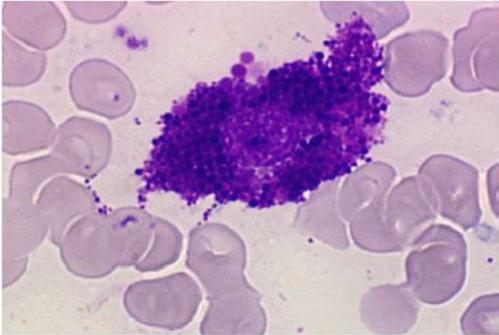


2ème Journée de rencontre patients – soignants autour de la Mastocytose
Samedi 11 septembre 2021



Patologie mastocytaire en 2021

Dr Cristina Bulai Livideanu



Liens d'intérêts 2021

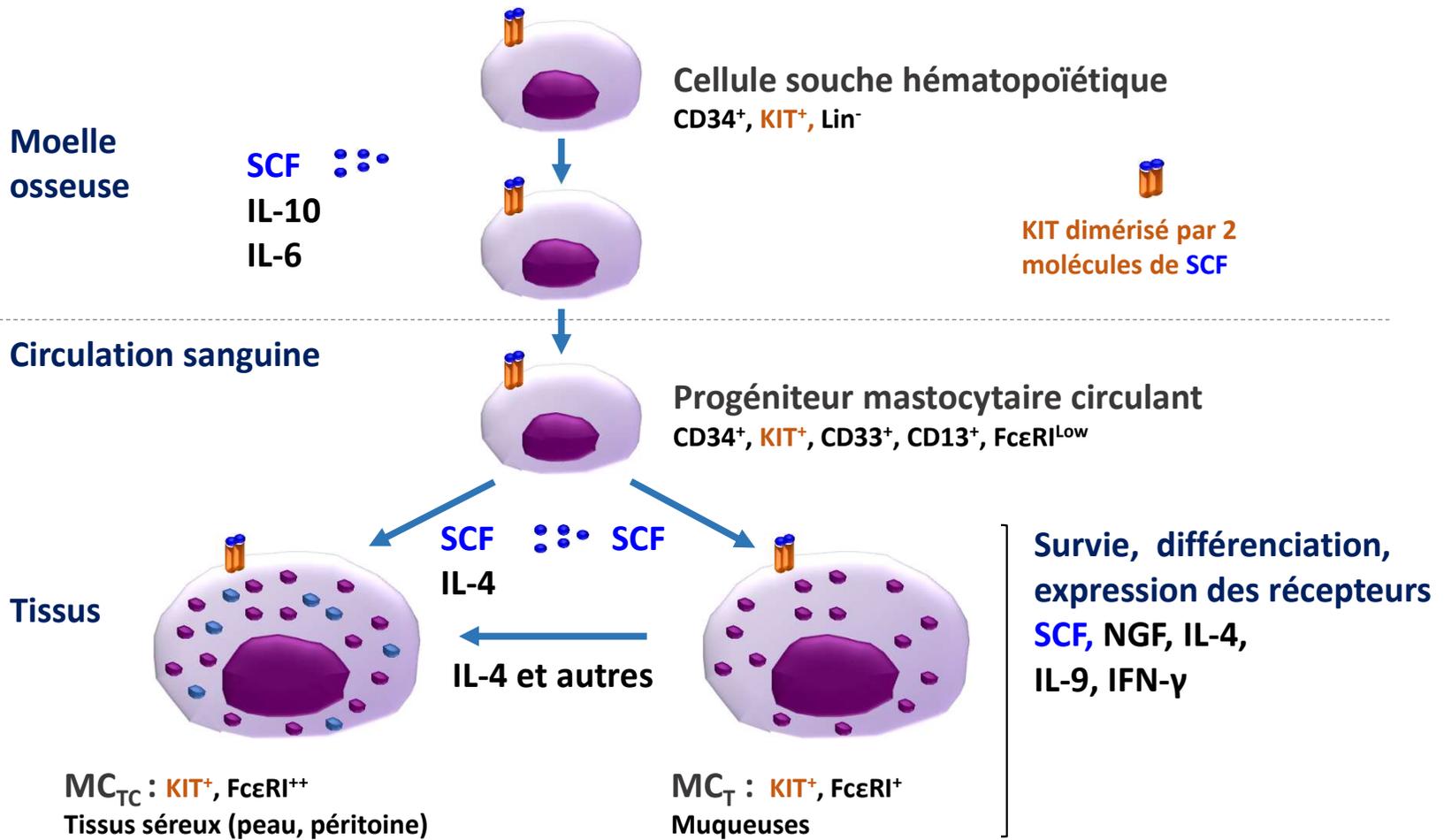
- **Intérêts financiers**
 - Aucun
- **Liens durables ou permanents**
 - Aucun
- **Essais cliniques: coordonnateur, investigateur principal, co-investigateur**
 - Abbvie, ABScience, Biogen, Boehringer, BluePrint, Galderma, Janssen, Lilly, Léo, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB
- **Intérêts indirects: activités de conseil**
 - BluePrint, Lilly, UCB
- **Conférences: invitations en qualité d'intervenant**
 - BluePrint, Janssen, Lilly

Sommaire

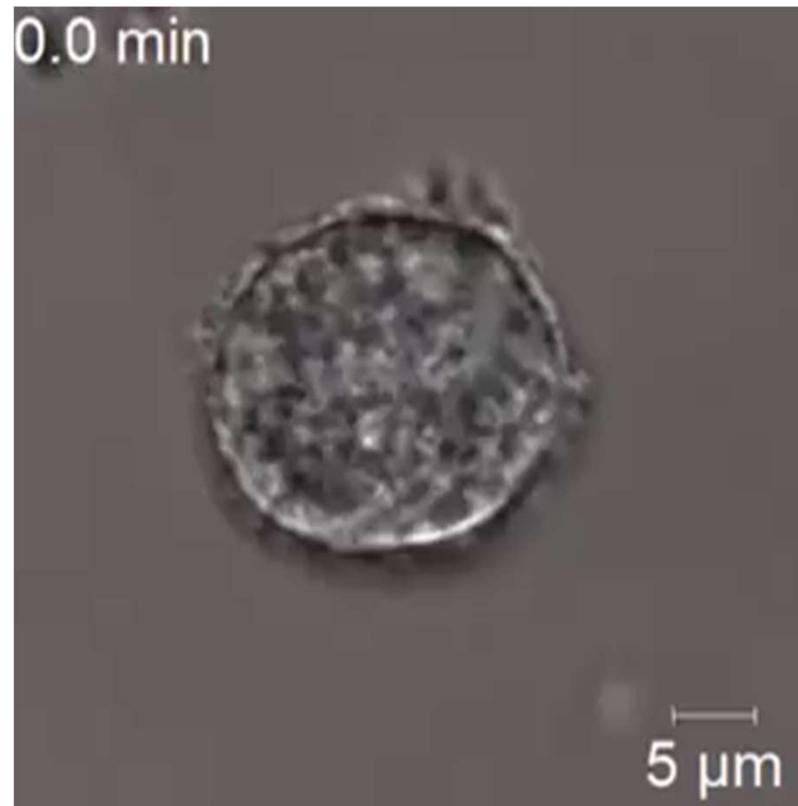
- Mastocyte
- SAMA versus Mastocytose
- Diagnostic, classification et prise en charge de SAMA
- Diagnostic, classification et prise en charge de mastocytose

