

**LIVRE BLANC DES MASTOCYTOSES ET TOUTES AUTRES
PATHOLOGIES MASTOCYTAIRES**

**État des lieux et propositions pour une meilleure prise en charge
des malades et pour un accès plus rapide aux traitements**



Septembre 2025

Introduction

Les pathologies dans lesquelles le mastocyte est impliqué comprennent les mastocytoses, les syndromes d'activation mastocytaire (SAMA) et les désordres de l'activation mastocytaire non spécifiés (en anglais, "mast cell activation disorders-not otherwise specified", ici dit MCAD-NOS). Ce sont des maladies considérées comme rares, même si certains des symptômes rencontrés dans ces maladies sont fréquents. Elles sont méconnues, donc leur fréquence est probablement sous-estimée, et sont complexes et systémiques, pouvant ainsi écarter progressivement les malades de leur vie socio-professionnelle. Ainsi, ces maladies sont dans certains cas un véritable fardeau à porter dans la vie quotidienne, notamment au travers des symptômes d'activation mastocytaire ou des complications de la maladie (telle que l'atteinte osseuse fracturaire). Quoiqu'il en soit, les symptômes liés à l'activation mastocytaire sont polymorphes et parfois difficiles à traiter (en particulier, la douleur, puisque plusieurs antalgiques sont des déclencheurs de l'activation mastocytaire).

Les mastocytoses sont des maladies liées à une accumulation de mastocytes dystrophiques dans un ou plusieurs organes/tissus, ces mastocytes présentant dans l'immense majorité des cas une mutation du gène *KIT* qui code pour le récepteur KIT, qui lui-même fixe le stem cell factor (SCF) principal facteur de prolifération des mastocytes. Ce récepteur KIT muté, actif en l'absence de SCF, est très probablement responsable de l'accumulation pathologique de mastocytes dans la plupart des cas de mastocytoses. Il existe des formes infantiles de mastocytose qui se manifestent principalement par des lésions cutanées et régressent dans 80% des cas à l'âge adulte. A l'inverse, chez l'adulte, les formes de mastocytose rencontrées sont principalement systémiques et le plus souvent qualifiées d'indolentes (MSI). Malgré la qualification historique « indolente », ces formes de la maladie peuvent être à l'origine de symptômes extrêmement invalidants voire potentiellement fatals (anaphylaxie aux piqures d'hyménoptères ou lors de l'anesthésie générale par exemple) et diminuent ainsi la survie globale des patients atteints. Il est à noter que chez certains patients atteints de syndrome d'activation mastocytaire, on ne retrouve pas l'ensemble des critères permettant de poser le diagnostic de mastocytose, même si les mastocytes de ces patients présentent la même mutation de *KIT*. On parle alors de SAMA clonal, qui est probablement un état qu'on peut qualifier de « pré-mastocytose ».

Le SAMA idiopathique, quant à lui, est une forme caractérisée par l'activation du mastocyte de manière inappropriée mais sans mutation, et est à l'origine de symptômes chroniques et/ou récidivants. Cette maladie est beaucoup plus méconnue que la mastocytose, notamment parce qu'elle a été identifiée plus récemment. Elle peut être observée aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. En l'absence de prise en charge spécifique (notamment avec des médicaments tels que les antihistaminiques, le cromogliclate de sodium, des biothérapies anti-IgE, et parfois des antalgiques forts, nécessités par une surexpression des récepteurs NMDA notamment), le SAMA peut être, à l'instar de la mastocytose, à l'origine de complications, potentiellement graves et/ou d'une baisse majeure de la qualité de vie, avec impact sur la vie scolaire ou professionnelle, en fonction de l'âge.

Enfin, les MCAD-NOS sont une catégorie de maladies du mastocyte non encore complètement caractérisée à ce jour. La terminologie même de MCAD-NOS n'a été intégrée au français usuel qu'en 2023. En effet, on y retrouve des patients ayant parfois les mêmes tableaux cliniques que les patients avec pathologie mastocytaire (mais chez qui il manque un dosage de tryptase juste après une crise, ce

qui n'est pas évident à réaliser, ou bien la mise en évidence d'organes malades), ou bien la présence de signes d'activation mastocytaire satellites de maladies inflammatoires, auto-immunes ou allergiques.

Dans ces trois populations de patients, la prise en charge spécifique est assez similaire et permet la plupart du temps, quand elle est bien accessible, une amélioration significative de la qualité de vie et de l'insertion des patients.

Cependant, comme les symptômes témoignant d'une activation mastocytaire sont fréquents dans la population générale, on peut y retrouver un 4^{ème} type de patients présentant quelques signes d'activation mastocytaire mais surtout souffrant de syndromes ou de maladies non liées au mastocyte et en cours de caractérisation (telles que le COVID long, le syndrome de fatigue chronique ou bien le trouble du spectre de l'hypermobilité). Ce type de pathologie semble plus fréquent que les maladies du mastocyte, et nécessite une prise en charge spécialisée, en plus du traitement symptomatique des symptômes d'activation mastocytaire. Cependant, compte tenu du faible nombre de centres spécialisés dans ces maladies, les patients sollicitent de plus en plus les centres CEREMAST (réseau de maladie rare du mastocyte en France) et les médecins traitants étant dépourvus de circuits spécifiques, sont également contraints de les adresser à ces centres.

