

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mastocytoses non-avancées chez l'adulte

Argumentaire

Centres de référence des mastocytoses (CEREMAST)

Date 07/07/2022

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des mastocytoses Toulouse. Il a servi de base à l'élaboration du PNDP Mastocytoses non-avancées chez l'adulte.
Le PNDP est téléchargeable sur la page du centre de référence CEREMAST sur le site internet du CHU de Toulouse : <https://www.chu-toulouse.fr/-mastocytoses-#art8719> et sur www.marih.fr

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	7
Stratégie de recherche bibliographique.....	7
1.1 Thème et objectifs du PNDS.....	7
1.2 Stratégie de recherche.....	7
Annexe 1. Recherche documentaire et selections des articles.....	19
Annexe 2. Liste des participants.....	21
Annexe 3. Références bibliographiques.....	23

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
OMS	Organisation mondiale de santé
CEREMAST	Centre de référence des mastocytoses
MARIH	Filière maladies rares en immunohématologie
CRMR	Centre de référence des maladies rares
EMC	Encyclopédie médico chirurgicale
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
MC	Mastocytose cutanée
MCI	Mastocytose cutanée isolée
TMEP	Telangiectasia macularis eruptiva perstans
UP	Urticaire pigmentaire
MS	Mastocytose systémique
MSI	Mastocytose systémique indolente
BMM	Mastocytose systémique indolente sans lésions cutanées
Pré-MS	Pré-mastocytose systémique
SAMA	Syndrome d'activation mastocytaire
MC_QoL	Mastocytosis Quality of Life Questionnaire
DLQI	Dermatology Life Quality Index
ISM-SAF	Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form
AFFIRM	Association de patients et pour la recherche dans les pathologies mastocytaires
ASSOMAST	Association de patients avec mastocytose ou SAMA
QdV	Qualité de Vie
REMA	Spanish Network on Mastocytosis
NICAS	NIH Idiopathic Clonal Anaphylaxis Score
Ac	Anticorps
CNR	Centre national de référence
TAP	Thoraco-abdomino-pelvien
IRM	Imagerie par résonance magnétique
2-CdA	Cladribine
PUVA	Psoralène et rayons ultraviolets A
ITA	Immunothérapie Allergénique
CTX	Crosslaps
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées

Préambule

Le PNDS sur les Mastocytoses non-avancées chez l'adulte a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique » 1. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

L'élaboration du PNDS s'est faite sous la responsabilité d'un coordonnateur, membre du centre constitutif de Toulouse. Celui-ci a désigné un groupe de rédacteurs et a constitué un groupe de travail multidisciplinaire indépendant. Ce groupe était composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public représentatif de l'ensemble du territoire national.

Ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est un référentiel de prise en charge des patients qui présentent une mastocytose non-avancée chez l'adulte déjà diagnostiqué ou dont le diagnostic est suspecté. Tous les centres de compétence et de référence du CEREMAST (voir maillage national sur le site [MARIH www.marih.fr](http://www.marih.fr)) regroupant différentes spécialités médicales (dermatologie, allergologie, rhumatologie, hématologie, médecine interne, biologie médicale) ont participé à la réalisation du PNDS (voir annexe 2).

Les centres de référence et de compétence ont été accrédités en 2006 par le ministère français de la santé et renouvelés en 2011 puis 2016 dans le cadre des différents plans « maladies rares ».

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, les rédacteurs ont élaboré des propositions de prise en charge qu'ils ont soumises au groupe d'experts multidisciplinaire. Celui-ci a discuté et amendé les propositions de prise en charge par échanges de mails et au cours des visio-conférences ou e-meeting.

A l'issue de ces réunions, le PNDS a été adressé à l'ensemble du groupe de relecture puis finalisé par le groupe de rédaction d'experts, réunis en comité restreint 6 fois en visioconférence ; le document finalisé après prise en compte de la relecture a ensuite été adressé à la HAS.

Une nouvelle actualisation du PNDS suivant la méthodologie de l'HAS est d'ores et déjà prévue pour l'année 2025.

Argumentaire

1 Titre 1 Stratégie de recherche bibliographique

1.1 Thème et objectifs du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins des patients adultes atteints de mastocytose non-avancée.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

1. Quelle est l'épidémiologie des différents types de mastocytoses non-avancées?
2. Quelles sont les données actuelles connues sur leur physiopathologie ?
3. Comment établir le diagnostic positif de mastocytose non-avancée ?
4. Quels en sont les diagnostics différentiels ?
5. Quelle est sa prise en charge multi-dimensionnelle (traitements symptomatiques, traitement à visée dermatologiques, traitement à visée rhumatologique, traitement à visée allergologique, traitement de fond de la mastocytose) ?
6. Quelles sont les modalités de suivi ?

1.2 Stratégie de recherche

La mastocytose dite non-avancée a fait l'objet de nombreuses recommandations internationales : l'argumentaire du PNDS repose sur celle de 2001, 2008 et 2017 pour les patients adultes :

- Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res.* 2001 ; 25 : 543-51.
- Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms. *Blood* 2016 ; 127 : 23-42.