Mastocyte

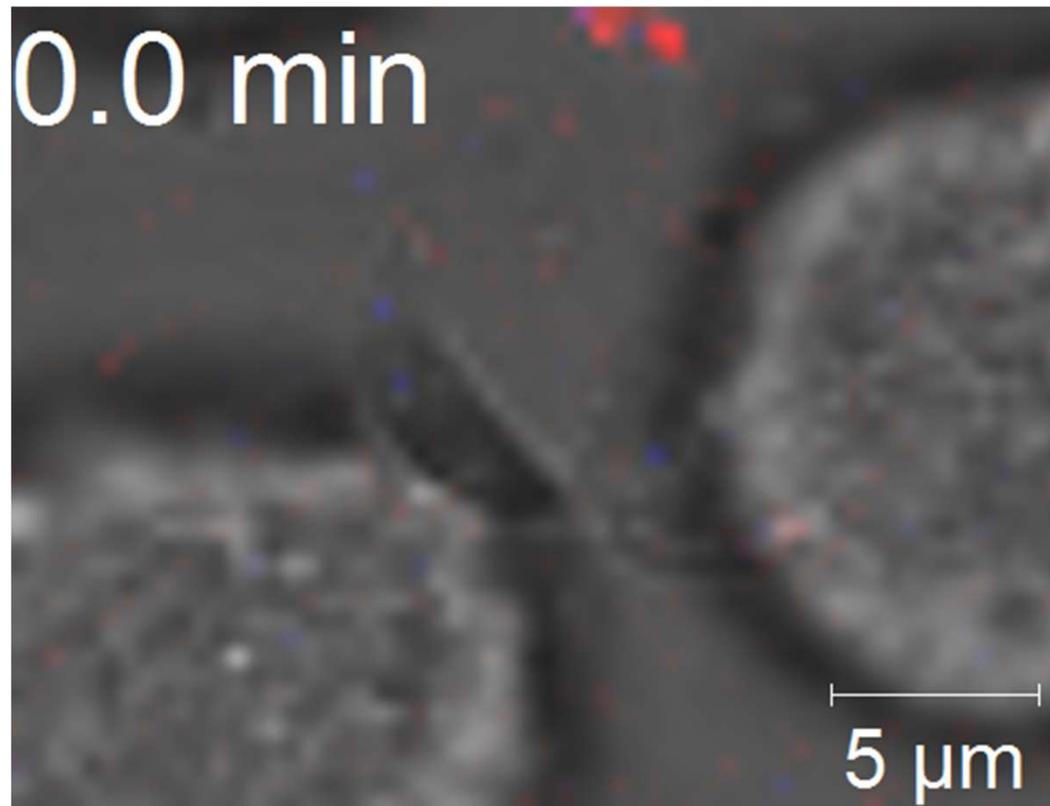
Origine et différenciation du mastocyte



Dégranulation diffuse après contact avec IgE

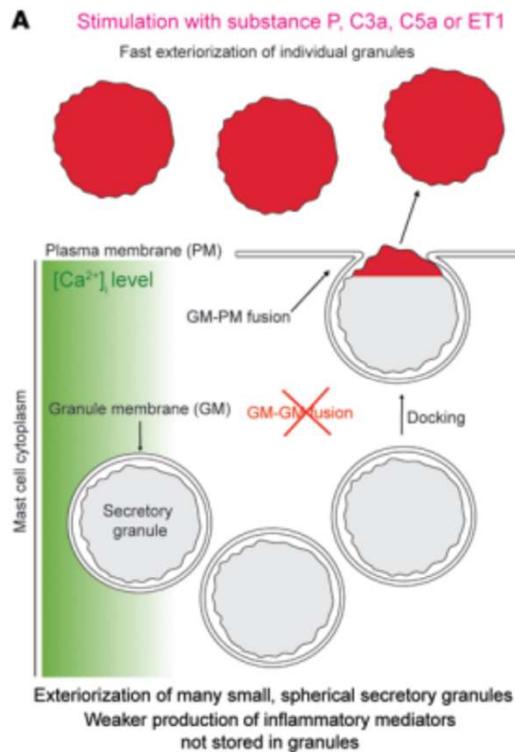


Dégranulation localisée en contact avec certains stimulus

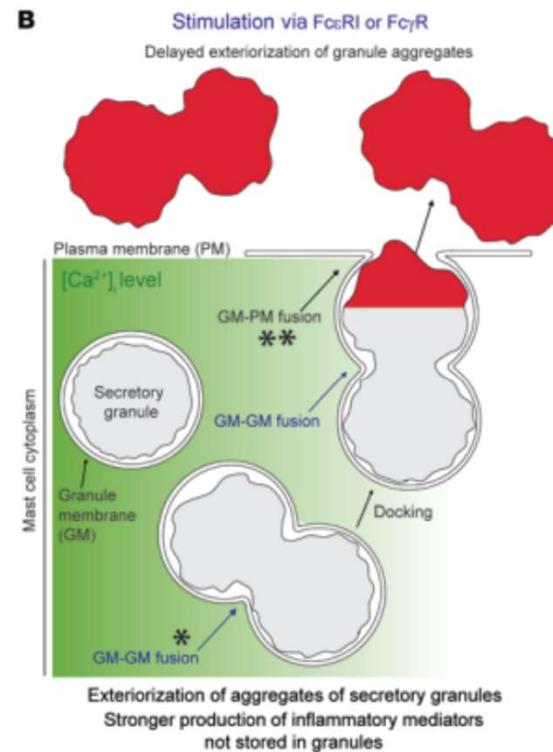


Dégranulation différente selon la substance qui le stimule

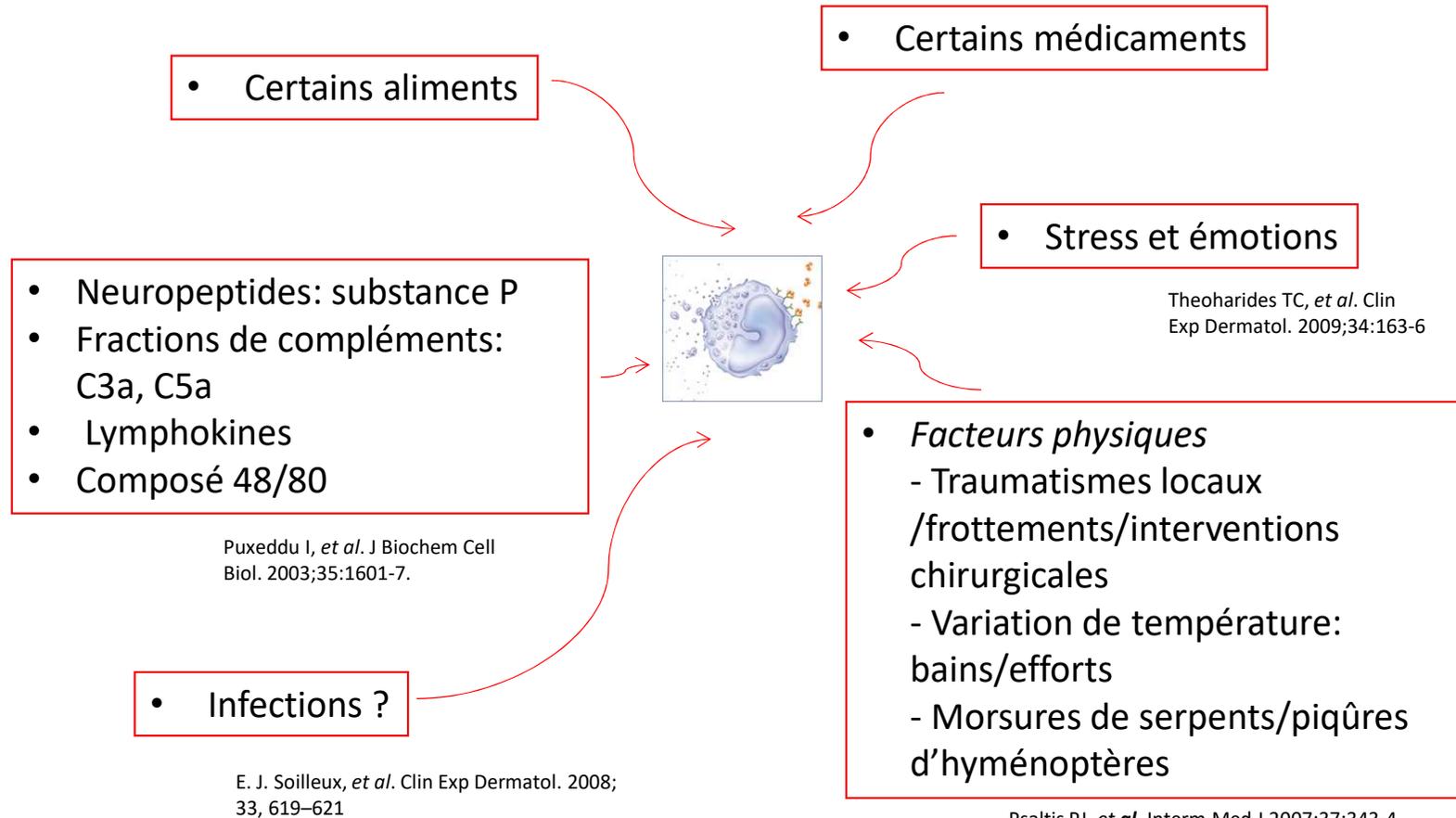
Stimulation des mastocytes par la substance P, fractions de complément



