

■ Revues générales

Actualités dans la mastocytose de l'adulte

RÉSUMÉ : La mastocytose de l'adulte est une maladie rare, très hétérogène et encore orpheline de traitement pour la plupart des formes de la pathologie.

Beaucoup d'actualités ont été publiées ces dernières années sur la classification de la mastocytose, les critères diagnostiques de la mastocytose systémique, la suspicion de la mastocytose systémique chez un patient avec des lésions cutanées mais aussi chez un patient sans infiltration cutanée par des mastocytes pathologiques et sur sa prise en charge.

Dans cet article nous allons toutes les aborder.



**C. BULAI-LIVIDEANU, I. DREYFUS,
M. SEVERINO-FREIRE**

CEREMAST Toulouse, Service de Dermatologie,
CHU de TOULOUSE.

La mastocytose de l'adulte est une pathologie très hétérogène, à la fois du point de vue clinique, pronostique, de biologie moléculaire et de prise en charge.

Du point de vue clinique, on identifie parmi les mastocytoses dites non avancées les mastocytoses cutanées isolées [1], les mastocytoses avec un ou deux critères systémiques de clonalité [2], les mastocytoses systémiques (MS) avec atteinte cutanée associée et les MS sans atteinte cutanée associée, appelées aussi les MS uniquement médullaire [3].

Concernant la mastocytose cutanée (MC) isolée chez l'adulte, elle ne représente que 15 % des mastocytoses avec atteinte cutanée chez l'adulte [1]. Il a été suggéré que la mutation *KIT* cutanée pourrait être un facteur de risque de MS chez ces patients [1]. Plus récemment, il a été montré que, pour le diagnostic de MS, la sensibilité de la mutation *KIT* cutanée est de 95 % (IC95 % : 89,4 ; 98,1), la spécificité de 60 % (IC95 % : 36,1 ; 80,1) avec une valeur prédictive positive de 93,4 % (IC95 % : 87,5 ; 97,1) et une valeur prédictive négative de 66,7 % (IC95 % : 40,9 ; 86,7). De plus,

la détection de la mutation *KIT* cutanée permet la confirmation de la MC dans 43 % des cas, malgré la négativité du critère immuno-histochimique. Un article de 2021 vient de publier un score d'évaluation du risque de MS chez un patient avec une MC confirmée (score ECNM) (**tableau I**) [4]. Nous avons évalué les caractéristiques diagnostiques de ce score sur notre cohorte (**tableau II**) mais également modifié ce score en ajoutant deux points pour la présence de la mutation *KIT* cutanée (**tableau III**), tout en évaluant les caractéristiques diagnostiques de ce nouveau score (score ECNM modifié) sur notre cohorte. En fait, nous pouvons améliorer à l'aide de ce score la valeur prédictive négative pour le groupe faible (< à 1) de 50 % (IC95 % : 35,2 % - 64,8 %) à 85 % (IC95 % : 62,1 % - 96,8 %). La valeur prédictive positive est de 100 % pour les deux scores.

Concernant la mastocytose avec un ou deux critères de clonalité la fréquence est de 17 % parmi les patients avec atteintes cutanées et 24 % parmi les patients sans infiltrat mastocytaire cutanée pathologique (données en cours de publication). La présence d'ostéoporose chez ces derniers patients est très faible contrairement

Revue générale

Item	Score
Tryptase (ng/mL)	
< 10	-1
≥ 10 < 15	0
≥ 15 < 20	1
≥ 20	3
Ostéoporose ou douleurs ostéoarticulaires	1
Symptômes CV ou constitutionnels	1
Un score de -1 ou 0 : le risque de MS est minime (≤ 25 %)	
Un score de 1 ou 2 : le risque de MS est moyen (40-70 %)	
Un score de 3, 4 ou 5 : le risque de MS est haut (≥ 86 %)	

Tableau I : Score ECNM d'évaluation du risque d'avoir une MS chez un patient ayant une mastocytose cutanée.