Ces faits sont à l'origine :

1. D'une inadéquation très importante entre le nombre de spécialistes s'occupant des maladies du mastocyte et le nombre de consultations pour suspicion de pathologie mastocytaire.
2. D'une prise en charge très hétérogène sur l'ensemble du territoire. Par exemple, deux centres seulement en France pour les enfants, et pour les adultes, des centres de compétence qui n'ont pas la capacité de s'investir autant que les centres de référence (à Paris et à Toulouse), et des déserts médicaux ; il en résulte donc un retard diagnostique et thérapeutique. Aussi, il existe des grandes disparités, inacceptables, entre les prises en charge proposées par les centres de compétence, qui n'ont pas de lien avec la proximité géographique avec les centres de référence.
3. D'un accès souvent insuffisant et complexe aux thérapeutiques efficaces, soit symptomatiques, soit ciblant directement le mastocyte.
4. D'une orientation vers un parcours de soin inadapté chez les patients pensant présenter une maladie du mastocyte alors que leur maladie relève prioritairement d'une prise en charge spécifique qui est bien souvent insuffisante ou inexistante (COVID long, syndrome de fatigue chronique/EM, etc.).

Ainsi, la prise en charge des malades (avec ou sans pathologie mastocytaire mais avec symptômes d'activation mastocytaire) n'est, à ce jour, ni optimale ni homogène sur l'ensemble du territoire. Le constat est qu'il existe actuellement une perte de chance réelle et sérieuse pour ces patients, une errance diagnostique aussi bien pour les patients avec une pathologie mastocytaire nécessitant une prise en charge rapide en centre CEREMAST que pour les patients avec des symptômes d'activation mastocytaire nécessitant un traitement de leurs symptômes par des médecins généralistes ou spécialistes.

Or, les malades concernés font souvent partie de la population active. En effet, la médiane de l'âge de découverte du SAMA ou du MCAD-NOS se trouve à 40/45 ans ; la découverte des mastocytoses est légèrement plus tardive, aux alentours de 55 ans, d'après M. Labella *et. al.*, 2021. D'un point de vue socio-économique, il est donc indispensable de diagnostiquer et de soigner au plus tôt, pour espérer maintenir au maximum, la vie sociale et professionnelle des patients.

Dans ce contexte, il est impératif d'explicitier toute la complexité des pathologies du mastocyte et des besoins qui en résultent. Il est également impératif d'informer de l'errance diagnostique et thérapeutique d'un grand nombre de patients en France avec des syndromes complexes pour lesquels il n'existe pas, le plus souvent, de circuit spécifique.

Nous tenons à ce que ce Livre Blanc, rédigé par l'association de malades ASSOMAST, en collaboration étroite avec les médecins et chercheurs des centres de référence et de compétence appartenant au réseau national CEREMAST, permette aux décideurs, institutions et élus, ainsi qu'aux acteurs de la santé, de porter une attention soutenue et urgente à ces pathologies, en les sensibilisant à leur prise en charge particulière. Nous souhaitons notamment qu'il puisse donner une réelle visibilité aux malades et aux problématiques rencontrées tout au long de leur parcours.

ASSOMAST se tient à la disposition des différents acteurs précités pour les rencontrer et leur présenter nos propositions de solutions visant une moindre perte de chance pour les malades.

Sommaire

Propositions

Synopsis

Partie 1 : Le diagnostic

Partie 2 : La prise en charge médicale du patient

Partie 3 : La prise en charge médicamenteuse et l'accès aux médicaments

3-1 : les enjeux liés à la prise en charge médicamenteuse : accès aux molécules innovantes

3-2 : accès aux traitements de la douleur

3-3 : le cromoglicatate de sodium

3-4 : la famotidine

Partie 4 : L'accompagnement au quotidien du malade et de son entourage

4-1 : la prise en charge socio-administrative

4-2 : la prise en charge familiale et professionnelle

Partie 5 et Conclusion : La problématique de l'errance diagnostique des patients avec maladies et syndromes en cours de caractérisation

Références bibliographiques

Nos propositions concourant à la recherche, l'amélioration du diagnostic et la prise en charge des pathologies mastocytaires au quotidien :

Améliorer le diagnostic

- Proposition 1 : Intégrer toutes les pathologies mastocytaires dans le plan national maladies rares 2025
- Proposition 2 : Permettre un diagnostic au plus tôt grâce à la mise à disposition de moyens humains et financiers permettant la recherche la plus rapide et aisée des critères biologiques diagnostiques
- Proposition 3 : Obtenir un financement pour la recherche de nouveaux marqueurs et élargir l'accès aux marqueurs déjà identifiés, comme le dosage des prostaglandines ou de l'histamine

