



Physiopathologie et anomalies moléculaires des mastocytoses

Pathophysiology and molecular defects in mastocytosis

La plupart des patients atteints de mastocytose présentent des mutations activatrices de *KIT* dans leurs mastocytes anormaux. Néanmoins, si ces mutations sont les seules retrouvées dans les formes cutanées ou systémiques indolentes, les formes systémiques avancées présentent des mutations additionnelles dans d'autres oncogènes que *KIT*, qui en conditionnent l'agressivité et le pronostic.

Most mastocytosis patients harbor KIT activating mutations in their abnormal mast cells. Nevertheless, if these mutations are the only ones found in pure cutaneous diseases or in indolent systemic forms, advanced systemic diseases present additional mutations in oncogenes other than in KIT, which govern the aggressiveness of the disease and its prognosis.

Introduction-Généralités

L'OMS définit trois catégories de mastocytoses : les mastocytoses cutanée pures (CM), formes les plus fréquentes et généralement pédiatriques, les mastocytoses systémiques (SM), plutôt observées chez l'adulte, et le très rare sarcome à mastocytes (MCS)⁽¹⁾. Les formes systémiques se caractérisent par une infiltration des organes internes par des mastocytes (MCs) néoplasiques, en particulier la moelle osseuse, avec ou sans atteinte cutanée⁽²⁾. Des critères ont été établis par l'OMS pour diagnostiquer les SM, décrits ailleurs dans cet ouvrage. Une fois le diagnostic de SM posé, on classe la maladie en 5 variétés, en fonction de la présence ou l'absence de critères dits «B» (infiltration

importante par les MCs), et/ou dits «C» (dommage fonctionnel d'un ou plusieurs organes)⁽¹⁾. En absence de critères B et C et d'une autre hémopathie associée, on parle d'une SM indolente (ISM), où l'espérance de vie est presque normale⁽¹⁾. En présence d'au moins 2 critères B, sans critère C, il s'agit d'une SM lentement progressive (ou SSM)⁽¹⁾. Avec au moins un critère C, on parle de SM agressive (ASM ; < 20% de MCs anormaux au myélogramme) ou de leucémie à mastocytes (MCL ; > 20% de MCs anormaux au myélogramme)⁽³⁾. Enfin, une SM-AHN (AHN : «*associated hematologic neoplasm*») est diagnostiquée si une autre hémopathie est associée à une des variétés de SM⁽³⁾. ASM, MCL et SM-AHN sont des formes avancées de SM avec un mauvais pronostic⁽⁴⁾.

Auteur



Michel AROCK
Biologiste Médical,
Hématologue.

Expertise :
Physiopathologie et thérapies ciblées des mastocytoses. Membre du CEREMAST (Centre National de Référence des Mastocytoses). Président de l'ECNM (*European Competence Network on Mastocytosis*).

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

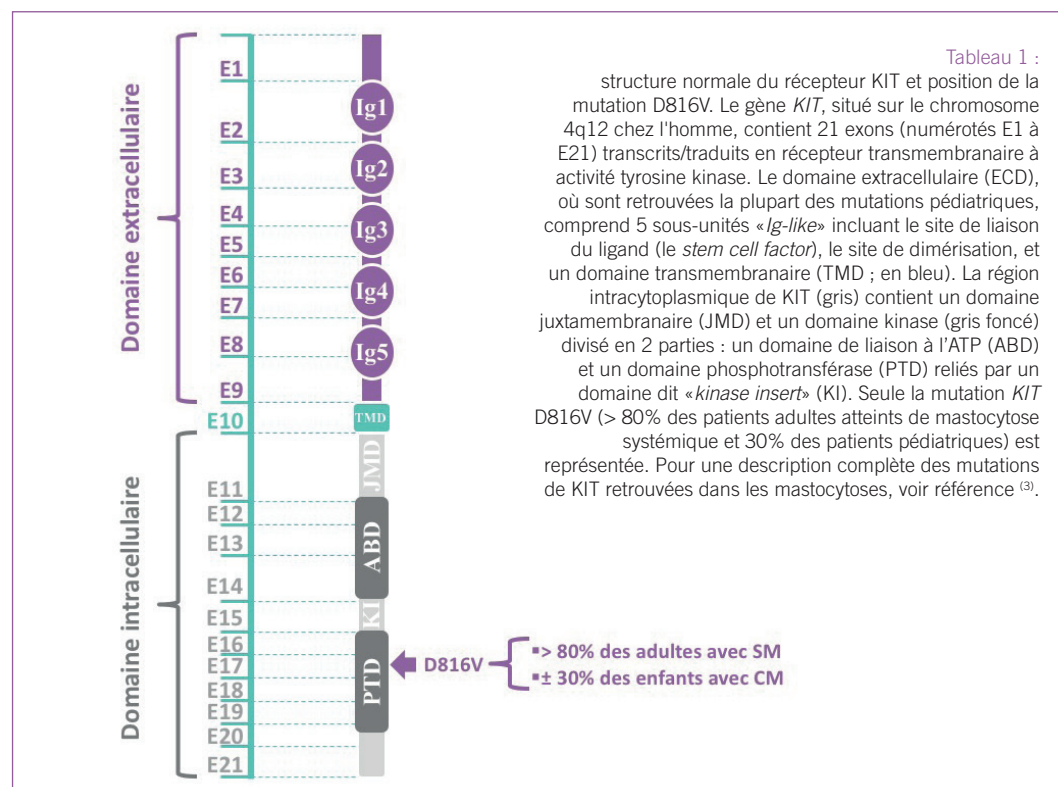
Correspondance :
Laboratoire d'Hématologie,
Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière,
47-83, Boulevard de
l'Hôpital, 75651 Paris
CEDEX 13, France.
michel.arock@aphp.fr

MOTS CLÉS

MASTOCYTE,
MASTOCYTOSES, *KIT*
MUTÉ, MUTATIONS
ADDITIONNELLES,
PRONOSTIC.