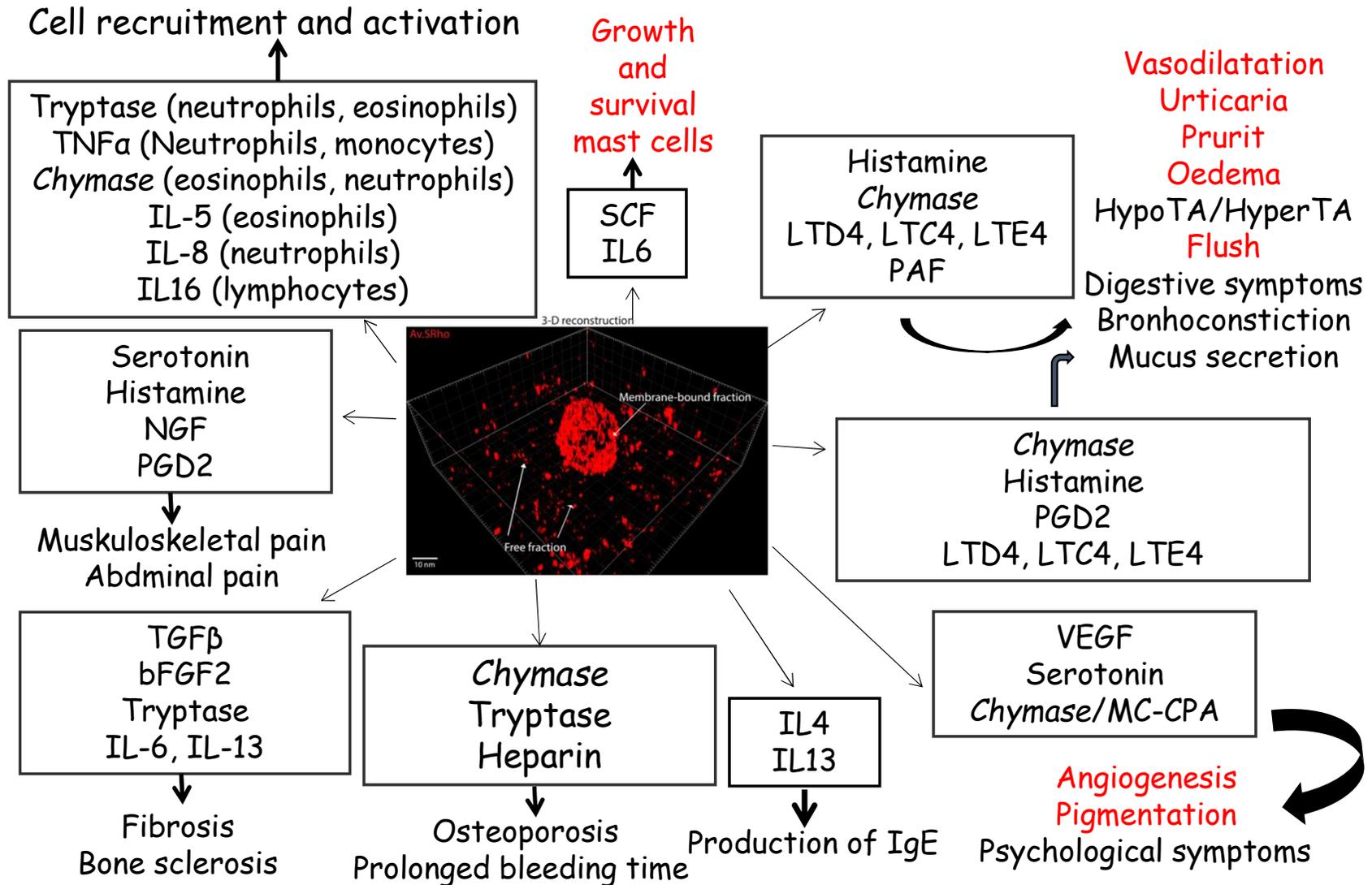
Stimulation des mastocytes par les IgE



Dégranulation mastocytaire déclenchée par plusieurs facteurs intriqués et cumulés



Biological functions of Mc mediators



SAMA vs Mastocytose

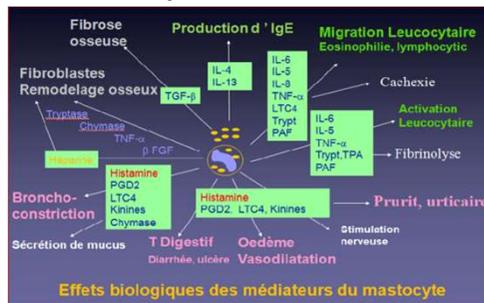
Caractéristiques et différence de SAMA et mastocytose

SAMA

- Fréquence sous estimée: >1%?
- Activation de mastocytes avec sécrétion de médiateurs
- Clonalité possible chez l'adulte
 - *KIT* D816V
 - Multiples symptômes liés essentiellement à l'activation avec symptômes:
 - Peau
 - Digestifs/urinaires
 - Cardiaques
 - Respiratoire

MASTOCYTOSE

- Fréquence rare (2/300000/ an)
- Activation des mastocytes avec sécrétion de médiateurs ET Infiltration tissulaire
- Clonalité chez l'adulte et l'enfant (*KIT* D816V)
- Multiples symptômes liés essentiellement à l'activation + Infiltration y compris de la peau



Découverte de SAMA

- Multiples symptômes d'activation mastocytaire :
 - Intéressants plusieurs organes
 - Evoluant de façon stéréotypés
 - Chronique ou récurrents

- Multiples Anaphylaxies > à grade 2 après piqûres des hyménoptères

SAMA critères diagnostiques 2020

- **Critère clinique** : atteinte au moins des deux organes
- **Critère biologique** : tryptase sérique 20% de la valeur de base + 2µg/l
- **Critère thérapeutique** : amélioration sous ces lignes thérapeutiques :
 - antihistaminiques - anti-H1
 - antihistaminiques - antiH2
 - anti-leucotriène
 - *stabilisateur de membrane mastocytaire*
- Eliminer une MS sans lésions cutanées : bilan de MS

Critères cliniques de SAMA : symptômes des deux organes

- Peau
 - Prurit
 - Flushs
 - Urticaire
 - Angioœdème
- Respiratoire et muqueuses
 - Œdème laryngé
 - Respiration écourtée
 - Hypoxie
- Symptomatologie type asthme bronchique
 - Congestion nasale
 - Rhinorrhées
 - Eternuement
 - Inflammation conjonctivale
- Gastro-intestinal
 - Vomissements
 - Douleurs abdominales
 - Diarrhées
- Cardio-vasculaire
 - Hypotension
 - Syncope
 - Collapse
 - Instabilité