Metcalfe DD, et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press. ; 2008 : 54-63. sms and acute leukemia Blood 2016 ; 127 : 2391-2405 et 2008.

- Horny HP, Metcalfe DD, Akin C, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH et al., eds. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research and Cancer (IARC) ; 2017 : 62-69.

Ces articles ont été complétés par une recherche personnelle bibliographique sur Pubmed, sur la période de 2001 à 2022, par chaque expert du groupe rédactionnel suivant chaque question et thématique spécifique (épidémiologie, physiopathologie, diagnostic positif, diagnostics différentiels, prise en charge et modalité de suivi (population adulte, en distinguant le genre, traitement médicamenteux). La recherche bibliographique a ainsi été réalisée par groupe d'experts (biologistes, cliniciens) pour chaque partie thématique du PNDS.

Les mots-clefs étaient : « mastocytosis », associé à leur thématique and « guidelines », « physiopathology », « genetics », « treatment » ... Un certain nombre d'articles pouvaient se recouper inévitablement et répondre à plusieurs thématiques (« guidelines » and « treatment » p.e).

La mise à jour de la littérature a ainsi été effectuée sur la base de données PUBMED (revues de la littérature, cas cliniques et essais cliniques, recommandations de bonnes pratiques). Les recommandations des bonnes pratiques et les consensus nationaux publiées par les experts français depuis la mise en place du centre de référence maladies rares (CRMR) CEREMAST, ont été sélectionnées et intégrées dans la bibliographie du PNDS. L'argumentaire et la rédaction du PNDS prend ainsi en compte le contexte français avec ses spécificités et repose également sur ses recommandations et consensus d'experts.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<p>Coordination Docteur MO Chandesris, interniste hématologue, CEREMAST, Necker, Paris</p> <p>2013</p> <p>LIVRET « 100 QUESTIONS – 100 REPONSES » SUR LA MASTOCYTOSE DESTINE AUX PATIENTS ATTEINTS DE MASTOCYTOSE ET AUX FAMILLES</p> <p>France</p>	<p>Article en français rédigé par expert du CEREMAST décrivant la CAT pour les patients atteints de mastocytose</p>	<p>Revue de la littérature/groupe d'experts rédactionnel et groupe d'expert de relecture</p>	<p>Oui</p>	<p>Non</p>	<p>Patients atteints de mastocytoses et leurs entourage avec plusieurs thématiques : Mieux comprendre la mastocytose Mieux comprendre comment se manifeste une Mastocytose Mieux comprendre Mieux comprendre comment prendre en charge une Mastocytose Mieux comprendre comment vivre avec une mastocytose</p>	<p>Résultats et avis d'experts cité dans le document</p>
<p>Valent P, et al. 2017</p> <p>Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood. 2017; 129: 1420-1427.</p> <p>International</p>	<p>Recommandations internationale pour le diagnostic, la classification et la prise en charge des patients atteints de mastocytose systémique</p>	<p>Revue de la littérature/groupe d'experts rédactionnel</p>	<p>Oui</p>	<p>Non</p>	<p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de MS</p>	<p>Résultats et avis d'experts cité dans le document</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Meni C et al. 2015 Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. British Journal of Dermatology. 2015; 172: 642–651. Français	Consensus internationaux pour le diagnostic et l'évolution de la mastocytose chez l'enfant	OUI Pubmed	Consensus international	Enfants atteints de mastocytose	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Pardanani A. 2016 Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2016; 91: 1146-1159. Américain	Recommandations américaines pour le diagnostic, la classification et la prise en charge des patients atteints de mastocytose systémique	OUI Pubmed	Consensus international	Population adulte atteinte de mastocytose	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Hartmann K et al. 2016 Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2016 ; 137: 35-45. International	Consensus internationaux pour le diagnostic de la mastocytose cutanée	OUI Pubmed	Consensus international	Enfants et adultes atteints de mastocytose cutanée	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Valent P, et al. 2007 Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest. 2007 ; 37 : 435-53. International	Consensus internationaux pour le diagnostic, le traitement et la réponse thérapeutique de patients atteints de la mastocytose	OUI Pubmed	Consensus international	Adultes atteints de mastocytose	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Ackerman A.B 1997 Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis (2nd ed.), Williams and Wilkins, Baltimore. 1997 : 877-881. International	Consensus international pour le diagnostic de la mastocytose cutanée	OUI Pubmed	Consensus international	Patients atteints de mastocytose cutanée	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Arock M, et al. 2015 KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. Leukemia. 2015; 29:1223-32. international	Consensus international pour la recherche génétique chez les patientst atteints de mastocytose	Oui Pubmed	Consensus international	Patients atteints de mastocytose	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Fuchs D, et al. 2021 Scoring the risk of having systemic mastocytosis in adult patients with mastocytosis in the skin. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021; doi: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.022 . International	Consensus international pour évaluer le risque de mastocytose systémique chez un patient ayant une atteinte cutanée	Oui Pubmed	Consensus international	Patients atteints initialement d'une mastocytose cutanée	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Valent P, et al. 2001 Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leuk Res. 2001 ; 25 : 603-25. International	Consensus international pour le diagnostic et la classification de la mastocytose chez l'adulte	OUI Pubmed	Consensus international	Patients adultes atteints de mastocytose	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Carter C M et al. 2019 Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: A Work Group Report of	Consensus international concernant les effets adverses de traitements	Oui Pubmed	Consensus international	Patients atteints de pathologie mastocytaire	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143:880-893. Américain	utilisés chez les patients atteints de pathologie mastocytaire				(adopté par l'HAS) si disponible	
Dewachter P et al. 2009 Mastocytosis and anaesthesia. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2009 ; 28 : 61–73. Français	Recommandations françaises pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints de mastocytose	OUI Pubmed	Consensus français	Patients atteints de mastocytose et nécessitent une anesthésie générale	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Femke Astra Bocca-Tjeertes I and Van de Ven A. J. M. A 2021 Medical algorithm: Peri-operative management of mastocytosis patients. 2021; 76: 3233–3235. International	Recommandations internationales pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints de mastocytose	OUI Pubmed	Consensus international	Patients atteints de mastocytose et nécessitent une anesthésie	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Valent P, et al. 2014 Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. Ann Oncol. 2014 ; 25 : 1691–1700. International	Recommandations internationales pour le diagnostic et la classification de la leucémie à mastocyte.	OUI Pubmed	Consensus international	Patients atteints de leucémie à mastocyte	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Souberbielle JC, et al. 2020 Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. Joint Bone Spine. 2020 ; 87 : 25-	Consensus concernant la supplémentation en Vit D	OUI Pubmed	Consensus français	Patients atteints d'ostéoporose	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
29. Français						
Sturm GJ et al. 2018 EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy. 2018 ; 73 :744-764. International	Guideline concernant la desensibilisation aux hyménoptères	OUI Pubmed	Consensus international	Patients avec allergies aux hyménoptères	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations
Valent P et al 2020 Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: Expert opinions. J Allergy Clin Immunol. 2020 ; 146 : 300-306. International	Consensus international concernant la vaccination anti-COVID des patients atteints de pathologie mastocytaire	OUI pubmed	Consensus international	Vaccination anti-COVID des patients atteints de pathologie mastocytaire	Consensus international Système de gradation en niveaux de preuve (adopté par l'HAS) si disponible	Résultats d'experts cités dans article avec grade des recommandations