Seuil (≥)	Spécificité	Sensibilité
-1	38,5 % IC95 % (57,7 % - 76,9 %)	87,7 % IC95 % (92,5 % - 96,6 %)
0	38,5 % IC95 % (57,7 % - 76,9 %)	87,7 % IC95 % (92,5 % - 96,6 %)
1	80,8 % IC95 % (92,3 % - 100 %)	77,4 % IC95 % (83,6 % - 89 %)
2	88,5 % IC95 % (96,2 % - 100 %)	71,9 % IC95 % (78,8 % - 84,9 %)
3	100 % IC95 % (100 % - 100 %)	65,8 % IC95 % (7,6 % - 79,5 %)
4	100 % IC95 % (100 % - 100 %)	37,7 % IC95 % (45,9 % - 54,1 %)
5	100 % IC95 % (100 % - 100 %)	8,2 % IC95 % (13,7 % - 19,2 %)
VPN pour le groupe faible risque (score < 1) : 50 % [IC95 % (35,2 % ; 64,8 %)] et la spécificité 38,5 % [IC95 % (57,7 % ; 76,9 %)]		
VPP pour le groupe haut risque (score > 2) : 100 % [IC95 % (97 % ; 100 %)] et la sensibilité entre 65,8 % [IC95 % (7,6 % ; 79,5 %)]		

Tableau II : Valeurs diagnostiques du score ECNM dans notre cohorte.

Seuil (≥)	Spécificité	Sensibilité
-1	23,1 % IC95 % (42,3 % - 61,5 %)	97,9 % IC95 % (99,3 % - 100 %)
0	23,1 % IC95 % (42,3 % - 61,5 %)	97,9 % IC95 % (99,3 % - 100 %)
1	46,2 % IC95 % (65,4 % - 84,6 %)	95,2 % IC95 % (97,9 % - 100 %)
2	69,2 % IC95 % (84,6 % - 96,2 %)	84,9 % IC95 % (89,7 % - 94,5 %)
3	100 % IC95 % [100 % - 100 %]	74 % IC95 % [80,8 % - 87 %]
4	100 % IC95 % [100 % - 100 %]	70,5 % IC95 % [77,4 % - 83,6 %]
5	100 % IC95 % [100 % - 100 %]	62,3 % IC95 % [69,9 % - 77,4 %]
VPN pour le groupe faible risque (score < 1) : 85 % [IC95 % (62,1 % ; 96,8 %)] et la spécificité 23,1 % [IC95 % (42,3 % ; 61,5 %)].		
VPP pour le groupe haut risque (score > 2) : 100 % [IC95 % (97,5 % ; 100 %)] et la sensibilité à 74 % [IC95 % (80,8 % ; 87 %)].		

Tableau III : Valeurs diagnostiques si score ECNM modifié dans notre cohorte.

à la MS (données en cours de publication). Cependant, le renouvellement du bilan à la recherche de la MS (trois patients) confirme sa présence chez tous les patients identifiés dans ce cas de figure. Il faut préciser que le terme de mastocytose, avec un ou deux critères de clonalité et sans lésions cutanées, est connu comme l'accumulation mastocytaire médullaire de signification clinique avec symptômes d'activation mastocytaire ou du syndrome d'activation mastocytaire clonale.

Concernant la MS uniquement médullaire, sa fréquence est de 17 % parmi les cas de MS confirmée [3]. Il y a, plus fréquemment chez cette dernière population, des symptômes d'activation mastocytaire de type urticaire chronique spontanée et d'angioedème mais également plus de chocs anaphylactiques idiopathiques ou allergiques au venin des hyménoptères. Pour les patients présentant une anaphylaxie – selon la nouvelle définition – il y a trois scores décrits dans la littérature récente : le score REMA (*tableau IV*) [5], le score REMA modifié (*tableau V*) [6] et le score NICAS (*tableau VI*) [7]. Tous les scores s'intéressent aux patients ayant au moins une anaphylaxie non allergique et le dernier score demandait en plus la présence de trois anaphylaxies non allergiques minimum sur une année. La bonne valeur prédictive positive de ce dernier score à 100 % (IC95 % : 54,1 ; 100) est sans doute expliquée par la bonne spécificité et valeur prédictive positive de la mutation *KIT* sanguine (100 % pour les deux paramètres). Nous savons aujourd'hui que cette recherche doit se faire soit par ASO-qPCR soit par dd-PCR. Les deux techniques ont une sensibilité similaire et bien supérieure à d'autres techniques de PCR ou de NGS pour la recherche de la mutation D816V [8]. Cependant, il faut préciser que ni l'ASO-qPCR, ni le dd-qPCR ne sont capables d'identifier d'autres mutations *KIT*, comme décrites plus haut. Dans ces derniers cas de figure, il faut faire appel à des techniques de NGS ou à l'analyse de la séquence codante entière du gène *KIT* à partir de