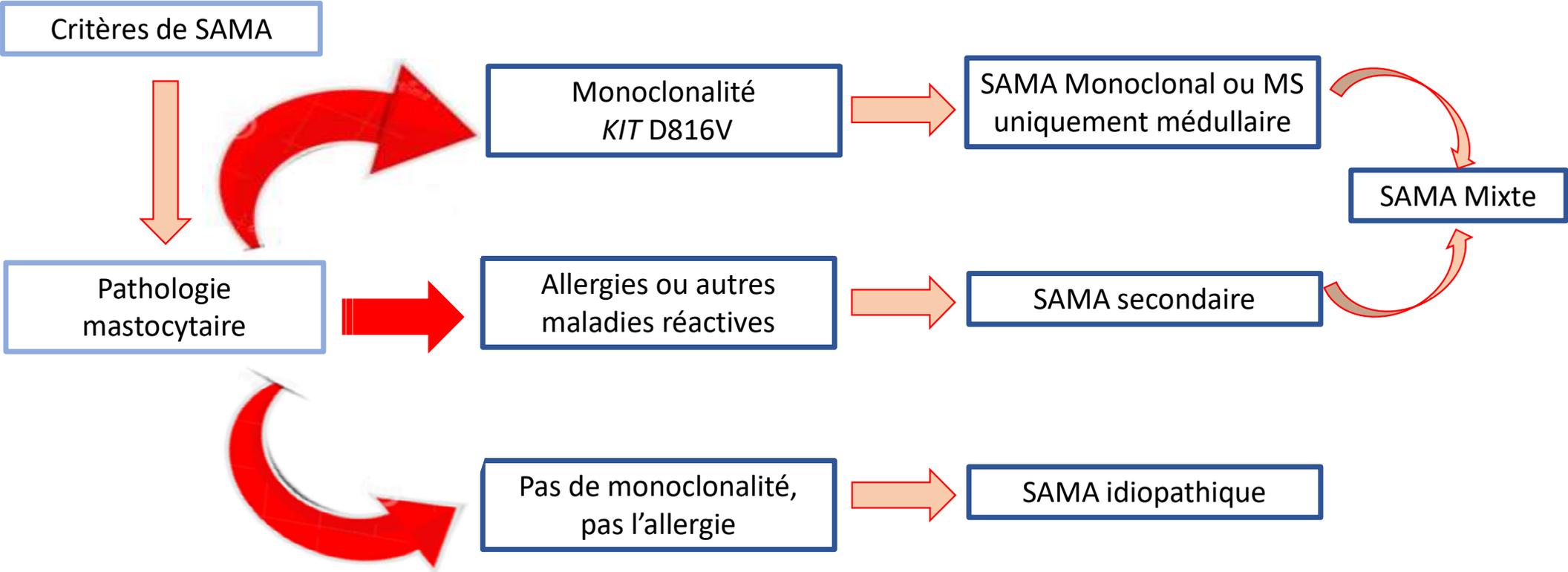
Flush



Urticaire et angioedème



SAMA classification



Prise en charge de SAMMA

CAT : Eviter les facteurs triggers des mastocytes

- Alcool
- Variation de temperature
- Certains medicaments : antibiotiques, AINS, Narcotiques
- Certains anesthésiques comme : antracurium et mivacurium
- Piqûres d'hymenopteres
- Fièvre/infection
- Stimuli physiques (ex: pression, friction)
- Emotions/stress

CAT : Thérapie SAMA

Traitements *	Indications	Voie d'administration
Anti-histaminique H1 Xyzall®, Aerius®, Zaditen®	SaMa cutanés	Orale, en continu
Anti-histaminique H2 <i>ranitidine</i>	SaMa digestifs +/- cutanés résistants aux anti- H1	Orale, en continu
Inhibiteur de pompe à proton (IPP) Mopral®, Inexium®	SaMa digestifs résistants aux anti- H2	Orale, si besoin; durée limitée (?)
<i>Cromoglicate de sodium</i>	SaMa digestifs résistants aux anti- H2 et IPP, SaMa cutanés résistants	Orale, en continu
<i>Anti-PGD2</i> Singulair®	SaMa cutanés résistants aux anti- H1 + anti-H2 SaMa urinaires	Orale, en continu
Omalizumab	SaMa vaso-motrices	Durée (?)

Conclusions SAMA

- Le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) est caractérisé par des symptômes cliniques secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes activés
- L'activation des mastocytes peut être produite par IgE ou par d'autre substance
- Le SAMA peut être classé en trois catégories principales : primaire, secondaire et idiopathique
- Le diagnostic différentiel est la MS sans lésions cutanées
- Le marqueur le plus spécifique pour l'activation des mastocytes est la tryptase
- La prise en charge comprend l'identification et l'éviction des déclencheurs et de thérapies symptomatiques

Mastocytose

5 à 10 nouveaux cas/million/an

Quelle différence de SAMA?

- Il existe une accumulation (rarement prolifération) des mastocytes dans divers organes :
 - 99% des cas de Mastocytose systémique : infiltration de la moelle osseuse
 - 1% des cas de Mastocytose systémique que le tube digestif, la foie ou la rate
 - 85% des cas de Mastocytose systémique : infiltration de la peau
 - 2% atteinte de le tube digestif associée à l'atteinte de la moelle + de la peau
 - 1% atteinte de la foie associée à l'atteinte de la moelle +/- de la peau
- Cet infiltrat n'existe pas chez le patient atteint de SAMA

Découverte de la mastocytose

- L'infiltrat de la peau :
 - 15% des patients n'ont qu'une mastocytose cutanée isolée
 - 85% des patients ont une MS avec atteinte cutanée associée
- Choc anaphylactique
 - Idiopathique
 - Allergiques aux médicaments ou aux hyménoptères
- Ostéoporose densitométrique et/ou fracture osseuse

Mastocytose critères diagnostiques

Critères diagnostiques de MC

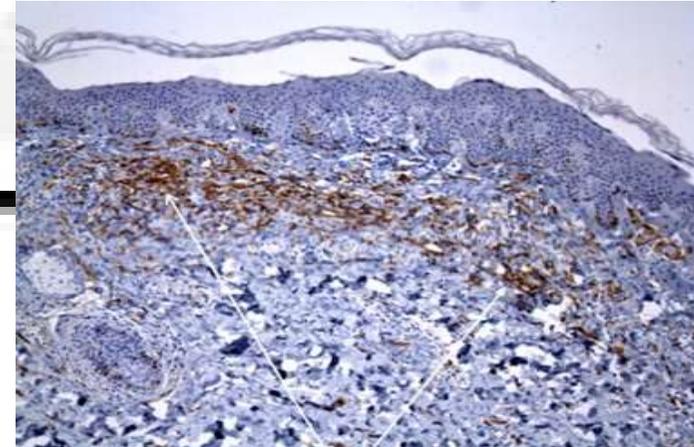
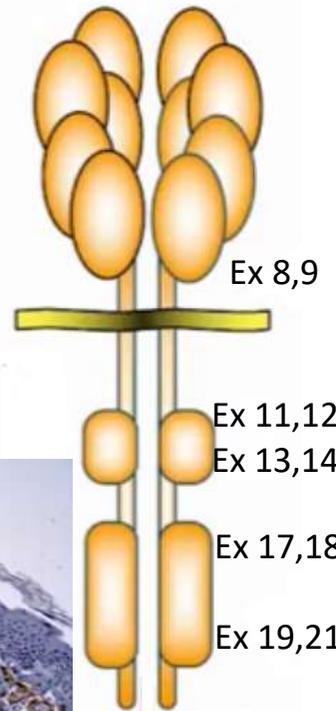
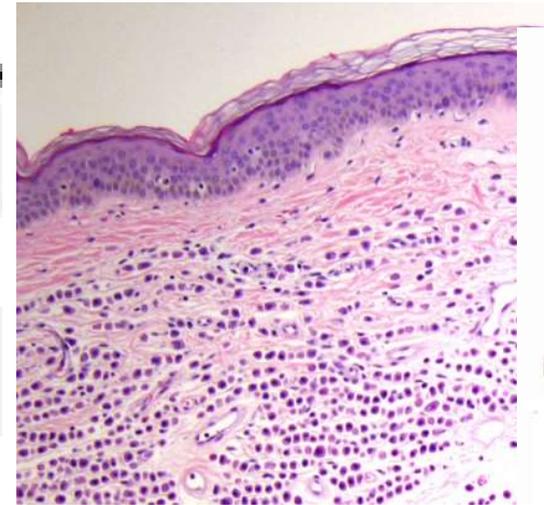
Major criterion

Typical skin lesions of mastocytosis associated with Darier's sign

Minor criteria

Increased numbers of mast cells in biopsy sections of lesional skin

(Activating) *KIT* mutation in lesional skin tissue



Mastocytose cutanée isolée : 15%

- Hartmann K *et al.* JACI 2016
- Fradet M *et al.* JEADV 2019

Critères diagnostiques de MS

Au moins 1 critère mineur avec le critère majeur ou 3 critères mineurs

Critère majeur :

- Infiltrats denses multifocaux de mastocytes (agrégat > 15 MC) sur la biopsie de la moelle osseuse et/ou d'un autre organe extracutané

Critères mineurs :

- > 25 % de mastocytes fusiformes sur la biopsie de moelle et/ou d'un autre organe extracutané; > 25 % de mastocytes atypiques au frottis médullaire
- Détection d'une mutation ponctuelle du codon 816 de c-kit (sang, moelle osseuse ou autre organe extracutané)
- Mastocytes Kit/CD117+ (moelle, sang ou autre organe extracutané) coexprimant CD25 et/ou CD2
- Taux persistant de tryptase totale > 20 ng/mL (ne compte pas pour la mastocytose avec anomalie hématologique clonale non mastocytaire)



Biopsie ostéo-médullaire



Myélogramme



Analyse génétique

Cytométrie de flux/
Immunohistochimie



Bilan biologique

Mastocytose classification

Classification mastocytose 2016

Sévérité par l'altération de la QdV	1	Mastocytose cutanée	
		Mastocytose maculo-papuleuse inclure la forme UP, télangiectasique et érythémateuse	
		Mastocytome	
		Mastocytose cutanée diffuse	
	2	Pré-Mastocytose systémique¹	
	2/3	Mastocytose systémique	
		Mastocytose systémique indolente	
		Mastocytose systémique bordeline	
		Mastocytose systémique associée à une autre hémopathie	} Mastocytose systémique avancée
		Mastocytose systémique agressive	
		Leucémie mastocytaire	
	3/4	Sarcome mastocytaire	

¹Présence de 1 à 2 critères mineurs

En rouge entités non-incluses encore officielle dans la classification

Traitement mastocytose

CAT : Traitement symptomatique

Traitements *	Indications	Voie d'administration
Anti-histaminique H1 Xyzall [®] , Aerius [®] , Zaditen [®]	SaMa cutanés	Orale, en continu
Anti-histaminique H2 <i>ranitidine</i>	SaMa digestifs +/- cutanés résistants aux anti- H1	Orale, en continu
Inhibiteur de pompe à proton (IPP) Mopral [®] , Inexium [®]	SaMa digestifs résistants aux anti- H2	Orale, si besoin; durée limitée (?)
<i>Cromoglicate de sodium</i>	SaMa digestifs résistants aux anti- H2 et IPP, SaMa cutanés résistants	Orale, en continu
<i>Anti-PGD2</i> Singulair [®]	SaMa cutanés résistants aux anti- H1 + anti-H2 SaMa urinaires	Orale, en continu
Omalizumab	SaMa vaso-motrices	Durée (?)