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Cohen S S, et al. 2014 Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. Br J Haematol. 2014 ; 166 : 521-8. Danemark	Taux d'incidence de la mastocytose dans la population danoise	Etude rétrospective	Population atteints de mastocytose 548 adultes	Epidemiologie	Prévalence de 9,59 pour 100 000	Le sous-type de mastocytose le plus courant était la MS indolente (y compris l'urticaire pigmentaire) (n = 450 ; 82 %), suivie de la MS de sous-type inconnu (n = 61 ; 11 %), la MS associée à une maladie hématologique clonale non mastocytaire (n = 24 ; 4 %), la Ms agressive (n = 8 ; 2 %) et leucémie à mastocytes (n = 5 ; 1 %).
Fradet M, et al. 2019 Frequency of isolated cutaneous involvement in adult mastocytosis : a cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 ; 33 : 1713-1718. France	Fréquence de la mastocytose cutanée isolée et les facteurs de risque de MS	Etude de cohorte avec 160 patients inclus	Population adulte atteinte d'une atteinte cutanée de mastocytose	Observationnelle	% de MCI dans une cohorte des patients avec atteinte cutanée de mastocytose . Identifier les facteurs de risque de la présence d'une MS	15.6% des patients présent une MCI. Les facteurs de risque de MS sont la prsence de la mutation KIT D816V positive dans la peau avec un OR de 51,9 et la présence d'un taux de tryptase médullaire > 50µg/L avec un OR de 97.4.
Barete S et al. 2010 Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. Ann Rheum Dis. 2010 ; 69 : 1838-41. France	Fréquence de l'atteinte osseuse dans la mastocytose	Etude de cohorte 75 patients	Population adulte atteinte de mastocytose	Observationnelle	% de patients avec une atteinte ostéoporotique, de fracture osseuse et d'ostéosclérose	31% des patients avait une ostéoporose densitométrique, 17% des fractures osseuses et 8% d'ostéosclérose
Degboe Y, et al.	Description de la	Etude de cohorte	Population adulte	Observationnelle	% des patients	40.4% patients ont une