Sensibiliser sur la pathologie et améliorer la prise en charge

- Proposition 4 : Former les médecins de ville, des urgences, et les anesthésistes en priorité aux maladies du mastocyte, en mettant aussi à disposition une fiche Orphanet SAMA, en s'appuyant sur tout ce qui est fait pour les mastocytoses systémiques indolentes. Inciter chaque spécialiste à rédiger un courrier indiquant la maladie mastocytaire dont le patient est atteint, et les éventuels facteurs déclencheurs médicamenteux à proscrire absolument
- Proposition 5 : Créer un parcours de soins adapté au caractère systémique de la maladie (douleur, orthophonie, nutrition, kinésithérapie, soutien psychologique...) en favorisant une prise en charge multi filières
- Proposition 6 : Former et créer des postes d'infirmiers et d'infirmiers en pratique avancée, permettant de prendre le relais des médecins dans le cadre des parcours de soins et la meilleure orientation des patients
- Proposition 7 : Permettre que les diagnostics différentiels soient effectués en amont par des médecins généralistes, des spécialistes notamment de médecine interne en région Île-de-France ; et en région autre que la région Ile-de-France créer des échelons locaux, par les centres de compétences, de prise en charge des SAMA, MCAD-NOS et mastocytoses

Améliorer la prise en charge médicamenteuse et l'accès aux médicaments

- Proposition 8 : Garantir une égalité de traitement aux malades
- Proposition 9 : Garantir et sécuriser l'accès à certains médicaments indispensables pour les malades (dont le cromoglicatate de sodium, la famotidine, l'omalizumab et le cannabidiol de synthèse thérapeutique en préparation magistrale)
- Proposition 10 : Encourager et faciliter la recherche clinique et d'ores et déjà améliorer l'accès aux médicaments innovants existants, et en particulier les thérapies ciblées les plus efficaces pour traiter les pathologies mastocytaires clonales

Accompagner au quotidien le malade et son entourage, et garantir l'inclusion sociale y compris le maintien dans l'emploi

- Proposition 11 : Informer les aidants et sécuriser leur rôle d'accompagnement des malades
- Proposition 12 : Faciliter les démarches arrêt maladie ou invalidité en établissant un protocole uniforme pour transmission aux médecins conseils (MDPH, Assurance maladie, assureurs privés) afin qu'ils disposent de critères permettant de juger de la sévérité ou non de la pathologie
- Proposition 13 : Favoriser et prioriser le maintien de l'emploi

Synopsis

Les pathologies mastocytaires peuvent être distinguées de la façon suivante selon les critères de l'OMS¹ :

- Syndrome d'Activation Mastocytaire (SAMA) idiopathique ou secondaire
- SAMA associé à une alpha-tryptasémie héréditaire (H(T)
- Désordre de l'activation mastocytaire non spécifié (MCAD-NOS)
- Mastocytose Cutanée
- Mastocytose médullaire pure (bone marrow mastocytosis, ou BMM)
- Mastocytose Systémique Indolente (MSI) avec ou sans lésions dermatologiques
- Mastocytose Systémique type "*smoldering*" (MSS)
- Mastocytose Systémique Agressive (MSA)
- Mastocytose Systémique associée à une autre hémopathie maligne
- Leucémie à mastocytes
- Sarcome mastocytaire

Les quatre dernières formes sont celles dites "avancées", que nous évoquons pour la première fois dans ce livret. Ce sont des formes graves, à l'espérance de vie extrêmement réduite, à quelques années ou même quelques mois. Notre association souhaite également représenter ces formes graves, et demande via ce livre blanc, qu'elles ne soient pas oubliées.

Toutes ces pathologies sont tumorales, à l'exception des SAMA idiopathiques non clonaux et des MCAD-NOS qui sont caractérisés aujourd'hui davantage par une anomalie qualitative de la dégranulation du mastocyte, que par sa prolifération.

Les patients porteurs de certaines formes de ces maladies (SAMA idiopathique, mastocytose cutanée, BMM et MSI) ont une espérance de vie normale ou légèrement raccourcie. En revanche, les patients avec une forme avancée de mastocytose ont une espérance de vie très diminuée (quelques années d'espérance de vie maximum à l'heure actuelle pour la majorité d'entre eux, même si deux médicaments de thérapie ciblée ont obtenu l'AMM dans cette indication).

Dans certains cas, même s'ils sont assez rares, les mastocytoses peuvent évoluer vers une des quatre formes graves. L'évolution des SAMA et MCAD-NOS n'est également pas figée dans le temps et les patients peuvent s'améliorer ou bien s'aggraver.

Il est impératif d'informer et de travailler à l'amélioration rapide et efficace des parcours de soins et de garantir des perspectives d'amélioration de la prise en charge à brève échéance. À ce jour, il existe un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur la forme non avancée de mastocytose, la mastocytose systémique indolente². Un autre PNDS est en cours de rédaction sur

¹ Critères OMS : Hemasphere 2021 Peter Valent DOI: 10.1097/HS9.0000000000000646

² HAS PNDS Juillet 2022, [format_argumentaire_pnds \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies-rare/mastocytose/mastocytose-sistemique-indolente)

les formes avancées de la maladie. Un PNDS spécifique sur le SAMA et MCAD-NOS est prévu à moyen terme.

Le Livre Blanc prône d'ailleurs l'intégration de l'ensemble de ces formes de pathologies mastocytaires dans les plans nationaux maladies rares, car l'ensemble de ces maladies s'accompagne de symptômes chroniques, qui peuvent aussi évoluer par « crises » qui, avec le temps, peuvent avoir tendance à s'amplifier. Malgré l'essor de nombreux traitements (en dehors ou dans l'AMM), même en temps d'accalmie, la présence de symptômes est quotidienne chez une partie significative des malades, chez qui l'on observe peu ou pas de phases de rémission (où la maladie serait totalement silencieuse).