Mastocytose cutanée isolée

- Traitement symptomatique
- Traitements par laser pigmentaire? Vasculaire?
- Hydroxychloroquine?

Mastocytose systémique

Inhibiteurs de tyrosine kinase : les futurs thérapies des MS

Indolent SM – Phase 3 Study (AB06006)

Pre-specified primary and secondary analyses on symptoms were positive and supported efficacy based on odds ratio (6mg/kg/jour)

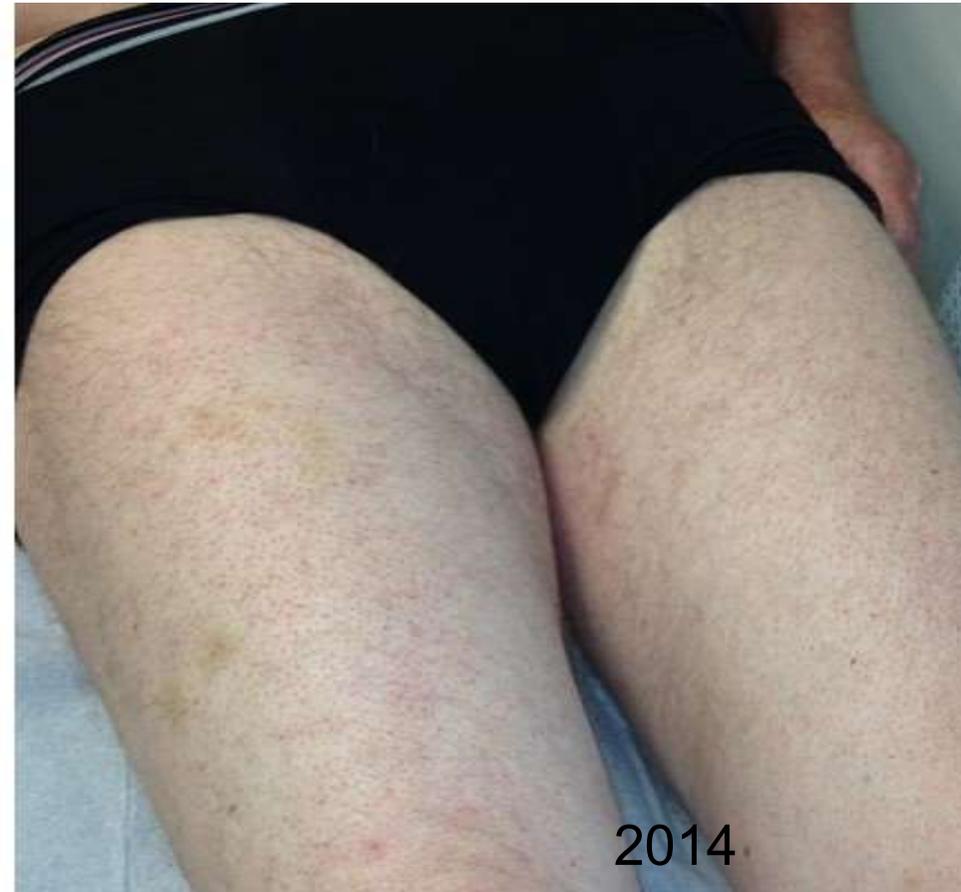
Analyses based on symptoms (n=135 ISM patients with severe symptoms)

		Masitinib	Placebo	p-value	Odds ratio
Primary Analysis	4H75% Cumulative 75% response rate on pruritus or flushes or depression or asthenia	18.7%	7.4%	0.0076	3.63
Secondary Analyses	3H75% Cumulative 75% response rate on pruritus or flushes or depression	24.7%	9.8%	0.0071	3.06
	2H75% Cumulative 75% response rate on pruritus or flushes	27.2%	10.7%	0.038	2.63
	Pruritus 75% Cumulative 75% response rate on pruritus	22.0%	7.3%	0.032	3.13

Masitinib et peau

- *Masitinib* reduces lesions of urticaria pigmentosa

Cutaneous effects of masitinib treatment in a male patient before (2007) and after (2014) masitinib therapy (Study AB06013)



Avapritinib et peau

- Patiente avec une MS-AHN (MDS)
- Etude EXPLOREER - phase 1
- Dose 200mg/jour



Baseline

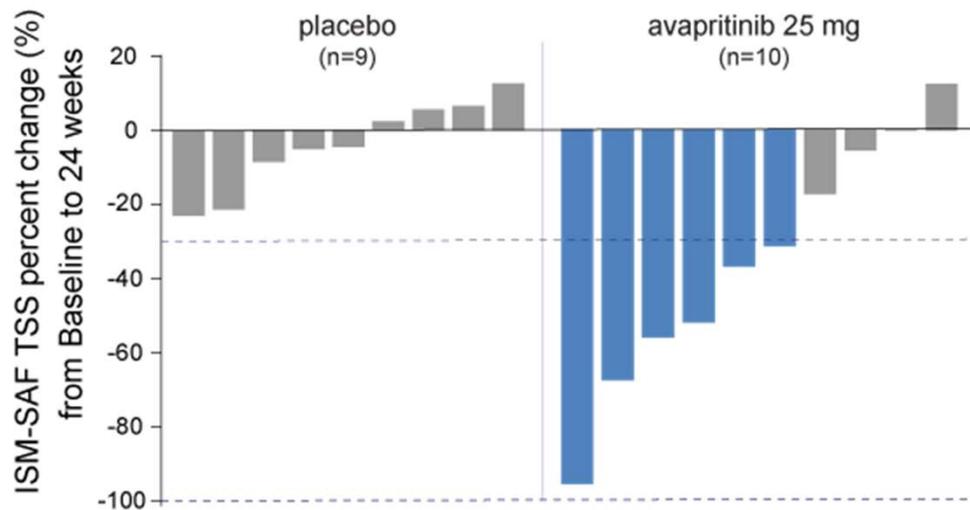
6 mois

Avapritinib reduces overall signs and symptoms and mast cell burden in indolent SM

At 25 mg daily, avapritinib induces significant responses in overall symptoms and serum tryptase

Part 2 Primary endpoint

≥30% reduction in ISM-SAF Total Symptom Score at 24 weeks

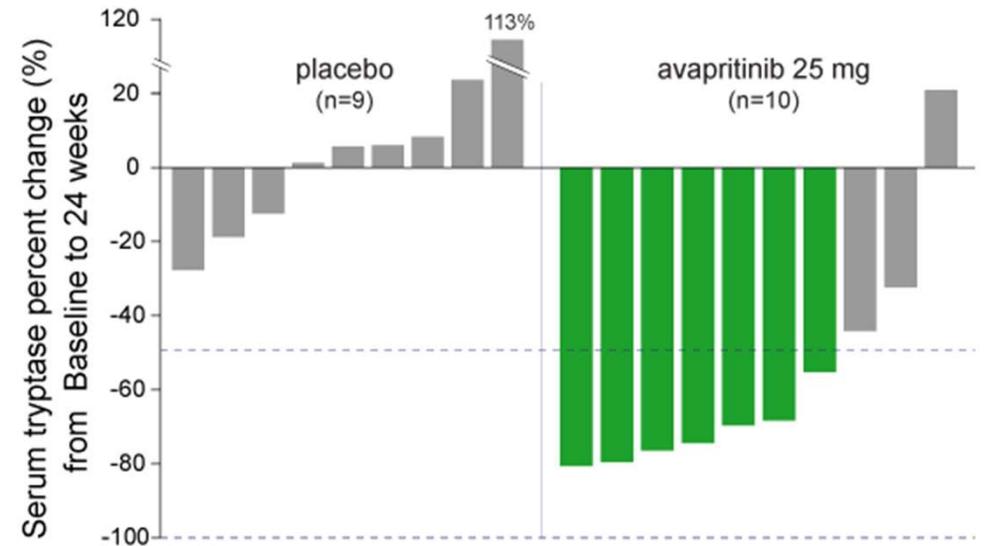


Response rate: **0%**

60%

Part 2 First key secondary endpoint

≥50% tryptase reduction at 24 weeks*:



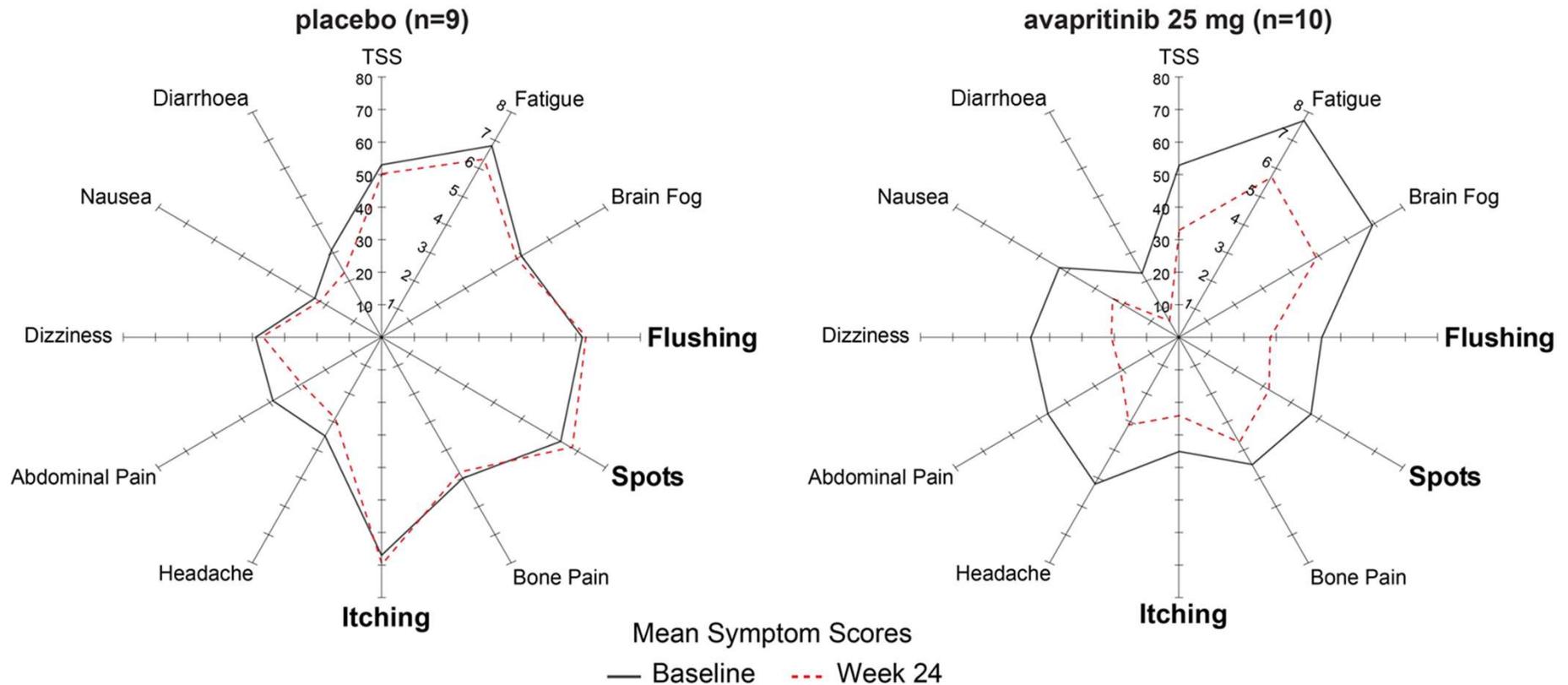
0%

70%

Based on a data cut-off date of 31 March 2020

Avapritinib reduces individual signs and symptoms in indolent SM

At 25 mg daily, avapritinib reduced all individual symptoms, including flushing, spots and itching



Based on a data cut-off date of 31 March 2020

Skin Assessment Committee assessed photography in a blinded fashion

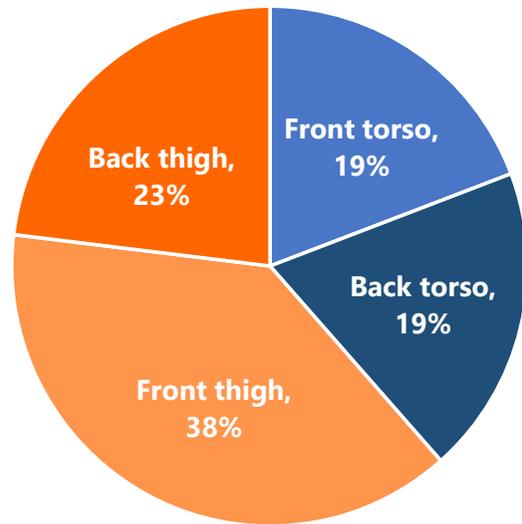
High resolution skin photographs were taken at baseline and every 12 weeks during treatment in patients with significant cutaneous involvement, who consented to photography (n=26)



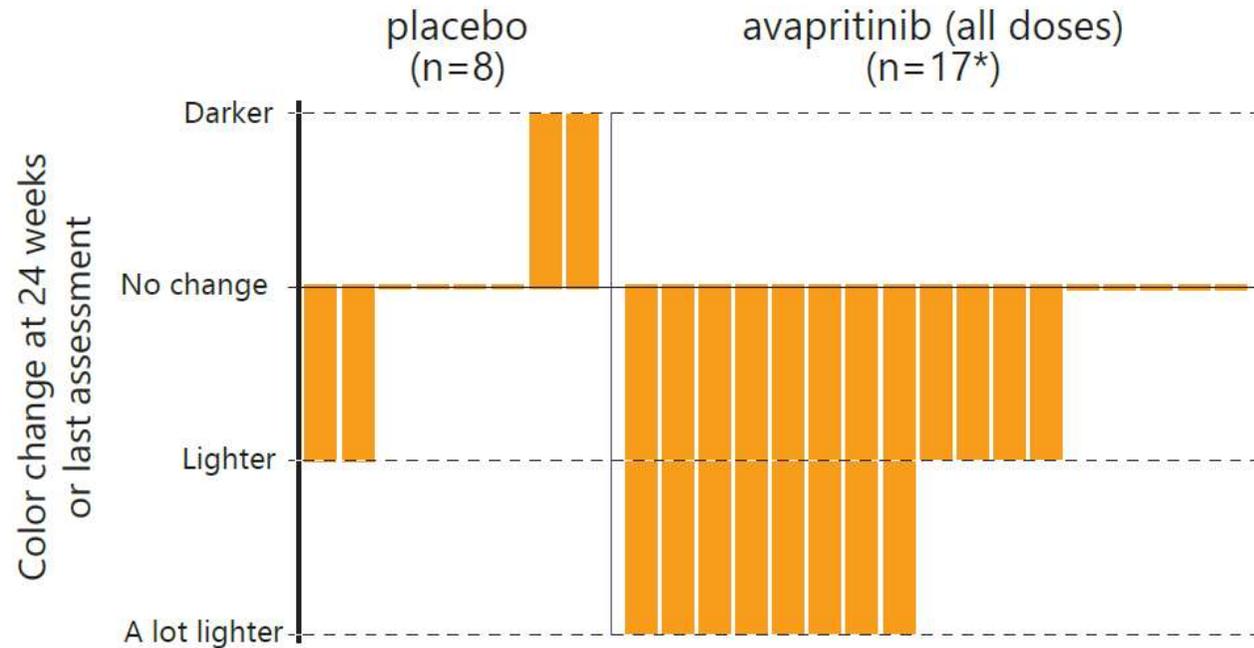
Patients' permission granted for use of photos