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2017 Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis . Bone. 2017 ; 105 : 219–225. France	fréquence de l'ostéoporose et fracture osseuse chez les patients atteints de MS et identification de facteurs de risque de fractures osseuses	89 patients	atteinte de mastocytose systémique		avec ostéoporose et avec fractures lombaires et les facteur de risque de fracture osseuses	ostéoporose densitométrique et 28% prsentaient des multiples fractures osseuses. Les facteurs de risque de fractures osseuses ont été : le T-score fémoral bas, le niveau de tryptase médullaire et l'âge avancé au moment du diagnostic.
Severino-Freire M et al. 2021 Isolated bone marrow mastocytosis may be associated with reduced overall survival. Annals of Hematology and Oncology. 2021 ; 8 : 1-3. France	Description de la MS sans atteinte cutanée associée chez l'adulte	Etude de cohorte 193 patients	Population adulte atteinte de MS	Observationnelle	La survie globale des patients sans atteinte cutanée asocciée et la difference entre la MS avec atteinte cutanée et la MS sans atteinte cutanée	15.7% des patients avec MS sans atteinte cutanée sont décédée pendant la période de suivi (300 mois) et aucun patient avec la MS avec atteinte cutanée associée. Un plus grand nombre de décès observés chez les patients MS sans atteinte cutanée étaient liés à une hémopathie associée à la mastocytose. La fréquence de cette entité était de 19,6%
Rebecca C Robey et al. 2020 Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. JACI: In	Prévalence de l'Alpha-tryptasémie héréditaire	Etude de cohorte 4283 personnes	Population adultes avec certains symptômes justifiant l'analyse génétique du gène d'alpha tryptase	Epidemiologique	La fréquence de la mutation de l'Alpha-tryptasémie héréditaire dans la population anglaise	5% de la population anglaise est porteur d'uen mutation sur le gène de l'Alpha-tryptasémie héréditaire (TPSAB1)

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Practice. 2020 ; 8 : 3549-3556 Angletaire						
Hermine O et al. 2008 Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis . PLoS One. 2008 ; 3 : e2266. France	Evaluation de l'handicap perçu par les patients et lié à la mastocytose	Etude cas-contrôle	363 patients atteints de mastocytoses et 90 témoins	Cohorte	Examiner l'incapacité autodéclarée et l'impact des symptômes sur la qualité de vie des patients atteints de mastocytose .	Les patients atteints de mastocytose souffrent de plus de symptômes et d'une plus grande incapacité qu'on ne le pensait auparavant. La mastocytose peut donc être sous-diagnostiquée et que les symptômes des formes indolentes de mastocytose pourraient être davantage dus à la libération systémique de médiateurs qu'à la charge mastocytaire.
Jendoubi F et al. 2021 Cutaneous mastocytosis in adults with a serum tryptase level < 20 ng mL: why we should investigate further. BJD. 2021 ; 185 : pp430–465. France	Evaluation de la présence de MS parmi les patients ayant une atteinte cutanée et un taux de tryptase sérique inférieure à 20 µg/l	Etude de cohorte	164 patients avec une MS et atteinte cutanée associée	Cohorte	Identifier le % des patients atteints de MS et avec un taux de TS inférieur à 20µg/l, voire des patients ayant un taux de tryptase sérique dans la limite de la normale	27% des patients avec une MS avaient un taux de tryptase sérique < 20µg/l et 15% des patients avaient une tryptase sérique inférieure à la limite supérieure de la normale
Casassus P et al. 2002 Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-	Efficacité et la tolérance de l'interféron alpha pour les patients atteints de MS	Etude de phase 2	20 patients atteints d'une MS et traités par interféron alpha	Etude de phase 2	Efficacité et la tolérance du traitement par interféron alpha	13 patients ont eu un effet partiel ou minor sur les symptômes d'activation mastocytaire après 6 mois du traitement. Pas de modification de l'infiltrat

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. Br J Haematol. 2002 ; 119 : 1090-7. France						mastocytaire médullaire. 35% des patients ont présenté une depression comme effet adverse
Lortholary O et al. 2017 Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis : a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet. 2017 ; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31403-9 . International	Evaluation du masitinib dans la MS indolente	Etude phase 3	135 patients ont été inclus dans cette étude	Etude thérapeutique phase 3	Efficacité et la tolérance du masitinib chez les pateints atteints de MS indolente	Une réponse cumulée de 18,7 % dans le critère d'évaluation principal par rapport à 7,4 % pour le placebo. Les événements indésirables graves les plus fréquents étaient la diarrhée (trois patients [4 %] contre un [2 %]) et l'urticaire (deux [3 %] contre aucun), et aucune toxicité potentiellement mortelle n'est survenue.
Akin C et al. 2020 PIONEER: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase 2 Study of Avapritinib in Patients with Indolent or Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled	Evaluation d'avapritinib dans la MS indolente et smoldering	Etude de phase 2	39 patients atteints de MS indolente ou smoldering	Etude thérapeutique de phase 2	Efficacité et la tolérance de l'avapritinib chez les patienst atteints de MS indolente ou smoldering	Réduction à 16 sem du traitement de symptômes cutanés chez 47,4% des patients, des symptômes neuro-cognitifs chez 47,4% des patients et des symptômes gastro-intéstitinales chez 5,2% des patients. Réduction significative de la masse mastocytaire à 16 sem évalué par

