



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



REVUE GENERALE

Mastocytes : Données actuelles

Mast cells: Current data

Ines ALLAM^{a,*} Réda DJIDJIK^{a,*}

^a Laboratoire d'Immunologie médicale, CHU Béni messous, Alger

MOTS CLÉS

Mastocytes ;
médiateurs ;
pathologies

Résumé

Les mastocytes sont des cellules effectrices multifonctionnelles intervenant à la fois dans l'immunité innée et adaptative. Ce sont les principales cellules effectrices de l'allergie, elles expriment à leur surface de nombreux récepteurs et peuvent sécréter une variété de médiateurs préformés, néoformés, de cytokines et de chimiokines. Cette dégranulation peut être IgE dépendante par le biais de l'activation des récepteurs pour les IgE (FcεRI et FcεRII) ou bien IgE indépendante en se liant à de nombreuses substances qui activent directement les mastocytes. Les affections liées à l'activation mastocytaire sont un groupe de pathologies complexes, caractérisées par une libération inappropriée et excessive par les mastocytes de médiateurs à l'origine des symptômes touchant plusieurs organes et tissus. Elles sont classées en 3 catégories : primaires comprenant la mastocytose et le syndrome d'activation mastocytaire monoclonal, secondaires par des mécanismes IgE dépendants et indépendants ou idiopathique, d'un diagnostic d'exclusion. Le diagnostic précoce et précis de ces pathologies permet de mieux prendre en charge les patients sur le plan thérapeutique.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Mastocytes;
mediators;
diseases

Abstract

Mast cells are multifunctional effector cells involved in both innate and adaptive immunity. They are the main effecting cells of allergy, they express on their surface many receptors and can secrete a variety of mediators, cytokines and chemokines. This release can be IgE-dependent through the activation of IgE receptors (FcεRI and FcεRII) or IgE-independent by binding to many substances that directly activate mast cells. Disorders related to mast cell activation are a group of complex diseases, classified into 3 categories: primary including mastocytosis and monoclonal mast cell activation syndrome, secondary by independent or dependent IgE mechanisms, or idiopathic with a diagnosis of exclusion. The early and accurate diagnosis of these pathologies allows patients to be better treated.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : inesallam5@gmail.com (I. Allam)

Introduction

Les mastocytes (MC) ont acquis une notoriété au fil des années pour leur rôle comme acteurs majeurs dans les maladies atopiques et l'anaphylaxie. Récemment, leur rôle dans d'autres contextes pathologiques et maladies a été pleinement décrit [1].

Les MC sont des cellules immunitaires dérivées de précurseurs hématopoïétiques et poursuivent leur différenciation terminale dans les tissus périphériques. Ce sont des cellules résidentes dans les tissus et muqueuses de divers organes, principalement : la peau, les muqueuses respiratoire et intestinale où elles s'exercent la fonction « sentinelle ».

Les MC sont caractérisées par l'expression d'un large éventail de récepteurs et ont la capacité de libérer un large panel de médiateurs intervenant dans aussi bien dans l'immunité innée que l'immunité acquise [2-3].

Historique

En 1908, le prix Nobel de médecine et de physiologie a été décerné à **Paul Ehrlich** qu'il a partagé avec Elie Metchnikoff. [Figure 01](#)

Paul Ehrlich a décrit, au cours de l'analyse histologique d'une coupe de tissu conjonctif humain, les cellules à aniline positive, qu'il a appelées « *Mastzellen* » parce qu'il croyait qu'elles avaient une fonction nutritionnelle en raison de leurs granules.

Le mot allemand « *mast* » désigne une fonction « nourricière » ou « d'engraissement ».

Il découvre des cellules de grande taille avec un contenu granuleux imposant et précise que l'identification devrait être basée sur la réactivité métachromatique des mastocytes et pas seulement sur leur aspect morphologique, un concept nouveau à l'époque.

Il faudra attendre quelques années plus tard pour que les MC soient caractérisés phénotypiquement [4-5].



Figure 01. Paul Ehrlich (Prix Nobel de 1908).