Avapritinib lightens the color of skin lesions

Most affected skin region

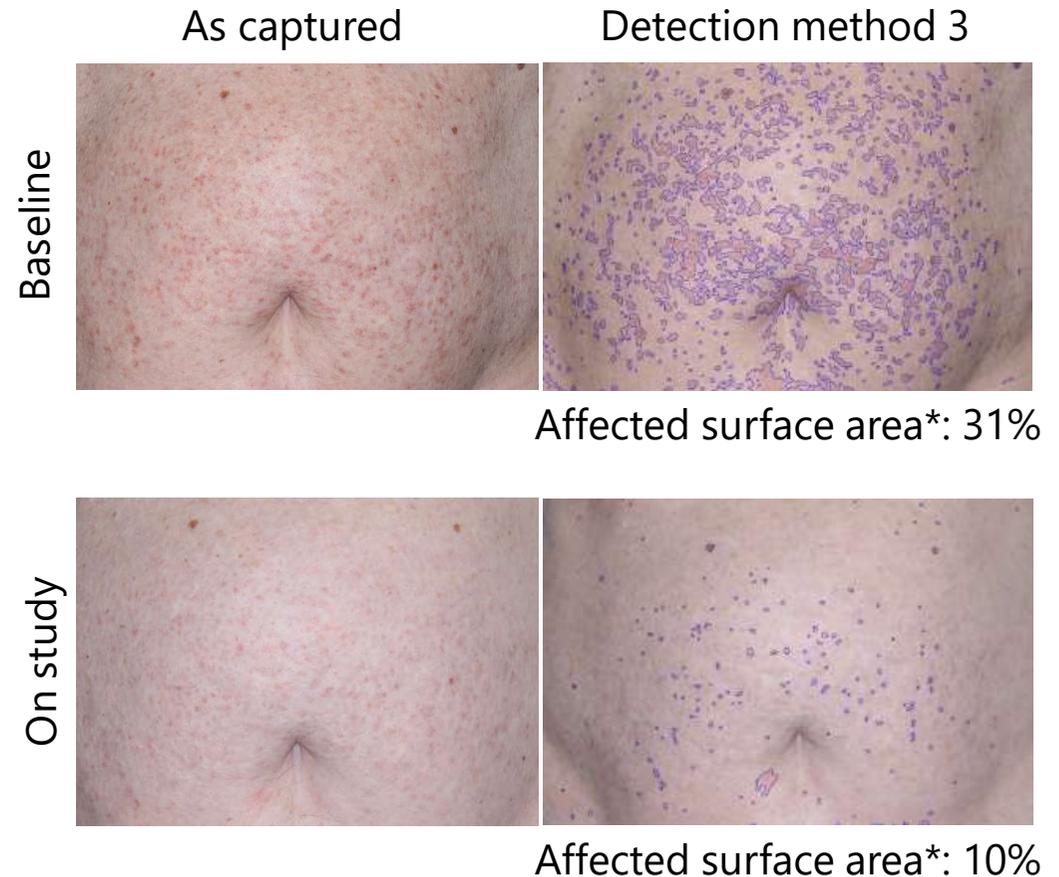


Most affected skin region



Affected surface area determined by image analysis algorithm

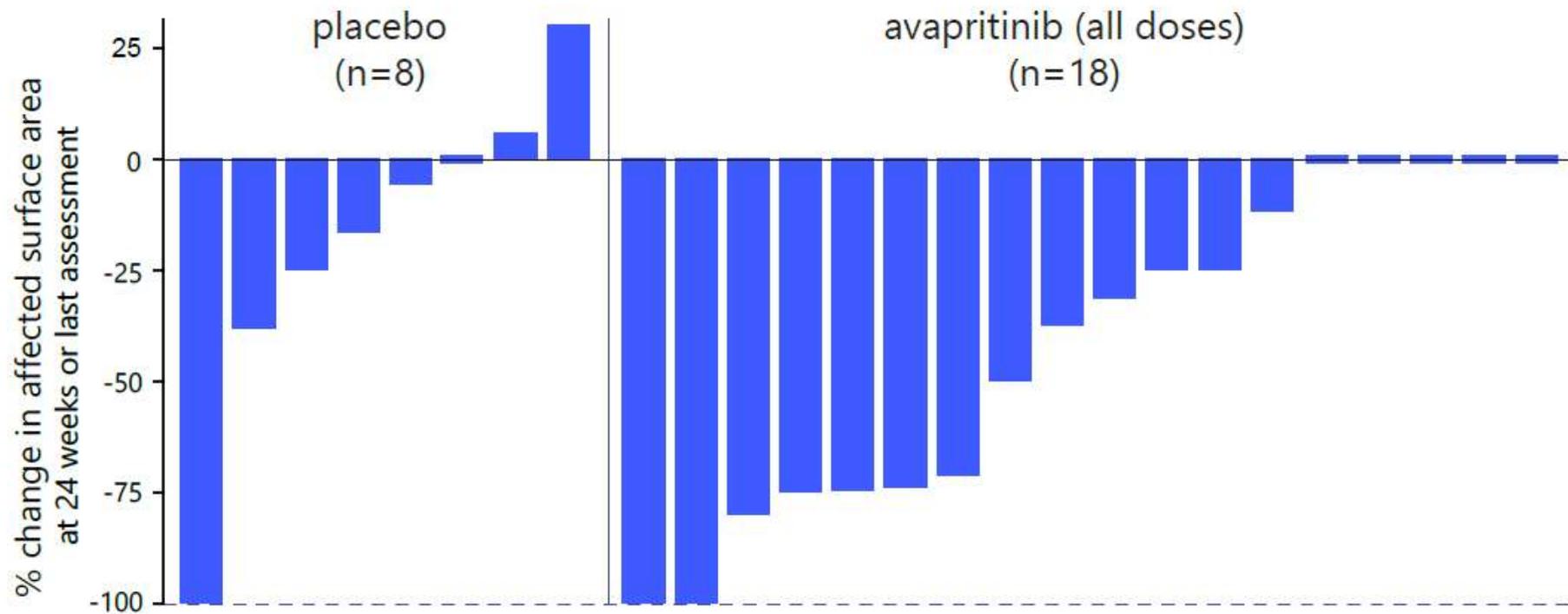
- Due to the heterogenous presentation of mastocytosis in skin, four detection methods were developed to determine the affected surface area
- For each individual patient, the Skin Assessment Committee determined the best detection method at baseline
- Affected surface area in defined areas of interest was followed every 12 weeks by photography, using the same method for each patient