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
with Standard Therapy. American Academy of Allergy Asthma and Immunology Annual Meeting 2020 ; https://live-blueprintmedicines.pantheononline.com/wp-content/uploads/2020/03/Blueprint-Medicines-AAAAI-2020-Avapritinib-SM-Presentation.pdf International						des marqueurs objectifs comme le taux de la tryptase sérique, l'infiltrat mastocytaire médullaire et la charge allélique D816V dans le sang. 95 % des patients restent dans l'étude, sans interruption pour cause d'EI Aucun EI de grade ≥ 3 n'est survenu dans la cohorte de 25 mg QD
Van Anrooij B et al 2018 Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis : An open-label phase 2 trial. J Allergy Clin Immunol. 2018 ; 142 : 1006-1008.e7. Pays-Bas	Evaluation de la midostaurine dans la MS indolente	Etude ouverte de phase 2	20 patients ayant une MS indolente	Etude thérapeutique de phase 2	Efficacité et la tolérance de la midostaurine chez les patients atteints de MS indolente	A la semaine 12 il avait 75% des patients avec une réduction des symptômes. A la semaine 24 il avait un taux de 38% de réduction de sévérité des symptômes. Le taux de tryptase sérique avait diminué à la sem 4 de 36,0 à 15.5 µg/L. Les effets aderses les plus communs étaient les nausées (80 %), les maux de tête (50 %) et le diarrhée (35 %) ; tous les effets aderses étaient de grade 1 à 2.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : CEREMAST Toulouse Sites internet : PubMed
Période de recherche	2020 – mai 2022
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Mastocytosis, indolent systemic mastocytosis, cutaneous mastocytosis, mast cell activation syndrome, hereditary alpha tryptasemia and Guidelines Recommendations Epidemiology Mutation Diagnosis Prognosis Vaccination Treatment
Nombre d'études recensées Entre 2001 et 2022 (par mots clés avec doublons inévitables)	Mastocytosis, indolent systemic mastocytosis, cutaneous mastocytosis, mast cell activation syndrome, hereditary alpha tryptasemia and Guidelines 3 Recommendations 12 Epidemiology 3 Mutations 8 Diagnosis 10 Prognosis 19 Vaccination 2 Treatment 24
Nombre d'études retenues	54

La majorité des études ont été retrouvées et analysées dans les différents consensus internationaux et nationaux depuis 2001 par les experts suivant les systèmes de gradation en niveaux de preuve. Les études recensées par mots clés entre 2001 et 2022 comportent des doublons inévitables ce qui ne pose aucun problème particulier dans le cadre de notre travail car elles ont été analysées indépendamment suivant la même méthodologie par chacun des experts.

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Recommandations internationales : articles de consensus

- Recommandations de bonnes pratiques
- Articles en anglais ou en français
- Nous avons utilisé le système de gradation en niveaux de preuve adopté par l'HAS
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

Les mastocytoses dites non-avancées ayant fait l'objet de nombreuses recommandations internationales depuis 2001 pour le diagnostic et la prise en charge, réactualisées en 2008 et 2017, nous avons souhaité sélectionner les articles qui nous semblaient les plus exhaustifs ou les plus pertinents publiés entre 2001 et 2022, concernant les thématiques spécifiques de ce PNDS (la prise en charge des différentes populations et leur spécificité notamment). En matière de recommandations nous avons sélectionné un article de 1997 parce qu'il s'agit d'une recommandation d'un expert de l'histologie cutanée, le Dr Ackerman AB, un article important pour le diagnostic de la mastocytose cutanée.

Pour les études cliniques, nous ne les avons pas détaillées ici, étant déjà prises en compte et explicitées dans les différentes recommandations et consensus des experts internationaux ainsi que dans les consensus des experts français du CEREMAST.

Nous avons détaillé la dernière étude réalisée en France sur l'utilisation de la *Cladribine* dans la mastocytose chez l'adulte. Nous avons également détaillé les deux études réalisées en France sur l'utilisation d'*Omalizumab* chez les patients atteints de pathologie mastocytaire.

Annexe 2. Liste des participants

Ce PNDS a été coordonné par le Dr. Cristina Livideanu, Centre de référence des mastocytoses, CHU de Toulouse, sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Les participants à sa réalisation sont les suivants :

Groupe multidisciplinaire rédactionnel :

- Pr Michel Arock, Biologiste Médical, CRMR Pitié-Salpêtrière Paris ;
- Dr Stéphane Barete, Dermatologue, CRMR Pitié-Salpêtrière Paris ;
- Pr Ghandi Damaj, Hématologue, CCMR Caen ;
- Pr Olivier Hermine, Hématologue, CRMR Necker, Paris ;
- Dr Cristina Livideanu, Dermatologue, CRMR Toulouse ;
- Dr Julien Rossignol, Hématologue, CRMR Necker, Paris.

Groupe de relecture multidisciplinaire

- Pr Karine Briot, Rhumatologue Cochin, Paris ;
- Dr Quentin Cabrera, Hématologue, Réunion ;
- Dr Yannick Degboé, Rhumatologue, Toulouse ;
- Dr Laurent Frenzel, Hématologue Necker, Paris ;
- Pr Caroline Gaudy, Dermatologue Marseille ;
- Dr Clément Gourguechon, Hématologue, Amiens ;
- Pr Laurent Guilleminault, Allergologue, Toulouse ;
- Pr Mohamed Hamidou, Interniste, Nantes ;
- Dr Cyrille Hoarau, Allergologue, Tours ;
- Dr Rose-Marie Javier, Rhumatologue, Strasbourg,
- Pr David Launay, interniste, Lille ;
- Dr Edwige Le Moeul, Interniste, Rennes,
- Dr Claire Mailhol, Allergologue, Toulouse ;
- Pr Carle Paul, Dermatologue, Toulouse ;
- Pr Angèle Soria, Dermato-allergologue, Hôpital Tenon, Paris ;
- Dr Ewa Wierzbicka Hainaut, Dermatologue, Poitiers.