La prise en charge du patient doit être globale au vu du caractère systémique des maladies et doit concerner à la fois les volets thérapeutiques, médicaux, sociaux, administratifs, familiaux et psychologiques des usagers.

Les écueils et lacunes de prise en charge, que ce soit en termes de diagnostic ou d'orientation et de suivi des patients, doivent être corrigés au plus vite. L'effort doit être porté au plus tôt sur l'augmentation du nombre de personnels médicaux et paramédicaux, la disponibilité immédiate et l'accès facilité à des moyens thérapeutiques existants (hors ou dans l'AMM) ou innovants (en essai clinique ou à venir, en accès précoce et sur le marché) ainsi que sur la mise en place efficace d'une formation de l'ensemble des professionnels destinés à intervenir dans le parcours de soins.

Partie 1 : Le diagnostic

Si les mastocytoses purement cutanées ou, systémiques avec atteinte cutanée, et avec mutation du gène *KIT*, ne posent aujourd'hui pas trop de problème en termes de diagnostic, celui des autres mastocytoses, sans atteinte cutanée, est plus difficile, car les médecins y pensent peu, puisqu'elles sont rares, et se présentent avec des symptômes souvent non/peu spécifiques. Cependant, un diagnostic fondé sur une exploration médullaire et la recherche de la mutation de *KIT* peut être posé assez facilement quand le médecin en fait la demande au Biologiste Médical. Pour les SAMA clonaux sans mastocytose et les SAMA idiopathiques, le diagnostic est plus difficile à poser car c'est un diagnostic d'exclusion et il n'y a pas encore de marqueurs biologiques spécifiques connus pour ces pathologies, malgré les nombreuses recherches effectuées actuellement dans ce domaine.

Cette recherche de marqueurs biologiques doit donc être largement soutenue, et ce le plus rapidement possible car seul un bon diagnostic peut garantir une bonne prise en charge. Il est donc urgent :

-que les centres de référence et de compétence puissent être dotés de moyens humains et financiers mis à leur disposition afin qu'ils puissent 1) effectuer une mesure de la charge allélique de *KIT* muté, 2) effectuer une recherche d'alpha-tryptasémie héréditaire et 3) doser les marqueurs biologiques pertinents comme les prostaglandines, l'histamine ou ses métabolites-comme la méthylhistamine ou d'autres médiateurs relativement spécifiques du mastocyte -par exemple, les Eicosanoïdes, y compris la prostaglandine (PG) D2, son métabolite 11- β -PGF2 α ou le Leucotriène E4). Même si la spécificité de ces marqueurs n'a pas été étudiée de manière rigoureuse, leur mesure est recommandée dans d'autres pays tels que les USA. La France doit maintenir sa place à la pointe de la science.

-de soutenir financièrement la recherche de nouveaux marqueurs par des techniques de métabolomique ou de screening cytokinique par exemple.

Il y aurait alors un impact positif direct et immédiat en termes de santé publique. En effet, le test biologique pourrait permettre d'orienter rapidement le clinicien vers une maladie primitive du mastocyte, même si sa connaissance des symptômes et des différentes entités de maladie mastocytaire est limitée.

À noter que, lors de l'activation mastocytaire au cours des SAMA, la tryptase est très difficile à doser au bon moment. En effet, en ce qui concerne le choc anaphylactique, il faut la doser dans les 1 à 4 heures qui suivent l'évènement pour détecter son augmentation ; mais elle peut ne pas être augmentée lors d'autres types de symptômes (et les patients avec pathologie mastocytaire ne présentent pas tous de l'anaphylaxie sévère) : d'où l'intérêt du dosage des autres biomarqueurs.

Ainsi les marqueurs diagnostiques et pronostiques que les médecins devraient au minimum pouvoir avoir à disposition sont exposés ci-dessus. Quant aux nouveaux marqueurs qui seront découverts, ils doivent pouvoir être rapidement mis en place afin de permettre une application directe de l'excellente qualité de nos laboratoires de recherche.

Ce n'est qu'une fois ces moyens instaurés que les médecins pourront éviter un diagnostic erroné aux malades, non seulement dans un souci d'efficacité, mais aussi bien sûr de moindre coût pour le malade, et donc pour la société toute entière. En effet, par diminution de l'errance, les coûts (des consultations nombreuses en lien avec l'errance, des arrêts de travail, des rentes d'invalidité, des passages aux urgences et des hospitalisations nombreuses et variées etc...) seront à l'évidence diminués.

En comparaison, en 2003, le Lancet décrivait par exemple 1/3 de coûts supplémentaires évitables dans le trouble fonctionnel intestinal. Il en va *a fortiori* encore davantage concernant les dépenses dans les pathologies mastocytaires. Or, ce « fardeau économique » peut (grâce à nos propositions) et doit (grâce aux actions publiques) être évité.

En clair, il convient de financer de manière réfléchie et efficace, en amont de situations aiguës, au lieu de financer de manière urgente et moins/plus du tout pertinente en aval. L'objectif pour tous est de viser l'efficience par la pertinence des soins.