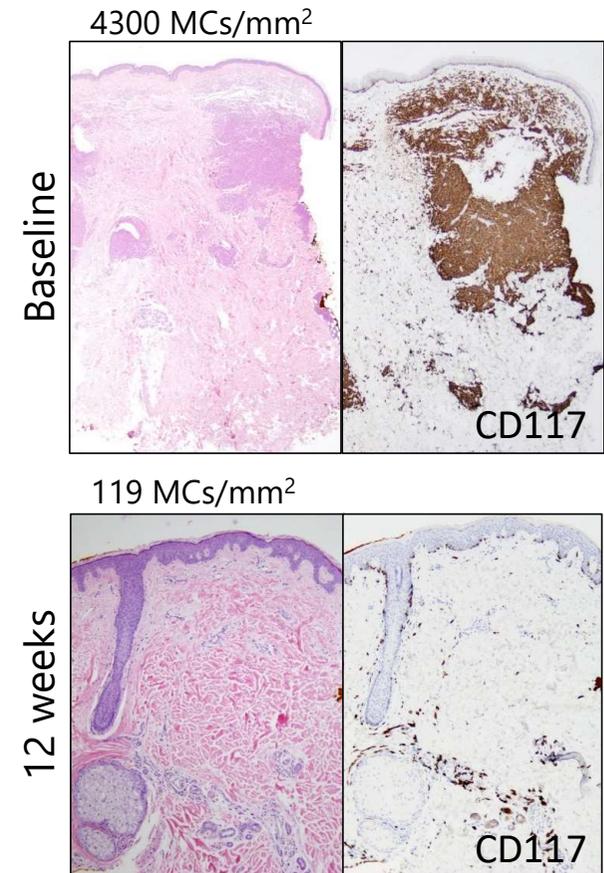
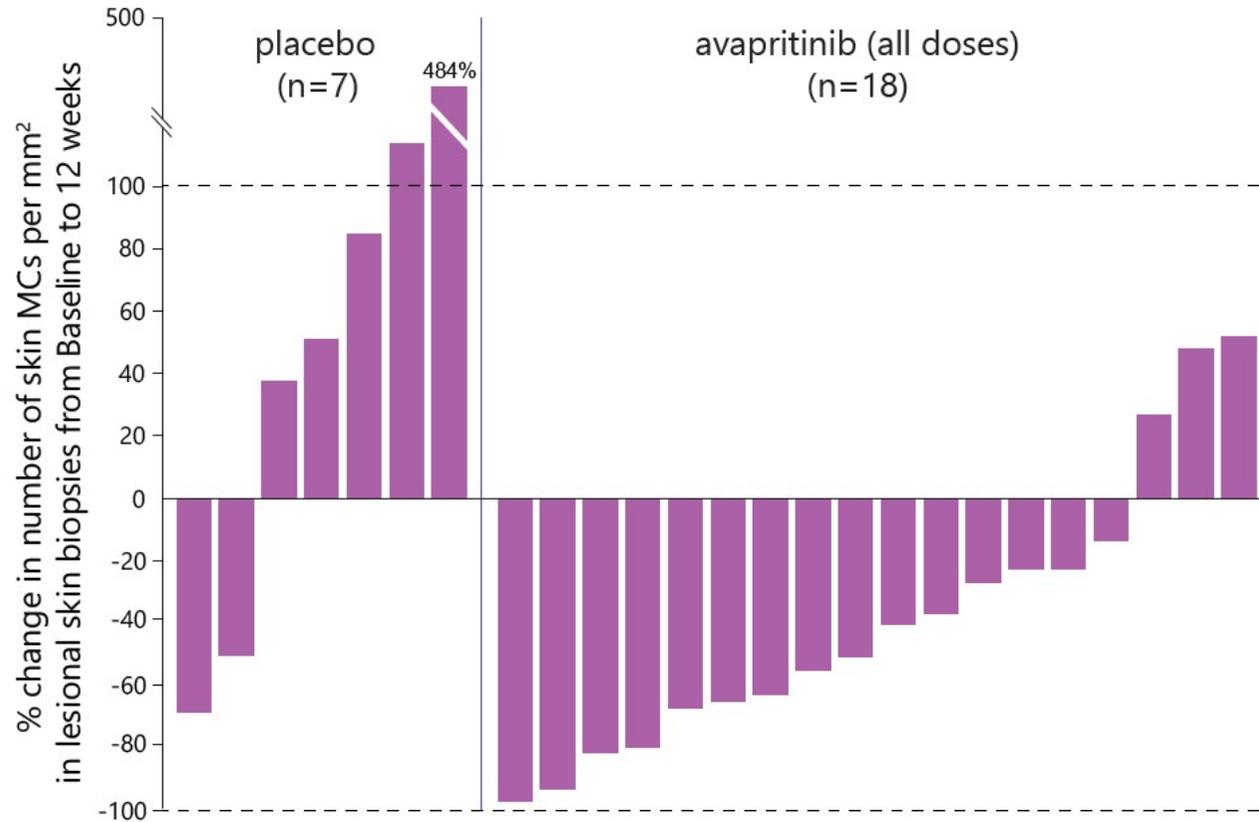
Patients permission granted for use of photos

Avapritinib reduces affected surface area of skin lesions

Most affected skin region



Avapritinib reduces mast cell number in lesional skin biopsies

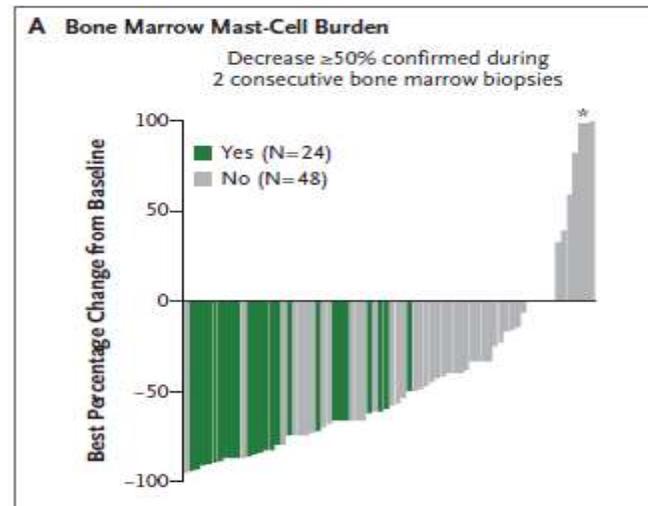


Mastocytoses avancées et traitement par Midostaurine

Evaluation de la réponse thérapeutique par midostaurine chez 89 pts

(Inhibiteur multikinases, actif KIT D816V ou non) 200 mg per os en 2 prises/j en continu ; étude ouverte

- AMM pour la mastocytose systémique avancée



Efficacité du midostaurine : ORR 60%
Efficacité sur les signes C et densité mastocytaire médullaire mais pas de RC
Bénéfice sur symptômes et sur QdV (SF12)
Durée de réponse 24 mois
Toxicités digestive, haut et bas: 90%
Toxicité hémato: cytopénie:
Toxicité hépatique:
Photosensibilité: 25%

Tryptase sérique

Taux médian initial de TS: 41 (SD: 24-200)

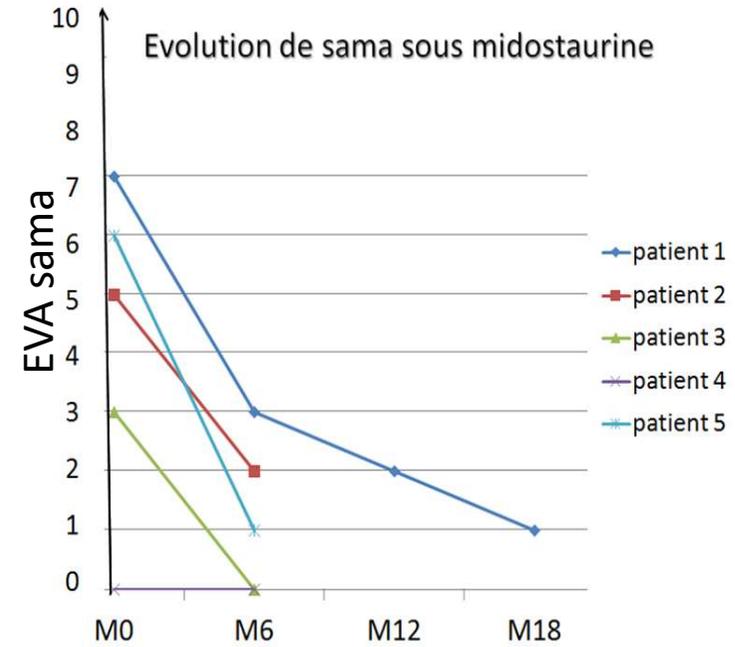
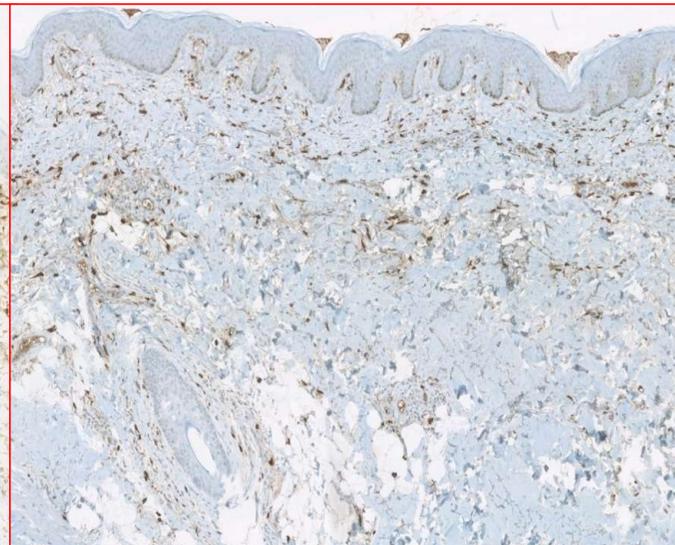
Taux médian dernier résultat: 18 (SD: 11-56)

Biopsie cutanée

2A



2B



Autre cytoréducteurs

- Interféron- alpha : traitement utilisé depuis long temps
- Pas de réduction de la masse mastocytaire mais amélioration de la densité osseuse et des symptômes
- Cladribine : utilisée peu pour la mastocytose; peut réduire la masse mastocytaire – sans attendre l'efficacité d'avapritinib - et nombreuses effets indésirables

Conclusion

- Pathologie mastocytaire = pathologie chronique, très polymorphe
- La peau porte d'entrée souvent de la maladie
- Traitement adapté au patient et pas à la pathologie
- Importance de la participation des patients aux programmes de développement des diverses thérapies
- Pathologie chronique = Programme d'ETP++++, la méditation pleine conscience ++++
- Implication des patients dans la vie des associations : ASSOMAST ou AFFIRM

Merci de votre attention !



MERCI de votre attention !



livideanu.c@chu-toulouse.fr