Mastocytes : concepts de base

Développement :

Les MC se développent à partir de progéniteurs hématopoïétiques (CD34+/CD117+/CD13+) en réponse au Stem Cell Factor (SCF) ou *c-Kit ligand*. Le SCF est un facteur de croissance essentiel au développement, à la différenciation, à la protection contre l'apoptose et les fonctions effectrices des mastocytes. Le *c-Kit ligand* agit par l'intermédiaire du c-Kit (CD117), qui est un récepteur transmembranaire codé par le proto-oncogène KIT et doué d'une activité tyrosine kinase intrinsèque, induisant une activation des mastocytes [6].

Activation :

Les MC représentent les principales cellules effectrices dans l'allergie. Leur activation est classiquement induite par la fixation des allergènes au récepteur de haute affinité pour les IgE (FcεRI), mais aussi par un large panel de médiateurs, tels que les anaphylotoxines (C3a et C5a), les médicaments, les stimuli physiques, le venin, les cytokines, les IgG agrégés.

De plus, l'expression du récepteur MRGPRX2 sur les mastocytes leur permet de s'activer de façon IgE indépendante, en se liant à de nombreuses substances comme les médicaments, composants des venins et substance P [7]. [Figure 02](#)

Dégranulation :

Les MC contiennent de nombreux granules cytoplasmiques contenant des médiateurs préformés et stockés, comprenant l'histamine, l'héparine et protéases.

Les tryptases sont des protéases sérines qui représentent > 20 % de la teneur totale en protéines dans les MC tissulaires. Le taux de tryptase sérique basal est extrêmement constant chez les individus en bonne santé. Seulement, pendant et peu de temps après un événement anaphylactique sévère où les MC libèrent de grandes quantités de tryptase, le taux sérique augmente considérablement par rapport au niveau de référence de la personne. Par la suite, le niveau de tryptase revient au niveau de référence, en quelques heures (jusqu'à 24 heures), fournissant ainsi une fenêtre diagnostique relativement courte d'environ de 1 à 4 heures pour le dosage au laboratoire. En pratique, la tryptase est considérée comme un biomarqueur fiable de l'activation systémique sévère des MC. Elle est également libérée par les basophiles activés, mais les MC produisent un taux 500 fois plus élevé que les basophiles. On considère des valeurs de tryptase comme normales à 5 ng/ml, un niveau supérieur à 11,4 ng/ml est considéré

comme élevé et un taux dépassant les 20 ng/ml est un critère diagnostique mineur pour la mastocytose systémique. Selon les critères de consensus du diagnostic des syndromes d'activation mastocytaire, l'élévation de la tryptase est considérée comme significative pour une augmentation de 20 % et de plus de 2 ng/ml en valeur absolue par rapport au taux sérique basal de la tryptase.

Le MC produit également des médiateurs issus d'une synthèse de novo des métabolites dérivés de l'acide arachidonique, notamment prostaglandine D2 et leucotriènes. . Le MC sécrète également de nombreuses cytokines et de chimiokines.

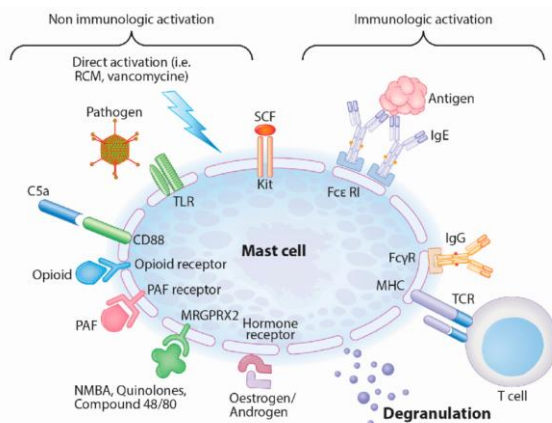


Figure 02. Structure et phénotype des mastocytes.