Garder en vie, garder au travail, des malades mastocytaires, est extrêmement précieux pour la société dans sa globalité. On a souvent l'image cliché d'un malade hypocondriaque en errance, démotivé et déprimé, alors que c'est tout le contraire que notre association représente. Les malades sont actifs, productifs, volontaires, combatifs, à l'image du groupe de sportifs dirigé par notre parrain associatif Xavier Leroux, qui a notamment réalisé en 2023 un Tour de France à vélo en solitaire des centres CEREMAST, afin de les informer de l'existence de l'association, et de recueillir leurs doléances, qui alimentent ce livre blanc.

Propositions

- Proposition 1 : Intégrer toutes les pathologies mastocytaires dans le plan national maladies rares 2025
- Proposition 2 : Permettre un diagnostic au plus tôt, grâce à la mise à disposition de moyens humains et financiers permettant la recherche la plus rapide et aisée des critères biologiques diagnostiques
- Proposition 3 : Obtenir un financement pour la recherche de nouveaux marqueurs et élargir l'accès aux marqueurs déjà identifiés, comme le dosage des prostaglandines ou de l'histamine

Témoignages de malades

« L'errance diagnostique induit une souffrance physique car le corps n'est pas soigné de manière adaptée avec le bon traitement, et une souffrance morale car la société est assez dure vis-à-vis de cette errance ».

« Le diagnostic, c'est poser des mots sur des symptômes et une reconnaissance de nos paroles ».

« Content de l'avoir le diagnostic, car 1 an et demi allongée et perte de 14 kg, on me faisait une succession de diagnostics qui étaient faux ».

« Il faut souligner le caractère imprévisible de la maladie, notamment de l'état de fatigue. Il existe réellement un gros problème d'adaptabilité à la maladie et surtout à l'asthénie. Il y a donc nécessité d'un réel apprentissage de la vie avec cette imprévisibilité ».

Partie 2 : La prise en charge médicale du patient

Le maillage territorial et la prise en charge

Le maillage territorial créé initialement pour la prise en charge des mastocytoses n'est plus dimensionné actuellement à la prise en charge des SAMA et MCAD-NOS, car le nombre de malades diagnostiqués a été multiplié par deux ou trois ces dernières années (l'existence du SAMA ayant été mise en évidence dans les années 2000).

Un financement spécifique des centres de compétence est donc absolument nécessaire pour la prise en charge des SAMA :

- créer davantage de postes de médecins dédiés est une priorité absolue ;
- créer des postes d'infirmiers voire d'infirmiers en pratique avancée, permettant de prendre le relais des médecins ;
- créer un parcours de soins adapté au caractère systémique de la maladie : traitement de la douleur, orthophonie, nutrition, kinésithérapie, soutien psychologique etc. Ce parcours bénéficiera évidemment à toutes les formes de pathologies mastocytaires.

Globalement, la prise en charge de la mastocytose s'est nettement améliorée ces dernières années, même s'il existe un sous diagnostic important, notamment en l'absence de lésions cutanées (formes avancées et surtout BMM). En revanche, la prise en charge du SAMA reste à ce jour complexe, notamment car le diagnostic est difficile, du fait de la non-accessibilité des marqueurs biologiques (cf. Partie 1) et parce que certains signes de SAMA sont relativement fréquents et non spécifiques (fatigue, troubles digestifs, troubles urinaires, douleurs musculosquelettiques, asthme, urticaire...). Cependant, une fois qu'un SAMA est clairement identifié, qu'il correspond exactement au tableau clinique, qu'il est la plupart du temps confirmé en réunion de concertation pluridisciplinaire, la prise en charge est globalement la même que pour les mastocytoses systémiques indolentes, et alors un véritable espoir peut se dessiner pour les malades. Certains parlent d'un "retour à la vie", une fois les traitements mis en place ; ce qui peut prendre quelques années tout de même, mais ce temps pourrait être réduit par un diagnostic plus précoce.

Soulignons que nombre de médecins usent indifféremment de la terminologie « mastocytoses » (souvent au pluriel, sous-entendu, englobant les SAMA) et « manifestations d'activation mastocytaire » (manifestations identiques dans les mastocytoses et les SAMA) : ASSOMAST souhaite depuis sa création en 2019, s'aligner sur les initiatives du reste du monde, et notamment de l'association américaine, en utilisant la terminologie de « maladies mastocytaires » ou « maladies du mastocyte » pour englober toute forme pathologique et lourdement récurrente, handicapante, de l'excès d'activation des mastocytes, quel qu'en soit son mécanisme.

En effet, si l'ensemble de la population peut présenter ponctuellement des troubles liés à une dégranulation mastocytaire, et si des personnes peuvent présenter des « symptômes d'activation mastocytaire », en revanche très peu de personnes sont réellement concernées par un authentique « syndrome d'activation mastocytaire » (SAMA) qui est défini de façon stricte par l'OMS. En effet le diagnostic de SAMA ne peut être posé avec certitude que si les 3 critères suivants sont remplis : 1)

présence d'une atteinte systémique et récurrente, atteignant au moins 2 ou 3 organes et se manifestant par des symptômes compatibles avec une activation mastocytaire ; 2) augmentation significative du taux de tryptase sérique lors de l'événement d'activation mastocytaire et 3) bonne réponse aux thérapeutiques qui ciblent spécifiquement les mastocytes comme les antihistaminiques, le cromogliclate de sodium, ou l'omalizumab.

