insuffisamment reconnue.

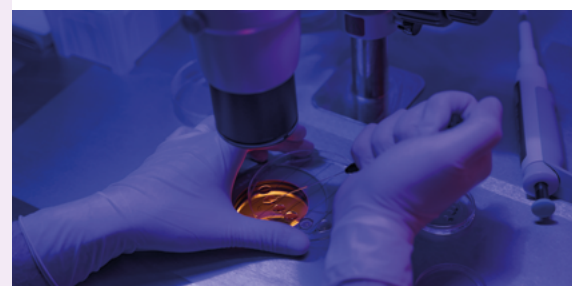
**Mme Leïla
Maouche-Chrétien**

Chargée de recherche
Inserm, Laboratoire d'hé-
matologie, Institut Imagine
(CEREMAST)



KIT, à lui seul, n'est pas suffisant. Une autre mutation, ou une autre voie activée, peut contribuer au développement ou au maintien de la maladie

LA RECHERCHE FONDAMENTALE, à la source de nouvelles pistes thérapeutiques



Pourquoi une même mutation produit-elle des maladies aussi différentes d'un patient à l'autre ? C'est la question qui guide le travail de Leïla Maouche-Chrétien. Chargée de recherche Inserm au laboratoire d'hématologie de l'Institut Imagine, elle explore les mécanismes biologiques des mastocytoses et défend une idée qui bouscule les certitudes : ces maladies ne se résument pas à un seul gène.

La mastocytose est souvent décrite comme liée à un gène unique. Qu'est-ce qui vous a mise sur une autre piste ?

Mme Maouche-Chrétien : Le gène *KIT* est muté dans environ 90 % des cas.¹³ Il code un récepteur présent à la surface des mastocytes. Lorsqu'il est muté, ces cellules s'accumulent davantage et libèrent plus facilement les substances responsables des symptômes,

comme l'histamine.⁸ Mais une question nous intriguait : comment expliquer que deux patients porteurs de la même mutation puissent présenter des formes de maladie très différentes ? Cette grande hétérogénéité laissait penser que d'autres facteurs intervenaient. Les formes familiales nous ont également mis la puce à l'oreille. On en connaît aujourd'hui plusieurs dizaines. Or la mutation de *KIT* la plus fréquente, *KIT* D816V, est une mutation acquise au cours de la vie :⁸ elle n'est pas transmise des parents aux enfants. Si la maladie peut, elle, se retrouver dans plusieurs générations d'une même famille, c'est donc qu'un autre facteur héréditaire intervient. Contrairement à la mutation de *KIT*, qui est présente uniquement dans les mastocytes, ce facteur est transmis dès la conception et se retrouve dans toutes les cellules de l'organisme.

Qu'avez-vous découvert en explorant ces familles ?

Mme Maouche-Chrétien : Nous avons identifié un autre gène, *GLI3*, qui intervient dans une voie de signalisa-

tion appelée Hedgehog.¹³ Chez trois familles sans lien de parenté, nous avons retrouvé des variants de ce gène associés à la mutation de *KIT*. Nous avons ensuite cherché à comprendre leur rôle. En laboratoire, sur des cellules de mastocytose, puis chez la souris, nous avons montré que l'activation de la voie Hedgehog, à elle seule, ne provoque pas la maladie. La mutation de *KIT*, seule, y conduit rarement. En revanche, lorsque les deux sont présentes, elles coopèrent et favorisent le développement de la mastocytose. Ces résultats montrent que, dans certaines formes familiales, la maladie ne dépend pas uniquement de *KIT*, mais peut résulter de l'action combinée de plusieurs gènes. Au-delà du gène *GLI3* lui-même, ce qui est important, c'est la voie de signalisation qu'il active. Cette voie peut être stimulée même en l'absence de mutation, notamment par des protéines présentes dans l'environnement de la moelle osseuse. Cela ouvre de nouvelles pistes pour comprendre pourquoi certains

INTERVIEW/ De la chargée de recherche

patients développent la maladie ou présentent des formes plus sévères. *KIT*, à lui seul, n'est pas suffisant. Une autre mutation, ou une autre voie activée, peut contribuer au développement ou au maintien de la maladie.

Vous évoquez une autre piste, du côté de la mort cellulaire.