On considère aussi que les **métabolites urinaires de l'histamine** corréleront bien avec l'activation des mastocytes. Les métabolites les plus couramment mesurés sont la N-méthyl histamine et l'acide acétique 1-méthyl-4-imidazole. Le dosage sur des échantillons de 24 heures est recommandé, mais des temps de prélèvement plus courts ou des analyses ponctuelles sont également acceptables. En revanche, on ne considère pas le taux sérique de l'histamine comme un marqueur de l'activation des mastocytes, car l'histamine provient aussi des basophiles et son niveau peut être influencé par divers facteurs, particulièrement liés à l'obtention et le stockage de l'échantillon sanguin. De même, les niveaux urinaires de l'histamine peuvent être influencés par la flore bactérienne des voies urinaires, l'alimentation et les conditions de stockage de l'échantillon.

La prostaglandine D2 est un marqueur connu de l'activation des MC. Son métabolite, 11-b-prostaglandine F2α, peut être mesuré dans l'urine comme marqueur de l'activation des mastocytes. Cependant, ce médiateur n'est pas spécifique de l'activation des MC. D'autres cellules immunitaires, notamment les éosinophiles sont capables de produire la prostaglandine D2 par 2

voies enzymatiques différentes. Par conséquent, il n'est pas recommandé de se fier uniquement à une mesure unique de l'augmentation du niveau de la prostaglandine D2 ou de son métabolite comme marqueur de l'activation des mastocytes, sauf si l'un des autres marqueurs est également élevé chez le patient. De plus, les seuils d'une augmentation significative de ces médiateurs autres que la tryptase ne sont pas établis et validés pour refléter l'activation des MC.

Leucotriène C4 est un médiateur lipidique libéré lors de l'activation des mastocytes. Elle est métabolisée en leucotriène D4, qui est ensuite convertie en leucotriène E4 et peut être détectée dans l'urine. Bien qu'il n'y ait pas eu de vastes études sur la corrélation des taux urinaires des leucotriène E4 avec les divers symptômes de l'activation mastocytaire, sa mesure pourrait aider à consolider le traitement par des médicaments agissant sur les leucotriènes.

Il existe d'autres marqueurs qui pourraient refléter l'activation des mastocytes comme l'héparine et les produits de clivage du fibrinogène. Ces tests, cependant, ne sont pas couramment utilisés en pratique générale [8-10].

Les pathologies du mastocyte

Le syndrome d'activation mastocytaire (MCAS, Mast Cell Activation Syndrome) englobe un groupe hétérogène d'affections qui sont caractérisées par la présentation des symptômes cliniques secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes activés. Ce syndrome peut être classifié en trois catégories principales :

1. MCAS primaire, comprenant la mastocytose et le syndrome d'activation mastocytaire monoclonal (MMCAS, Monoclonal Mast Cell Activation Syndrome)
2. MCAS secondaire liées à des voies d'activation mastocytaire IgE dépendante et indépendante.
3. MACS idiopathique, d'un diagnostic d'exclusion.

Selon les critères de diagnostic de 2012 et la mise à jour subséquente de 2019, le MCAS peut être diagnostiqué par la présence simultanée de :

1. Signes et symptômes cliniques typiques d'une activation mastocytaire récurrente et sévère (touchant au moins deux organes). Tableau 1
2. Implication des MC confirmée par des tests au laboratoire, défini par l'augmentation des taux sériques de la tryptase, de l'histamine ou de ses métabolites, ou de la prostaglandine D2 ou de ses métabolites urinaires par rapport à un niveau de référence.

3. Réponse favorable aux médicaments contenant des agents stabilisants les MC ou agissant sur les médiateurs dérivés des MC.

Tableau 01. Symptômes cliniques au cours des mastocytoses.

Symptomatologie	
Cutanée	- Prurit - Urticaire - Fluch - Angio-oedèmes
Respiratoire	- Dyspnée - Sifflements - Congestion nasale
Digestive	- Nausées - Vomissements - Crampes - Diarrhées
Cardiovasculaire	- Hypotension - Tachycardies

La fréquence des MCAS varie de très rare à très commune [11-12].

Mastocytoses

La mastocytose représente un groupe de pathologies caractérisées par une prolifération clonale des mastocytes qui s'accumulent dans un ou plusieurs organes ou tissus, le plus souvent dans la moelle osseuse, le tractus gastro-intestinal, le foie, la rate et les ganglions lymphatiques.