Quoi qu'il en soit, le nombre de personnels soignants, et tout particulièrement celui des médecins, est beaucoup trop faible actuellement, au regard du nombre de malades à diagnostiquer et à traiter, et ce à l'échelle nationale. Le maillage territorial est hétérogène mais pallie en partie ce manque, en ce qui concerne le traitement des adultes. En revanche, pour la population pédiatrique ou pour les malades très douloureux qui nécessitent une prise en charge spécifique aux pathologies mastocytaires, pratiquement seuls les centres constitutifs CEREMAST (Necker, Pitié-Salpêtrière et Toulouse) sont en mesure de proposer une prise en charge adaptée et individualisée (une des spécificités de ces pathologies du point de vue de la thérapie anti-douleur est que les patients ne peuvent pas prendre les molécules antalgiques classiques comme la codéine, le tramadol, le néfopam et le sulfate de morphine par exemple, qui sont les molécules souvent utilisées dans la douleur intense dans les centres douleurs « généralistes », car ces molécules sont souvent inductrices d'une activation du mastocyte).

Deux cas de figures différent suivant la région : Île-de-France/Toulouse et les autres régions :

ASSOMAST s'aligne sur les recommandations des CEREMAST Paris et Toulouse : pour les patients « suspects de SAMA », ces derniers doivent être adressés au centre par un médecin interniste, qui en amont, aura éliminé les diagnostics différentiels.

En effet, les médecins internistes sont particulièrement bien placés et bien formés pour éliminer les diagnostics différentiels, ce qui est primordial au vu de la gravité de certaines maladies pouvant provoquer des réactions mastocytaires tels que les « flushs » (comme le syndrome carcinoïde dû à des tumeurs malignes sécrétantes qui se développent à partir de cellules neuroendocrines). Par ailleurs, la mise en évidence d'une maladie sous-jacente telle que le COVID long, la fatigue chronique, devrait pouvoir faire bénéficier au malade d'une prise en charge spécifique, et éviter une nouvelle errance diagnostique au sein des centres CEREMAST, si ceux-ci ne peuvent les aider.

Pour que ce parcours de soins soit efficace, il faudrait créer et mettre à disposition des services de médecine interne des plaquettes d'information, voire effectuer des actions de formation à destination des médecins internistes, afin de s'assurer qu'ils puissent jouer le bon rôle de régulateurs dans l'envoi des patients vers les centres de compétence et/ou référence.

En revanche, dans les autres régions, en centre de compétence, les patients sont en général reçus par un médecin interniste, pas forcément exclusivement expert des pathologies mastocytaires. Par ailleurs, compte tenu de l'absence de marqueur biologique, la maladie peut être négligée voire niée. Les centres de compétence ne recevant pas de moyens adaptés, le patient ne bénéficie ainsi pas facilement d'un accès à un centre spécialisé du réseau CEREMAST. C'est pourquoi, pour eux, des moyens financiers doivent être mis en place en vue de développer des centres de compétence pour les mastocytoses et les SAMA, y compris pour la population pédiatrique qui, pour l'heure, doit se

déplacer jusqu'à Paris ou Toulouse. De même, les stratégies mises en place pour la prise en charge de la douleur au centre constitutif de Necker sont publiées et devraient être connues des centres douleur en région. Or, bien évidemment, l'échelon local doit être privilégié dans la prise en charge, notamment du point de vue de la fatigue et des handicaps du malade (problèmes ostéoarticulaires, par exemple).

S'assurer de la coordination des différents acteurs de soins

La maladie étant systémique, il faut pouvoir assurer au patient un circuit de prise en charge pluridisciplinaire avec IDE, kinésithérapie, orthophonie, nutrition, soutien psychiatrique et psychologique, ainsi qu'autres spécialistes formés à la maladie (rhumatologues, gastroentérologues, urologues, pneumologues, psychiatres, etc.) afin d'éviter au maximum au malade de devoir consulter régulièrement chacun de ces spécialistes indépendamment.

Le rôle du médecin de ville doit être redéfini dans l'accompagnement de ces pathologies. En effet, une fois diagnostiquées, et une fois un traitement de fond et un traitement de crise établis, les cas simples pourraient être suivis en ville, notamment par le médecin généraliste, afin de faciliter la vie du malade, et de désengorger les centres spécialisés. Ceci nécessite néanmoins que les médecins de ville soient formés et qu'ils soient autorisés à établir des prescriptions hors AMM (par exemple, sur la prescription des antihistaminiques qui dépasse quasi toujours la dose habituelle de 1 comprimé par jour). Si tel n'est pas le cas, les généralistes auront alors tendance à renvoyer les patients vers les centres de référence et/ou de compétence, lesquels ne peuvent à l'heure actuelle tout gérer.

La proposition est de munir le patient d'une plaquette avec explications pour une prise en charge externalisée afin de « rassurer » le médecin de ville (le médecin généraliste, l'anesthésiste) et faire en sorte que les patients puissent tous accéder à un médecin traitant, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui (remontées de refus de prise en charge en raison de la complexité de la pathologie).