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS : « Mastocytoses non-avancées chez l'adulte ». ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière www.marih.fr

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Des multiples échanges de mails et de conversations téléphoniques ont eu lieu entre janvier 2021 et juin 2021 entre divers membres du groupe rédactionnel (période COVID) ; par la suite des échanges de mails et des échanges téléphoniques avec le comité de relecture ont été réalisées entre juin 2021 et déc 2021 (période COVID). Une visioconférence ou e-meeting a été organisé en Avril 2022 avec la finalisation du document.

Annexe 3. Références bibliographiques

- Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res.* 2001 ; 25 : 543-51.
- Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms Horny HP, Akin C, Metcalfe DD, *et al.* Mastocytosis (mast cell disease). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.*, eds. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press. ; 2008 : 54-63. *Am J Hematol* 2016 ; 91 : 2391-2405 *et* 2008.
- Horny HP, Metcalfe DD, Akin C, *et al.* Mastocytosis. In: Swerdlow SH *et al.*, eds. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research and Cancer (IARC) ; 2017 : 62-69.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2019 ; 94 : 363–377.
- Cohen S S, Skovbo S, Vestergaard H, *et al.* Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014 ; 166 : 521-8.
- Valent P, Akin C, Metcalfe D D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017 ; 129 : 1420-1427.
- Hanneke C. Kluin-Nelemans, Mohamad Jawhar, Andreas Reiter, *et al.* Cytogenetic and molecular aberrations and worse outcome for male patients in systemic mastocytosis. *Theranostics.* 2021 ; 11 : 292-303.
- Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, *et al.* Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *British Journal of Dermatology.* 2015 ; 172 : 642–651.
- Fradet M, Negretto M, Tournier E, *et al.* Frequency of isolated cutaneous involvement in adult mastocytosis: a cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 ; 33 : 1713-1718.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2016 ; 91 : 1146-1159.
- Kim D-K, Bandara G, Cho Y-F, *et al.* Mastocytosis-derived extracellular vesicles deliver miR-23a and miR-30a into pre-osteoblasts and prevent osteoblastogenesis and bone formation. *Nat Com.* 2021 ; doi.org/10.1038/s41467-021-22754-4.
- Barete S, Assous N, De Gennes C, *et al.* Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis.* 2010 ; 69 : 1838-41.

- Degboe Y, Eischen M, Nigon D, *et al.* Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. *Bone*. 2017 ; 105 : 219–225.
- Escribano L, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, *et al.* Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish network on mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 ; 124 : 514–521.
- Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, *et al.* Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone*. 2011; 49 : 880–885.
- Van der Veer E, Arends S, van der Hoek S, *et al.* Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 ; 134 :1413-1421.
- Gulen T, Akin C, Bonadonna P, *et al.* Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. *JACI in practice*. 2021 ; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.011>.
- Bulai Livideanu C, Severino-Freire M, Jendoubi F, *et al.* Image Gallery: The vulva: an atypical localization of mastocytosis in adulthood. *Br J Dermatol*. 2019 ; 181 : e33.
- Mestre-Deharo C and Sayag J. Urticaria and angioedema caused by mastocytosis. *Allerg Immunol (Paris)*. 1993 ; 25 :344-5.
- Hartmann K, Escribano L, Grattan C, *et al.* Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 ; 137: 35-45.
- Valent P, Akin C, Escribano L, *et al.* Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007 ; 37 : 435-53.
- Ackerman A.B. Urticaria pigmentosa. A.B. Ackerman (Ed.), *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis (2nd ed.)*, Williams and Wilkins, Baltimore. 1997 : 877-881.
- Kirsten N, Tournier E, Lepage B, *et al.* Immunohistochemical staining for diagnosis of cutaneous mastocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 ; 31 : e160-e162.
- Fraitag-Spinner S Mastocytoses cutanées. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 ; 134 : 589-592.
- Kristensen T, Vestergaard H, Boe Møller M. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn*. 2011 ; 13 :180-8.

- Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015 ; 29 :1223-32.
- Lanternier F, Cohen-Akenine A, Palmerini F, et al. Phenotypic and Genotypic Characteristics of Mastocytosis According to the Age of Onset. *PLoS ONE*. 3 : e1906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001906>.
- Alkhamees M, Schrourik J, Tournier E, et al. Rôle de la recherche de la mutation KIT cutanée pour le diagnostic de mastocytose. Com CO149. JDP 2021, Paris.
- Fuchs D, Kilbertus A, Kofler K, et al. Scoring the risk of having systemic mastocytosis in adult patients with mastocytosis in the skin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 ; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.022>.
- Severino-Freire M, Damaj GL, Jendoubi F, et al. Isolated bone marrow mastocytosis may be associated with reduced overall survival. *Annals of Hematology and Oncology*. 2021 ; 8 : 1-3.
- Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001 ; 25 : 603-25.
- Bulai Lividenau C, Apoil PA, Lepage B, et al. Cytométrie de flux pour le diagnostic de la mastocytose systémique. Com CO147. JDP 2021, Paris.
- Bodemer C, Olivier Hermine O, Palmérini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol*. 2010 ; 130 : 804-15.
- Rebecca C Robey, Amy Wilcock, Hope Bonin, et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *JACI: In Practice*. 2020 ; 8 : 3549-3556
- Bulai Livideanu C, Apoil AP, Lepage B, et al. Bone marrow tryptase as a possible diagnostic criterion for adult systemic mastocytosis. *Clin Exp Allergy*. 2016 ; 46 : 133-41.
- Carter C M, Metcalfe D D, Matito A, et al. Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: A Work Group Report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 ; 143 :880-893.
- Dewachter P, Mouton-Faivre, Cazala J-B, Carli P, Lortholary O, Hermine O. Mastocytosis and anaesthesia. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009 ; 28 : 61–73.
- Femke Astra Bocca-Tjeertes I and Van de Ven A. J. M. A. Medical algorithm : Peri-operative management of mastocytosis patients. 2021 ; 76 : 3233–3235.

- Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. 2016. *Allergy*. 2016 ; 71 : 869-77.
- Finlay A Y and Khan G K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 ; 19 : 210-6.
- Bulai Livideanu C. Assessment of Burden Disease in Patients With Mast Cell Disorders (MCD&BuDi). https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04615663?V_1=View
- Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One*. 2008 ; 3 : e2266.
- Brad Padilla B, Shields L. A, Taylor F, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM- SAF) in a phase 2 clinical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 ; <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02037-3>.
- Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer; In: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* New York: Columbia University Press. 1949 ; 191-205.
- Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012 ; 157 : 275-80.
- Gulen T, Hagglund H, Sander B, Dahlen B, Nilsson G. The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2014 ; 44 : 1179–87.
- Carter MC, Desai A, Komarow, Bai Y, Clayton, et al. A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 ; 141 : 180–8.e3.
- Selb J, Rijavec M, Erzen R, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy missed using baseline tryptase levels alone. *JACI*. 2021 ; 148 : 621-626.e7.
- Jendoubi F, Shourick J, Negretto M, et al. Cutaneous mastocytosis in adults with a serum tryptase level < 20 ng mL: why we should investigate further. *BJD*. 2021 ; 185 : pp430–465.
- Riffel P, Jawhar M, Gawlik K, et al. Magnetic resonance imaging reveals distinct bone marrow patterns in indolent and advanced systemic mastocytosis, *Ann Hematol*. 2019 ; 98 : 2693-2701.
- Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans C H, et al. Advanced systemic mastocytosis: Management and prognosis. *Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice*. *Haematologica*. 2016 ; 101 : 1133-1143.

- Valent P, Sotlar K, Sperr W R, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol.* 2014 ; 25 : 1691–1700.
- Lemal R, Fouquet G, Terriou L, et al. Omalizumab therapy for mast cell-mediator symptoms in patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 ; 7 : 2387- 2395.
- Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, Negretto M, Paul C, Bulai Livideanu C. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systematic review. 2020 ; 50 : 654-661.
- Espinosa E, Valitutti S, Laroche M, et al. Hydroxychloroquine as a novel therapeutic approach in mast cell activation diseases. *Clinical Immunology.* 2018 ; 194 : 75-79.
- Severino-Freire M. Hydroxychloroquine in Isolated Cutaneous Mastocytosis Patients or Indolent Systemic Mastocytosis With Associated Skin Involvement Patients (HCQMa). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05084872>.
- Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, et al. Interest of interferon-alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathologie biologique.* 2004 ; 52 : 249
- Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol.* 2002 ; 119 : 1090-7.
- Laroche M, Livideanu C, Paul C, Alain Cantagrel. Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis. *Am J Med.* 2011 ; 124 :776-778.
- Kluin-Nelemans C. H, Marja Oldhoff J, Van Doormaal J. J, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood.* 2003 ; 102 : 4270-6.
- 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 : 1009-16.
- Ayalew Tefferi, Jaya Kittur, Faiqa Farrukh, et al. Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol.* 2021 ; doi: 10.1111/bjh.17932.
- Gabillot-Carré M, Lepelletier Y, Humbert M, et al. Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. *Blood.* 2006 ; 108 : 1065-72.
- Zermati Y, De Sepulveda P, Feger F, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 on the kinase activity of wild-type and various mutated c-kit receptors found in mast cell neoplasms. *Oncogene.* 2003 ; 22 : 660–4.