Elle représente 0,3% de l'ensemble des diagnostics en hématologie et 1,5% de l'ensemble des maladies myéloprolifératives. Sa prévalence et son incidence dans la population générale sont très peu connues du fait de l'absence d'études épidémiologiques à grande échelle. Aux USA, on estime sa prévalence à 9 cas pour 100 000 personnes [13].

L'âge moyen de survenue chez l'adulte est de 32 ans avec une prédominance féminine [14].

La première description des mastocytoses cutanées a été faite en 1869 et ce n'est qu'en 2016 que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a finalement reconnu la mastocytose comme une catégorie de maladie distincte n'appartenant plus aux néoplasmes myéloprolifératifs.

On distingue donc :

1. **mastocytoses cutanées** : représente 80% des cas et comprennent la mastocytose cutanée maculopapulaire, la mastocytose cutanée diffuse et la mastocytome cutanée.

2. **mastocytoses systémiques** (MS) : représente 20 % des cas et dans laquelle on retrouve : MS

indolente, MS agressive et la leucémie mastocytaire.

3. tumeurs mastocytaires localisées.

La mastocytose cutanée est le plus souvent présente chez les enfants et décrit des formes limitées à la peau, tandis que la MS est définie par l'infiltration mastocytaire de plusieurs organes en dehors de la peau, avec ou sans atteinte cutanée. Plus de 90 % des mastocytoses survenant chez les enfants se résolvent à l'adolescence. Les examens invasifs, comme les biopsies de moelle osseuse, ne sont donc pas recommandés à moins que l'enfant ait une formule de numération sanguine anormale, une hépatosplénomégalie ou persistance de l'augmentation des taux sériques de la tryptase (> à 20 ng/mL). Il est toutefois important de rappeler que la présence de symptômes non cutanés n'indique pas nécessairement une maladie systémique car les mastocytes activés dans la peau sont capables de libérer des médiateurs qui agissent à distance.

Environ 10 % des mastocytoses cutanées pédiatriques peuvent persister et devenir mastocytose systémique avec infiltration dans la moelle osseuse.

Le diagnostic des mastocytoses systémiques est établi en présence d'un critère majeur et d'au moins un critère mineur parmi les 4 ou d'au moins 3 critères mineurs en l'absence du critère majeur : Critère majeur : Mise en évidence d'au moins 15 infiltrats de MC multifocal et dense par étude d'immunohistochimie sur une biopsie.

Critères mineurs :

1. Morphologie aberrante des Mc extra cutanés (forme hélicoïde ou allongée)

2. Expression des récepteurs : **CD2/CD25/CD30** sur les MC de la moelle osseuse : mise en évidence par cytométrie en flux.

3. Présence de la mutation D816V du gène KIT.

4. Taux sérique de la tryptase > 20ng/ml.

La mutation D816V du gène KIT est la plus fréquemment utilisée. Elle est localisée dans le domaine Tyrosine Kinase au niveau de l'exon 17-18 du gène. Cette mutation permet un gain de fonction pour le récepteur et favoriser ainsi la croissance autonome et l'expansion des mastocytes néoplasiques. Elle est présente chez plus de 90 % des patients adultes, et 85 % des patients atteints de mastocytose pédiatrique [15-17].

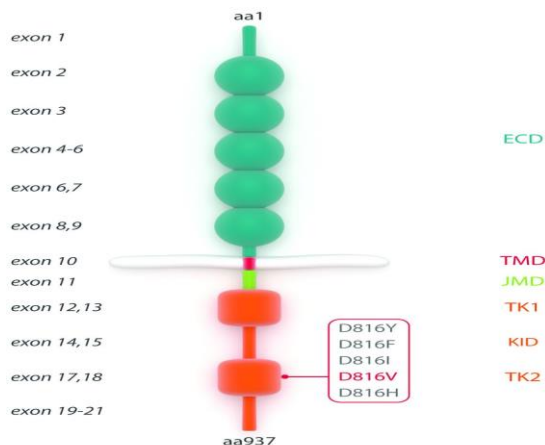


Figure 03. Structure du récepteur c-Kit et localisation de la mutation D816V.

D'autres mutations fonctionnelles, mais beaucoup moins courantes, du gène KIT ont été décrites comme les mutations D419H et V560G. Elles seraient associées au risque de développement de certaines atteintes cliniques et/ou à l'évolution de la maladie.