Mme Maouche-Chrétien : Oui. Nous avons d'abord identifié un enfant porteur, en plus de la mutation de *KIT*, d'une mutation germinale dans un gène impliqué dans l'apoptose, c'est-à-dire la mort programmée des cellules. Cette mutation lui avait été transmise par sa mère. Un seul cas ne permet pas de conclure : il pouvait s'agir d'une coïncidence. Nous avons donc repris les données de séquençage de nos patients et retrouvé deux autres patients porteurs de mutations dans cette même voie. Puis une équipe espagnole m'a contactée au sujet d'un cas similaire, et une publication indépendante a rapporté une autre mutation dans la même voie de mort cellulaire sans donner d'explication. Au total, cela représente aujourd'hui six patients issus de familles indépendantes, ce qui renforce fortement l'hypothèse d'un lien avec la maladie. L'étape suivante consiste à le démontrer expérimentalement.

Nous introduisons ces mutations, seules ou en association avec *KIT*, dans des lignées cellulaires grâce à une technique de base editing (CRISPR), afin d'évaluer leur contribution au développement de la mastocytose.

Que change cette vision pour les traitements ?

Mme Maouche-Chrétien : Elle change notre façon de voir la maladie. Les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui ciblent *KIT*, réduisent la prolifération des mastocytes¹⁴ mais ne les éliminent pas. Si d'autres voies de signalisation restent actives, la maladie peut persister ou réapparaître à l'arrêt du traitement. Ces cinq dernières années, je me suis intéressée à *AXL*, un gène bien connu dans de nombreux cancers, mais jusque-là peu étudié dans la mastocytose. Nous avons montré que de nombreux patients expriment cette protéine dans leurs mastocytes, alors qu'elle est absente des mastocytes normaux. En laboratoire, lorsque nous faisons exprimer *AXL* dans des cellules porteuses d'une mutation de *KIT*, elles deviennent plus résistantes à la mort cellulaire et aux traitements.¹⁴ Cela suggère que, chez certains patients, cibler uniquement *KIT* pourrait ne pas être suffisant. L'enjeu est

donc de développer des stratégies thérapeutiques combinant plusieurs cibles. Nous avons d'ailleurs déposé un brevet dans cette perspective. D'autres patients expriment également des protéines qui empêchent la mort des cellules, contre lesquelles de nouvelles approches thérapeutiques commencent à être explorées en association avec les traitements ciblant *KIT*. C'est tout l'objectif de la recherche menée au CEREMAST : faire le lien entre la recherche fondamentale et la recherche translationnelle pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie et identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. Ce travail repose sur une collaboration étroite avec les cliniciens, qui nous orientent grâce à leurs observations, et avec les patients, dont les prélèvements nous permettent de tester nos hypothèses en laboratoire.



POINTS CLÉS À RETENIR :

1/Un centre de référence structuré autour du soin, du conseil et de la recherche.

Vingt ans après sa création, le CEREMAST s'est imposé comme un centre de recours national pour les mastocytoses. Il accompagne les patients, soutient les médecins, anime une RCP nationale et fédère un réseau pluridisciplinaire associant hématologie, dermatologie, allergologie, rhumatologie, pédiatrie, médecine interne ou encore prise en charge de la douleur.

2/Une organisation pensée pour orienter rapidement les demandes.

La consultation dédiée ne reçoit directement qu'une partie des nombreuses sollicitations adressées chaque semaine au CEREMAST. Selon les situations, les patients peuvent être orientés vers un centre de proximité, bénéficier de recommandations transmises au médecin traitant ou être discutés en RCP. L'enjeu est de garantir une réponse adaptée sans tout centraliser.

3/Mieux distinguer mastocytose et syndromes d'activation mastocytaire.

Les pathologies mastocytaires ne se limitent pas aux mastocytoses. Les SAMA restent encore mal classés, avec des critères diagnostiques fragiles et une reconnaissance parfois difficile. Le défi est double : éviter l'errance diagnostique, tout en ne rattachant pas abusivement tous les symptômes au mastocyte.

4/La recherche montre que la mastocytose ne se résume pas à KIT.