- 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.
- Lortholary O, Chandesris M O, Bulai Livideanu C, et al. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 2017 ; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31403-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31403-9).
- Akin C, Elberink H O, Gotlib J, et al. PIONEER: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase 2 Study of Avapritinib in Patients with Indolent or Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy. *American Academy of Allergy Asthma and Immunology Annual Meeting 2020* ; <https://live-blueprintmedicines.pantheonsite.io/wp-content/uploads/2020/03/Blueprint-Medicines-AAAAI-2020-Avapritinib-SM-Presentation.pdf>.
- Van Anrooij B, Oude Elberink JNG, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 ; 142 : 1006-1008.e7.
- Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H, et al. Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: A nationwide population-based study. *Am J Hematol.* 2016 ; 91 : 1069-1075.
- Bedlow AJ, Gharrie S, Harland CC. The treatment of urticaria pigmentosa with the frequency-doubled Q-switch Nd:YAG laser. *J Cutan Laser Ther.* 2000 ; 2 : 45-7.
- Resh B, Jones E, Glaser DA. The cosmetic treatment of urticaria pigmentosa with Nd:YAG laser at 532 nanometers. *J Cosmet Dermatol.* 2005 ; 4: 78-82.
- Bulai Livideanu C. Evaluation of the Improvement of Pigmented Skin Lesions in Patients With Mastocytosis After Performing 2 Sessions of Pigment Laser : Pilot Study Conducted at a Reference Centre Mastocytoses (LaserMasto). <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/research/list?term=mastocytosis> : NCT04377828.
- Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, et al. Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine.* 2020 ; 87 : 25-29.
- Onnes M. C, Jasper J Van Doormaal J. J, Van Der Veer E, et al. Fracture Risk Reduction by Bisphosphonates in Mastocytosis ? *J Allerg Clin Immunol Pract.* 2020 ; <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.054>.
- Orsolini G, Gavioli I, Tripi G et al. Dénosumab for the Treatment of Mastocytosis-Related Osteoporosis: A Case Series. *Calcif Tissue Int.* 2017 ; 100 : 595-598.

- Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *JCEM*. 106 ; 2021: 264–281.
- Frenzel L. Intérêt du traitement par Dénosumab dans l'ostéoporose associée à une mastocytose systémique. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/research/list?term=mastocytosis> : NCT03401060.
- Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 ; 16 : 5.
- Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018 ; 73 :744-764.
- Gruzelle V, Ramassamy M, Bulai Lidiveanu C, Didier A, Mailhol C, Guilleminault L. Safety of ultra-rush protocols for hymenoptera venom immunotherapy in systemic mastocytosis. *Allergy*. 2018 ; 73 : 2260-2263.
- Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: Expert opinions. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 ; 146 : 300-306.
- Lepelley M, Khouri C, Pralong P, et al. Which opioids in case of mast cell activation disorders? *JACI in Practice*. 2018 : DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.011>.
- Tsourdi E, Zillikens M C, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 ; doi: 10.1210/clinem/dgaa756.
- Ballul T, et al for the CEREMAST network. Nouvelle entité de pathologie mastocytaire : Accumulation mastocytaires médullaire avec retentissement clinique (MMRC). Etude internationale du CEREMAST. 2021 : 4ème Journée de mastocytose Toulousaine.
- Cardona V, Ansotegu J. I, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*. 2020 ; 13:100472.
- Sperr WR, Valent P. Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis. *Expert Rev Hematol*. 2012 ; 5 : 261–74.
- Sperr WR, International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019 ; 6 : e638-e649.
- Lim K-H, Tefferi A, Lasho L. T, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009 ; 113 : 5727-5736.

- Aberer E, Sperr R W, Bretter Klieber A, et al. Clinical Impact of Skin Lesions in Mastocytosis: A Multicenter Study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol.* 2021 ; 141 : 1719-1727.
- Muñoz-González JI, Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. Frequency and prognostic impact of KIT and other genetic variants in indolent systemic mastocytosis. *Blood.* 2019 ; 134 : 456-468.
- Brockow K, Scott M L, Worobeck S A, et al. Regression of Urticaria Pigmentosa in Adult Patients with Systemic Mastocytosis. *JAMA Dermatology.* 2002 : 138 : 785-790.
- Barete S. A useful add-on international prognostic score for mastocytosis? *Lancet Haematol.* 2019 ; 6 : e604-e605. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30212-1.
- Bulai Livideanu C, Severino Freire M, Negretto M, Jendoubi F, Paul C. Actualité des mastocytoses. Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie. 2020 ; <https://www.realitesdermatologiques.com/2020/04/actualites-des-mastocytoses/>.
- Jennings V. S, Slee M. V, Finnerty C. C, Hempstead B. J, Bowman S. A. Symptoms of mast cell activation. The patient perspective. 2021 ; <https://doi.org/10.1016/J.anai.2021.07>.
- M. Hamilton. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1960 ; 23 : 56-62.
- Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 ; 157 : 215-25.
- Nedoszytko B, Arock M, Lyons J. J, et al. Clinical Impact of Inherited and Acquired Genetic Variants in Mastocytosis. *Int J Mol Sci.* 2021 ; 22 : 411.
- Nardi G, Lhiaubet-Vallet V, Miranda M. A. Photosensitization by imatinib. A photochemical and photobiological study of the drug and its substructures. *Chem Res Toxicol.* 2014 ; 27 : 1990-5.
- Chandesris M-O, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016 ; 374 : 2605-2607.
- Cura M, Salomon G, Cristina Bulai Livideanu C, et al. Midostaurin-induced lichenoid photoallergic reaction in a patient with systemic mastocytosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022 ; doi: 10.1111/phpp.12778.