Le pronostic des mastocytoses est variable et dépend essentiellement du type indolent ou agressif de la maladie. La persistance et/ou la progression sont une évolution typique de la maladie. Des critères prédictifs de la progression ont été définis et permettent d'ajuster la conduite thérapeutique. On considère qu'un âge de diagnostic supérieur à 60 ans, l'augmentation des phosphatases alcalines et de la $\beta 2$ -microglobuline, ainsi que la masse mutationnelle du gène c-KIT et l'existence d'autres mutations sont des facteurs associés à un mauvais pronostic et une survie moins importante en comparaison à la population générale [18].

Dans le groupe des MCAS secondaire, les MC sont généralement présents en nombre normal dans les tissus et les muqueuses ou peuvent être augmentés dans un contexte inflammatoire.

L'élément déclencheur de l'activation des MC peut être un allergène via le récepteur RFcE I de haute affinité et II (CD23) de faible affinité et donc une réaction IgE dépendante.

L'activation des mastocytes peut être aussi IgE indépendante, déclenchée par des médicaments, agents infectieux, venins,...

Chez certains patients, on ne trouve aucune cause spécifique des épisodes d'activation des MC. Dans ce cas de figure, la MCAS est considérée comme idiopathique [19-20].

Conclusion

Les affections qui se manifestent par l'activation des MC comprennent une grande variété de maladies complexes et dont le diagnostic et la prise en charge sont difficiles en pratique clinique, nécessitant de vastes connaissances, une approche

multidisciplinaire et des procédures de médecine personnalisée.

Références bibliographiques

1. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere*. 2021 Oct 13;5(11):e646.
2. Leru PM, Anton VF, Ureche C, et al. Mast cell activation syndromes - evaluation of current diagnostic criteria and laboratory tools in clinical practice (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Sep;20(3):2348-2351.
3. Valent P, Akin C, Nadoszytko B, et al. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 27;21(23):9030.
4. Ribatti D, Crivellato E. Mast cell ontogeny: an historical overview. *Immunol Lett*. 2014 May-Jun;159(1-2):11-4.
5. Wong GW, Zhuo L, Kimata K, Lam BK, Satoh N, Stevens RL. Ancient origin of mast cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Aug 22;451(2):314-8.
6. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;140(2):349-355.
7. Jackson CW, Pratt CM, Rupprecht CP, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Mastocytosis and Mast Cell Activation Disorders: Clearing the Air. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 19;22(20):11270.
8. Giannetti A, Filice E, Caffarelli C, et al. Mast Cell Activation Disorders. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 30;57(2):124.
9. Leru PM. Evaluation and Classification of Mast Cell Disorders: A Difficult to Manage Pathology in Clinical Practice. *Cureus*. 2022 Feb 13;14(2):e22177.
10. Beyens M, Elst J, van der Poorten ML, et al. Mastocytosis and related entities: a practical roadmap. *Acta Clin Belg*. 2022 Oct 19:1-11.
11. Romantowski J, Górska A, Nadoszytko M, et al. A Challenge for Allergologist: Application of Allergy Diagnostic Methods in Mast Cell Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 1;22(3):1454.
12. Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy*. 2013 Apr;68(4):417-24.
13. Horny AC, Metcalfe DD et al. Mastocytosis. In: Swerdlow, Campo E, Lee Harris N. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. In: Press I, ed. *WHO Classification of*

- Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon; 2008:53-63
14. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* 2008;3:e2266.
 15. Giannetti MP, Godwin G, Weller E, et al. Differential mast cell mediators in systemic mastocytosis and hereditary α -tryptasemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Nov;150(5):1225-1227.
 16. Weiler CR. Mast Cell Activation Syndrome: Tools for Diagnosis and Differential Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):498-506.
 17. Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast Cell Mediators of Significance in Clinical Practice in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Aug;38(3):397-410.
 18. Escribano L, Alvarez-Twose I, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a longterm study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:514-21.
 19. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2022 May;22(5):294-308.
 20. Gangireddy M, Ciofoaia GA. Systemic Mastocytosis. 2022 Jul 5. In: StatPearls.