Item		Score
Sexe	Masculin	+1
	Féminin	-1
Taux de tryptase	<15	-1
	15-25	0
	> 25	+2
Symptômes cutanés	Présents	-2
	Absents	+1
Présyncope/Syncope	Présents	+3
	Absents	0
Score ≥ 2 : risque de pathologie mastocytaire clonale Sensibilité de 92 % [IC95 %, (85 % ; 100 %)] et VPP de 89 % [IC95 %, (80 % ; 97 %)] Spécificité de 81 % [IC95 %, (68 % ; 95 %)] et VPN de 87 % [IC95 %, (75 % ; 99 %)]		

Tableau IV : Score REMA de risque de MS chez un patient ayant au moins une anaphylaxie.

Item		Score
Sexe	Masculin	+1
	Féminin	-1
Taux de tryptase sérique	< 11,4 ng/mL	-1
	11,4 ng/mL-20 ng/mL	0
	>20 ng/mL	+2
Symptômes cutanés	Présents	-2
	Absents	+1
Présyncope/syncope	Présent	+3
	Absent	0
Si score ≥ 2 : risque important d'avoir une pathologie mastocytaire clonale Sensibilité 93 % [IC95 % (66,1 % ; 98,8 %)] et VPP à 93 % [IC95 % (66,1 % ; 98,8 %)], Spécificité 94 % [IC95 % (69,7 % ; 99 %)] et VPN à 94 % [IC95 % (69,7 % ; 99 %)]		

Tableau V : Score REMA_modifié chez un patient ayant au moins une anaphylaxie non-allergique.

Item		Score
Sexe	Masculin	+1
	Féminin	-1
Tryptase sérique	< 11,4 ng/mL	-1
	$\geq 11,4$ ng/mL	+1
Symptômes	Urticaire	+1
	Flush	-1
	Absence d'angioœdème	+1
	Syncope	+3
Allèle KIT D816V	Positive	+3
	Négative	-1
Si score ≥ 2 : risque important d'avoir une pathologie mastocytaire clonale Sensibilité à 75 % [IC95 % (34,9 % ; 96,8 %)] et VPP à 100 [IC95 % (54,1 % ; 100 %)] Spécificité à 100 % [IC95 % (92,6 % ; 100 %)] et VPN à 96 [IC95 % (86,3 % ; 99,5 %)]		

Tableau VI : Score NICAS de MS chez un patient ayant au moins trois crises anaphylaxie/an, sans allergie identifiée.

l'ARN extrait de la moelle osseuse, par technique de séquençage.

Concernant l'atteinte osseuse de la mastocytose uniquement médullaire, il n'y a pas de différence par rapport à la mastocytose systémique associée à une atteinte cutanée. Il faut noter que tous ces aspects sont abordés dans le premier PNDs dédié à la mastocytose non avancée chez l'adulte, qui a été publié sur internet le 27 juillet 2022.

Par ailleurs, les seules modifications dans la nouvelle classification WHO de 2022 de la mastocytose est la séparation de cette forme de MS de la MS indolente, où elle était incluse auparavant. Dans le cadre de la mastocytose cutanée, spécifier qu'il y a parfois un mastocytome isolé et parfois des mastocytomes multiples. Le **tableau VII** montre cette dernière classification de la mastocytose.

Du point de vue de la biologie moléculaire, 90 % des mastocytoses chez l'adulte sont porteuses de la mutation *KIT*D816V mais seuls 5 % des cas restent encore WT [9]. Cependant, d'autres mutations du *KIT* ont été décrites dans moins de 5 % des cas de MS comme le V560G, D815K, D816Y, insV1815-816, D816F, D816H, et D820G [10].

Concernant les critères diagnostiques de MS, l'expression du CD30 par les mastocytes médullaires a été ajoutée comme critère diagnostique de MS et le critère génétique a été un peu modifié, remplaçant le terme de "mutation D816V de *KIT*" par le terme "mutation ponctuelle activatrice de *KIT*" (**tableau VIII**).