La plaquette offrirait des recommandations avec :

- Quand évoquer un SAMA ? en expliquant que tout symptôme d'activation mastocytaire ne veut pas dire « SYNDROME d'activation mastocytaire ». Sont considérés comme symptômes d'activation mastocytaire : le prurit, flush, hypotension, etc...
- Comment confirmer le SAMA ; étape qui elle sera prise en charge en centre de référence/compétence, seul à même de poser le diagnostic avec certitude
- Les premiers traitements à instaurer qui, s'ils sont efficaces, ne nécessitent pas d'aller plus loin dans la gradation des soins
- Comment vivre avec la maladie, comment reprendre un travail, une vie sociale, une fois les traitements instaurés

Néanmoins, dans les faits, de nombreuses mastocytoses (indolentes) sont suivies en ville car étant globalement moins symptomatiques que les SAMA, elles ne nécessitent pas forcément des traitements de fond ni des prescriptions hors AMM (suivant les remontées des patients adhérents à ASSOMAST, et surtout d'après les échanges avec les médecins spécialistes).

En résumé, le diagnostic et le suivi du malade pose surtout un problème pour le SAMA et les MCAD-NOS. Les médecins généralistes étant surchargés, ils n'ont pas le temps de se former et d'initier les traitements adéquats et préfèrent adresser en centre de maladie rare (qui à leur tour ne peuvent

plus recevoir tous les malades dans des délais raisonnables).

Le passage aux urgences

La prise en charge des patients souffrant de pathologies mastocytaires dans les services des urgences doit absolument être améliorée. D'abord, il faudrait que les services des urgences ne remettent pas en cause les diagnostics posés en centres de compétence/référence. Ensuite, les urgentistes devraient être formés aux pathologies mastocytaires et à leur prise en charge. Cette formation doit être incluse dans la formation initiale, ou alors dans la formation continue, avec obligation d'assister à un séminaire dédié. Notamment, le dosage de la tryptase devrait être un réflexe chez les urgentistes en présence de symptômes évocateurs d'activation du mastocyte. En outre, la conduite à tenir en cas d'urgence, qui est similaire à la mastocytose, est disponible sur le site Orphanet et devrait être connue et reconnue (quand le patient a un exemplaire imprimé avec lui par exemple).

Outre la formation, les urgentistes doivent avoir accès à une information via une lettre, qui émanerait du spécialiste, et dont tous les patients mastocytaires devraient être porteurs. Cette lettre serait rédigée par le spécialiste et donc individualisée, pourrait changer avec le temps, et contiendrait le protocole en cas de réaction de dégranulation, de la plus simple à la plus sévère (le choc anaphylactique) et, si le spécialiste le juge nécessaire, un lien vers le protocole d'anesthésie, ainsi que les molécules/situations dégranulantes qui ont été identifiées dans le passé du patient. Pour l'instant, ASSOMAST délivre une carte de membre avec les liens Orphanet et les protocoles d'anesthésie, et les malades achètent souvent eux-mêmes des bracelets avec un QR-code dans lequel des informations sont entrées par eux ou leur médecin. Les patients ne devraient pas être isolés dans cette démarche de prévention de l'urgence.

Les anesthésistes devraient avoir, au même titre que les urgentistes, un module obligatoire d'enseignement sur les pathologies mastocytaires et leur prise en charge, afin d'éviter les pertes de chances pour les malades (par exemple, refus par des anesthésistes de prendre en charge des patients dans des structures non hospitalières, qui nous sont remontés par nos adhérents.)

Enfin, d'une manière générale, il convient d'inviter toutes les spécialités potentiellement concernées par une activation mastocytaire chez un patient, à accéder à une formation spécifique (allergologues, gastro-entérologues, rhumatologues, dermatologues, internistes, etc.). D'ailleurs, à cet égard, il existe une réelle nécessité d'élargir le panel de médecins dans le réseau d'information et de formation des pathologies mastocytaires.

Les ARS peuvent jouer le rôle de relais des informations et des actions à mettre en œuvre. En effet, certaines ARS ont élaboré un guide destiné aux professionnels de santé, aux patients atteints de maladies rares et à leur entourage. Ce guide comporte une partie annuaire des centres experts et a pour but de diffuser l'information sur les ressources existantes pour faciliter la prise en charge des patients atteints de maladies rares. De plus, les ARS doivent concourir à la coordination de ces parcours de soins complexes des patients et des usagers.

Ainsi, ASSOMAST propose la mise en place d'un référent global de la maladie (comme les infirmières coordinatrices de soins en oncologie) ou de coordonnateur de parcours de santé, dont

l'objectif est de coordonner la réalisation d'une démarche pluridisciplinaire, selon le projet de soins établi, mais aussi d'établir, organiser et gérer des liens permettant l'optimisation de la prise en charge sanitaire, sociale et médico-sociale d'une personne dans un parcours de soins.