La mutation de KIT est fréquente, mais elle ne suffit pas toujours à expliquer l'hétérogénéité des patients. Les travaux menés à l'Institut Imagine explorent d'autres voies biologiques, comme Hedgehog, AXL ou l'apoptose, afin d'ouvrir de nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques.

5/La douleur et le handicap invisible doivent être pleinement reconnus.

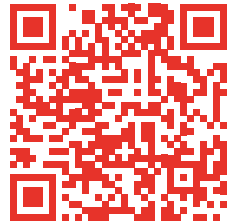
Douleurs abdominales, céphalées, douleurs musculo-squelettiques, fatigue, isolement : les symptômes peuvent être très invalidants, en particulier dans les SAMA et les hypertryptasémies familiales. Leur prise en charge suppose une approche pluridisciplinaire, attentive aux mécanismes biologiques, à la tolérance des traitements et à la reconnaissance du vécu des patients.

RÉFÉRENCES :

1. PNDS Mastocytoses non-avancées chez l'adulte - Juin 2022.
2. Clark E, et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des syndromes d'activation mastocytaire. *Revue Française d'Allergologie*. 2022;62(5):492-496.
3. PNDS Mastocytoses avancées de l'adulte - Juin 2025.
4. Valent P, et al. Study Group of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set Up, Projects, and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jan;7(1):81-87.
5. Sperr WR, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019 Dec;6(12):e638-e649.
6. Mesa RA, et al. Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer*. 2022 Oct;128(20):3691-3699.
7. Valent P, et al. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 20-Year Jubilee, Updates, and Future Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Jun;11(6):1706-1717.
8. Komi DEA, Rambasek T, Wöhrl S. Mastocytosis: from a Molecular Point of View. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Jun;54(3):397-411.

ACTUALITÉS

Retrouvez la saison de podcasts consacrée aux mastocytoses sur RARE à l'écoute, accessible via ce lien ou en flashant le QR code : <https://rarealecoute.com/podcast-category/saison-102/>

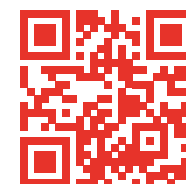


Prix des Caducées
dans la catégorie
«Parcours Patient»

Une revue conçue par RARE à l'écoute, premier média d'influence 100 % maladies rares, RARE à l'écoute crée des formats engagés pour mieux faire connaître les parcours de soins, favoriser le diagnostic précoce et valoriser les initiatives des centres experts.

Les **Revue Horizon** sont réalisées en partenariat avec les filières de santé maladies rares et les centres experts hospitaliers concernés.

Plus d'infos et versions digitales sur www.rarealecoute.com



Centre de référence des mastocytoses - CEREMAST

Hôpital Necker - Enfants Malades
Service Hématologie Adulte

149 rue de Sèvres - 75015 PARIS

Mastocytose de l'adulte :

Tél. 01 44 49 54 16

Mastocytose de l'enfant :

Tél. 01 44 49 46 68 / Tél. 01 44 49 46 72

Demande d'avis :

avis.ceremast.nck@aphp.fr



HORIZON MASTOCYTOSE N°1
Déjà disponible sur
RARE à l'écoute

9. Polivka L, Hermine O, Rossignol J. From mechanism to management: CEREMAST perspectives on the intersection of HcT and clonal mast cell disorders. *Front Allergy*. 2025 Nov 11;6:1674609.
10. Polivka L, Bodemer C. Mastocytoses pédiatriques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*. 2022;2(1):20-30.
11. Pernea P, et al. La mastocytose cutanée diffuse à début pédiatrique : de la description clinique au traitement, étude d'une cohorte de 33 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*. 2023;3. A86-A87.
12. Rossignol J, et al. The Effectiveness and Safety of Pharmaceutical-Grade Cannabidiol in the Treatment of Mastocytosis-Associated Pain: A Pilot Study. *Biomedicines*. 2023 Feb 10;11(2):520.
13. Bruneau J, et al. Telomere occupancy by TRF2 is altered by KIT mutations and correlates with mastocytosis regression. *Blood Cancer J*. 2025 Nov 5;15(1):194.
14. Polivka L, et al. The association of Greig syndrome and mastocytosis reveals the involvement of the hedgehog pathway in advanced mastocytosis. *Blood*. 2021 Dec 9;138(23):2396-2407.