La tryptase médullaire a été décrite comme un très bon critère diagnostique de MS [11, 12] et confirmée récemment dans une étude prospective multicentrique comme une valeur > 27 µg/L. Elle a de bonnes caractéristiques diagnostiques pour les patients avec atteinte cutanée associée comme pour le groupe sans lésions cutanées associées (aire sous la courbe de 0,919 [IC95 % : 0,863 ; 0,974])

Revue générale

Mastocytose systémique non avancée	
Mastocytose cutanée (MC)	
Mastocytose cutanée maculopapuleuse	
Monomorphe	
Polymorphe	
Mastocytose cutanée diffuse	
Mastocytome cutané	
Mastocytome isolé	
Mastocytome multilocalisé	
Mastocytose systémique (MS)	
Mastocytose systémique uniquement médullaire	
Mastocytose systémique indolente (MSI)	
Mastocytose systémique bordeline	
Mastocytose systémique avancée	
Mastocytose systémique agressive (MSA)	
MS associée à une néoplasie hématologique	
Leucémie à mastocyte (LMC)	
Mastocytome extracutanée	

Tableau VII : Classification de la mastocytose 2022 adaptée.

Critère diagnostique	Anomalie biologique
Critère majeur	Présence d'infiltrats denses multifocaux d'au moins 15 mastocytes agrégés dans une biopsie de moelle osseuse et/ou dans d'autres tissus extra-cutanés
Critères mineurs	1. Sur frottis médullaire ou BOM plus de 25 % des mastocytes de l'infiltrat sont fusiformes ou de morphologie atypique, avec un noyau bi- ou multi-lobé
	2. Expression anormale de CD2, de CD25 et/ou de CD30 par les mastocytes de la moelle osseuse ou d'autres organes extra-cutanés
	3. Présence d'une mutation ponctuelle activatrice du gène <i>KIT</i>
	4. Taux de tryptase sérique > 20 ng/mL (non applicable si autre hémopathie myéloïde associée) et à moduler si présence d'une alpha-tryptasémie héréditaire)

Tableau VIII : Critères diagnostiques de MS selon l'OMS 2022.

et respectivement de 0,940 (IC95 % : 0,848 ; 1). Ce dernier critère diagnostique a une meilleure sensibilité que le critère majeur qui est de 83 % [13] ou du taux de la tryptase sérique > 20 µg/L, qui est un critère diagnostique mineur de mastocytose systémique.

Il est intéressant de discuter de ce critère mineur de MS qui n'a ni une bonne sensibilité (25 % des cas de MS avec des lésions cutanées ont un taux de tryptase

sérique < 20 µg/L [14]) ni une bonne spécificité, surtout depuis la description d'une nouvelle entité en 2020 dans les pathologies mastocytaire, l'alpha-hyper-tryptasémie. La fréquence de cette dernière entité est de 5,6 % [15] dans la population saine, sans maladie sous-jacente, mais de 17 % chez les patients atteints de MS [16].

Concernant le pronostic de la mastocytose, des avancées sont notées ces dernières

années. Les données du CRMIR suggèrent qu'une mastocytose cutanée isolée n'évolue généralement pas vers une MS (suivi moyen 10 ans, données non publiées).

Le pronostic vital des patients atteints de MCI est meilleur que celui des patients atteints de MSI [17].

Les mastocytoses avec un ou deux critères de clonalité, auront probablement une évolution similaire à la MSI, mais les études à venir permettront de le confirmer.

La forme systémique indolente évolue exceptionnellement vers une forme agressive. En effet, les dernières données de cohorte européenne montrent que 2,5 % des formes systémiques indolentes évoluent vers des formes avancées [18]. Il est possible que cette valeur soit surestimée car les formes avancées sont très probablement plus fréquemment reportées dans la base européenne que les formes indolentes. Par ailleurs, une autre étude a montré que les MSI avaient une espérance de vie comparable à celle de la population américaine appariée sur l'âge et le sexe [19].

Le score récent IPSM (*International prognostic scoring system for mastocytosis*), construit à partir de données cliniques et biologiques d'un registre européen de 1681 patients, comporte une partie pour les formes indolentes et une autre pour les formes avancées [20]. Dans les formes indolentes, les éléments de mauvais pronostic de survie sont l'âge supérieur ou égal à 60 ans et une élévation des phosphatases alcalines à un taux supérieur ou égal à 100 UI/L [21].