KEY WORDS

MAST CELLS,
MASTOCYTOSIS, MUTANT
KIT, ADDITIONAL
MUTATIONS, PROGNOSIS.



Rôle des mutations activatrices de *KIT*

La physiopathologie des mastocytoses est dominée par la présence, dans les MCs néoplasiques, de mutations du gène *KIT*, qui code pour le récepteur à activité tyrosine kinase *KIT/CD117*, indispensable à la survie de ces cellules⁽⁵⁾. Diverses mutations de *KIT* ont été décrites chez les adultes atteints de SM et chez les enfants atteints de CM⁽⁶⁾. Dans les SM, ce sont surtout des mutations de l'exon 17 codant pour le domaine phosphotransférase (**figure 1**), habituellement D816V (> 80% des patients)⁽⁷⁾. Des mutations moins fréquentes affectent les exons 2, 8 et 9 codant le domaine extracellulaire (ECD) ou les exons 13 et 14 codant le domaine liant l'ATP (revues dans⁽⁵⁾). Chez certains patients avec SM, ces mutations sont également retrouvées dans d'autres lignées hématopoïétiques, induisant un risque accru de progression⁽⁴⁾. A l'inverse, chez les enfants, si l'on trouve une mutation de *KIT* dans 75% des biopsies cutanées, seuls 30% des patients sont *KIT* D816V+, les autres mutations affectant l'ECD (codons 8 et 9) (**figure 1**)⁽⁶⁾. Enfin, dans les rares cas de SM familiales, la plupart des patients ont un *KIT* normal, ou des mutations plus rares de *KIT*⁽⁵⁾. Toutes ces mutations induisent l'activation constitutive de *KIT* et affectent sa signalisation⁽⁷⁾. En particulier, les voies de signalisation PI3Kinase/AKT et JAK/STAT5 sont activées en aval de *KIT* D816V, et leur inhibition spécifique interfère avec la survie des MCs néoplasiques⁽⁸⁾. D'autres molécules ou voies de signalisation sont aussi des acteurs potentiels

de l'oncogenèse liée à *KIT* D816V, comme FES, la voie ERK ou le complexe mTOR⁽³⁾. Enfin, LYN et BTK sont activées dans les MCs néoplasiques *KIT* D816V+, mais de façon *KIT*-indépendante⁽⁹⁾.

Impact des mutations dans d'autres pro-oncogènes

Dans les SM indolentes, *KIT* D816V est l'unique anomalie génétique retrouvée, expliquant peut-être la faible incidence de progression. En revanche plusieurs études ont rapporté dans les SM avancées, en particulier dans les SM-AHN, la présence de mutations somatiques additionnelles d'oncogènes myéloïdes (revue dans⁽⁵⁾). Les gènes les plus fréquemment affectés sont *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2*, *N/KRAS* et *CBL*, mais d'autres gènes le sont plus rarement⁽⁴⁾. Ces anomalies additionnelles, souvent cumulées chez le même patient, contribuent à l'agressivité de la maladie et impactent négativement le pronostic, en particulier celles de *SRSF2*, *ASXL1* et *RUNX1* (S/A/R)⁽¹⁰⁾.

Conclusion

Si la physiopathologie des mastocytoses cutanées pures et des ISM est dominée par la présence de mutations activatrices de *KIT*, celle des formes plus avancées est caractérisée par la présence d'altérations génétiques additionnelles acquises, parfois multiples, et jouant un rôle négatif dans l'évolution de la maladie.

Ce qu'il faut retenir

- la physiopathologie des mastocytoses est liée à des mutations activatrices de *KIT*.
- La mutation la plus fréquente chez l'adulte est *KIT* D816V.
- Les mutations les plus fréquentes en pédiatrie sont situées dans le domaine extracellulaire de *KIT*.
- Les formes systémiques avancées présentent des altérations génétiques additionnelles, souvent multiples, impactant négativement le pronostic.

Références

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-27.
2. Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:487-514.
3. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res*. 2017;77(6):1261-70.
4. Ustun C, Arock M, Kluijn-Nelemans HC, et al. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica*. 2016;101(10):1133-43.
5. Bibi S, Langenfeld F, Jeanningros S, et al. Molecular defects in mastocytosis: *KIT* and beyond *KIT*. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):239-62.
6. Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-*KIT* mutations. *J Invest Dermatol*. 2010;130(3):804-15.
7. 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(6):1223-32.
8. Bibi S, Arslanhan MD, Langenfeld F, et al. Co-operating *STAT5* and *AKT* signaling pathways in chronic myeloid leukemia and mastocytosis: possible new targets of therapy. *Haematologica*. 2014;99(3):417-29.
9. Gleixner KV, Mayerhofer M, Cerny-Reiterer S, et al. *KIT*-D816V-independent oncogenic signaling in neoplastic cells in systemic mastocytosis: role of *Lyn* and *Btk* activation and disruption by dasatinib and bosutinib. *Blood*. 2011;118(7):1885-98.
10. Jawhar M, Schwaab J, Schnitterer S, et al. Additional mutations in *SRSF2*, *ASXL1* and/or *RUNX1* identify a high-risk group of patients with *KIT* D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016;30(1):136-43.



10-10-2018 : Journée annuelle du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles
 12-10-2018 : 5^{ème} Journée régionale interactive maladies rares immuno-hématologiques "Occitanie", Toulouse-Montpellier
 19-10-2018 : 11^{ème} Réunion annuelle du centre de référence des microangiopathies thrombotiques CNR MAT