De plus, une étude récente a montré que sur le plan moléculaire, la présence d'une mutation ASXL-1, de RUNX1 ou DNMT3A avec une fréquence allélique ≥ 30 % était associée à une diminution de la survie globale des patients avec MS indolente [21]. Néanmoins, la recherche de ces mutations n'est pas effectuée de façon systématique dans les MSI, sauf si anomalies hématologiques associées.

Revue générale

Les patients atteints de MS uniquement médullaire ont la même évolution qu'une MSI.

Les patients atteints de MS type *smoldering* ou *bordeline* ont une atteinte fréquente de leur qualité de vie et un pronostic vital peu modifié [22].

Concernant la prise en charge des patients atteints de MS avancée, deux traitements sont disponibles en France : – la **midostaurine** qui a l'AMM européenne depuis septembre 2017 et est disponible en France à la prescription depuis novembre 2020 ; – l'**avapritinib** qui a l'AMM européenne depuis mars 2022 et qui est disponible en France *via* l'accès précoce post-AMM depuis sept 2022.

Pour les MS avancées et sans mutation *KIT* D816V identifiée, l'utilisation de l'imatinib pourrait être proposée ; ce traitement était approuvé par FDA en 2006.

Deux autres thérapies, qui sont des inhibiteurs de tyrosine kinase spécifique de la mutation D816V, sont en cours de développement dans cette même indication, le bezucastinib et l'elenestinib.

Concernant la prise en charge des patients atteints de MS indolente, aucune thérapie n'a encore l'AMM.

Cependant, trois inhibiteurs de tyrosine kinase sont à l'étude en France : le masitinib, l'avapritinib et l'elenestinib. Le bezucastinib sera bientôt à l'étude, également pour la MS indolente.

Il sera intéressant d'identifier laquelle de ces quatre thérapies améliorera au mieux la densité osseuse et diminuera le risque de fracture parmi les patients ayant une MS, en attendant l'utilisation d'interféron alpha et de pamidronate IV ou peut être de denosumab (nous sommes en attente des résultats du PHRC concernant l'utilisation de denosumab en sous-cutané pour cette catégorie de patients atteints de MS).

POINTS FORTS

- Le CD30 exprimé par les mastocytes d'organe extra-cutané a été ajouté comme critère diagnostique mineur de MS.
- La MS uniquement médullaire vient d'être séparée de la MS indolente comme entité à part.
- Le score ECNM modifié est meilleur que le score ECNM pour identifier les patients avec risque de MS devant un patient avec lésions cutanées de mastocytose.
- Le score REMA modifié et le score NICAS, semble être les meilleurs scores pour identifier les patients avec risque de MS devant un patient avec anaphylaxie sans allergie identifiée.
- Quatre ITKs sont en développement dans la mastocytose systémique indolente qui bientôt ne sera plus une maladie orpheline.

Un autre aspect, sur lequel les inhibiteurs de tyrosine kinase à l'étude devraient nous répondre, concerne la thérapie qui sera capable de contrôler les anaphylaxies sévères présentes chez 20-56 % des patients atteints de MS [3, 23]. En attendant ces résultats, nous pouvons utiliser l'omalizumab, un traitement montrant un bon contrôle de l'anaphylaxie sévère idiopathique ou allergique aux hyménoptères [24, 25]. L'omalizumab est également une thérapie qui permet l'amélioration de la désensibilisation au venin d'hyménoptères dans les rares cas avec mauvaise tolérance [24, 26].

Il y a un autre aspect de la mastocytose auquel ces quatre thérapies devraient répondre : le cas des patients allergiques aux hyménoptères qui nécessitent aujourd'hui une désensibilisation à vie [27], bien que la désensibilisation dans la population générale ne soit que de 5 ans [27]. Y en a-t-il une parmi ces quatre nouvelles thérapies qui permettra de diminuer la durée de désensibilisation au venin des hyménoptères chez les patients atteints de mastocytose ?

Évidemment, l'autre indication que ces thérapies en cours de développement dans la MS indolente devraient donner

est le nom de la thérapie qui permettra de faire disparaître la mutation *KIT* D816V, qui pourrait être la signature de la guérison de la MS ? Ce qui peut sembler un rêve aujourd'hui deviendra peut-être une réalité d'ici 5 à 10 ans.

Il ne faut pas oublier qu'aujourd'hui ces thérapies se développent pour la MS avec des handicaps plus ou moins importants selon la molécule. Il reste donc des patients atteints de MS, d'autres avec mastocytose et un ou deux critères de clonalité avec peu d'handicap. Certains patients avec une MC isolée, avec ou sans handicap important, ne pourraient être traités par aucun de ces quatre inhibiteurs de tyrosine kinase. Dans ce cas, le développement d'une autre thérapie comme l'hydroxychloroquine OU un programme d'éducation thérapeutique comme PAPAM, actuellement à l'étude sur le centre de Toulouse, pourraient être d'autres alternatives à la prise en charge de ces patients. À noter également que, grâce à l'aide financière apportée par la filière MARIH, ce programme pourrait bientôt être mis en ligne.

En conclusion, bien qu'il s'agisse d'une pathologie rare, des avancées notables sont identifiées en 2022 pour la prise en charge de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. PNDS Mastocytoses systémique non-avancée chez l'adulte : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3353127/fr/mastocytoses-non-avancees-chez-l-adulte.
3. 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.
4. FUCHS D, KILBERTUS A, KOFLER K *et al.* Scoring the risk of having systemic mastocytosis in adult patients with mastocytosis in the skin. *J Allergy and Clin Immunol Pract*, 2021;9:1705-1712.
5. ALVAREZ-TWOSE I, GONZALEZ-DE-OLANO D, SANCHEZ-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;157:275-280.
6. GÜLEN T, HÄGGLUND H, SANDER B *et al.* The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:1179-1187.
7. CARTER MC, DESAI A, KOMAROW *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.
8. GREINER G, GURBISZ M, RATZINGER F *et al.* Digital PCR: a sensitive and precise method for *KIT* D816V quantification in mastocytosis. *Clin Chem*, 2018;64:547-555.
9. AROCK M, HOERMANN G, SOTLAR K *et al.* Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: Status 2022. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:1855-1865.
10. PARDANANI A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*, 2021;96:508-525.
11. PROELSS J, WENZEL J, KU Y *et al.* Tryptase detection in bone-marrow blood: a new diagnostic tool in systemic mastocytosis. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:453-457.
12. BULAI LIVIDEANU C, APOIL PA, LEPAGE B *et al.* Bone marrow tryptase as a possible diagnostic criterion for adult systemic Mastocytosis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015;46:133-141.
13. BUTTERFIELD JL, LY CY. Bone marrow biopsies for the diagnosis of systemic mastocytosis is one biopsy sufficient? *Am J Clin Pathol*, 2004;121:264-267.
14. 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;185:430-465.
15. LYONS JJ, CHOVANEC J, O'CONNELL MP *et al.* Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:622-632.
16. NEDOSZYTKO B, AROCK M, LYONS JJ *et al.* Clinical Impact of Inherited and Acquired Genetic Variants in Mastocytosis. *Int J Mol Sci*, 2021;22:411.
17. SPERR WR, VALENT P. Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis. *Expert Rev Hematol*, 2012;5:261-274.
18. SPERR WR. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*, 2019;6:e638-e649.
19. LIM K-H, TEFFERI A, LASHO LT *et al.* Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*, 2009;113:5727-5736.
20. ABERER E, SPERR R W, BRETTNER K LIEBER 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.
21. 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;113:456-468.
22. BARETE S. A useful add-on international prognostic score for mastocytosis? *Lancet Haematol*, 2019;6:e604-e605.
23. GÜLEN T, HÄGGLUND B, DAHLEN G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*, 2016;279:211-228.
24. JENDOUBI F, GAUDENZIO N, GALLINI A *et al.* Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*, 2020;50:654-661.
25. 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.
26. GRUZELLE V, RAMASSAMY M, BULAI LIVIDEANU C *et al.* Safety of ultra-rush protocols for hymenoptera venom immunotherapy in systemic mastocytosis. *Allergy*, 2018;73:2260-2263.
27. STURM GJ, VARGA EM, ROBERTS G *et al.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 2018;73:744-764.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.