Propositions

- Proposition 4 : Former les médecins de ville, des urgences, les anesthésistes en priorité au SAMA en leur mettant à disposition la carte de patient SAMA, en s'appuyant sur tout ce qui est fait pour les mastocytoses systémiques indolentes
- Proposition 5 : Créer un parcours de soins adapté au caractère systémique de la maladie (douleur, orthophonie, kinésithérapie, psychologie...) en favorisant une prise en charge multi-filières
- Proposition 6 : Former et créer des postes d'infirmiers, voire d'infirmiers en pratique avancée, permettant de prendre le relais des médecins dans la cadre de parcours de soins dédiés au SAMA
- Proposition 7 : Permettre que les diagnostics différentiels de SAMA soient faits en amont par des médecins interniste en région Île-de-France ; et en région autre que les régions Ile-de-France et Toulouse, créer des échelons locaux, par les centres de compétences, de prise en charge de SAMA et mastocytoses

Témoignages de malades

« Être en douleur continuellement a aggravé ma vie et mes relations aux autres »

« J'ai eu la chance de tomber sur un hématologue qui avait fait un stage au Ceremast »

« Au début on me disait tout le temps « vous ne rentrez pas dans toutes les cases » mais heureusement un hématologue m'a dit un jour « pour moi vous rentrez dans la case des maladies mastocytaires » »

« Ce qui est compliqué c'est que notre maladie ne se voit pas, elle est invisible et difficile à comprendre pour les autres »

« En dehors des centres, certains médecins ne veulent pas nous prendre en charge, notre pathologie les effraie »

« Avant d'être prise en charge en centre anti-douleur, j'avoue avoir songé à l'euthanasie »

« Sans mon kiné, je serais condamnée au fauteuil ».

Partie 3 : La prise en charge médicamenteuse et l'accès aux médicaments

3-1 : la recherche et les molécules innovantes

Les premières thérapies : des thérapies ciblées orales

Il a été démontré que les mastocytes jouent un rôle clé dans l'organisation et l'activation de la cascade inflammatoire, non seulement en participant directement à la destruction des tissus, mais aussi en recrutant et en activant d'autres cellules immunitaires telles que les macrophages et les lymphocytes. Les kinases KIT, Lyn et Fyn sont des kinases critiques pour le fonctionnement des mastocytes. Par conséquent, les agents thérapeutiques capables d'inhiber ces kinases peuvent moduler la prolifération et l'activation des mastocytes, entraînant par la suite une réduction de l'inflammation et l'activation mastocytaire au sein des tissus et donc des bénéfices cliniques.

Des travaux de recherche sont en cours dont les plus avancés sont ceux de thérapies ciblées orales dans le SAMA, les MCAD-NOS et la mastocytose systémique.

Le **masitinib** (par le laboratoire AB Science) a été conçu pour être un puissant inhibiteur de l'activation des mastocytes (grâce à son action contre les tyrosines kinases de KIT wild-type (c'est-à-dire de KIT non muté), Lyn et Fyn). Il pourrait donc être adapté, chez certains patients, au traitement du SAMA sévère, primaire, secondaire ou idiopathique.

Une autre voie d'approche thérapeutique prometteuse est constituée par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui ciblent le récepteur KIT muté, retrouvé au cours des mastocytoses systémiques et des SAMA clonaux. A l'heure actuelle, 2 ITK ont l'AMM en France pour le traitement des formes avancées de mastocytose :

-**midostaurine** (Rydapt), commercialisé par le laboratoire Novartis, qui est un ITK ciblant KIT muté, mais aussi de nombreuses autres kinases, ce qui lui confère des effets secondaires non négligeables et
-**avapritinib** (Ayvakyt), commercialisé par le laboratoire Blueprint Medicines, et qui est plus spécifique de la kinase KIT muté, donc présentant des effets secondaires moins marqués.

Ces deux molécules sont remboursées dans cette indication. Le schéma thérapeutique des mastocytoses avancées en France comprend la prescription en première ligne de la midostaurine qui, si elle est mal tolérée ou peu efficace, ce qui est assez fréquemment le cas, est rapidement substituée par l'avapritinib, qui donne des taux de réponse élevés, avec parfois des rémissions complètes qui semblent durables.

Il est à noter par ailleurs que depuis début 2025, l'avapritinib est le seul ITK ayant l'AMM en France pour le traitement des mastocytoses systémiques indolentes, à des posologies plus faibles, et donc avec encore moins d'effets secondaires. Les résultats montrent une efficacité importante, en particulier sur les signes cliniques liés à la libération exagérée des médiateurs mastocytaires (SAMA) et ce, aux prix d'effets secondaires très modérés ou absents. ASSOMAST se satisfait de cette avancée majeure dans le traitement des mastocytoses systémiques indolentes, pour laquelle elle a grandement œuvré (notamment dossiers à l'attention de la HAS).

ASSOMAST et ses membres fondateurs sont particulièrement bien placés pour connaître la qualité de la recherche française. Ainsi, nous sommes fiers qu'une personnalité française, en la personne d'Olivier Hermine, pionnière dans le monde des mastocytes, soit présente si jeune à l'Académie des Sciences.

Les autres chercheurs que nous avons en France ne sont pas en reste. La rédaction de ce livre blanc a par exemple été aidée par deux éminents chercheurs, le Professeur Michel Arock, et le Docteur Julien Rossignol. Ils l'ont fait à notre demande, bénévolement, et au nom de l'ensemble des membres du réseau CEREMAST. Nous exigeons que, logiquement, tous les moyens possibles leur soient accordés. La France doit continuer à rayonner en recherche fondamentale comme en recherche clinique, et cette dernière doit être particulièrement active dans les pathologies mastocytaires. Il faut que les traitements innovants y soient accessibles, pour qu'à leur tour les malades soignés par les essais cliniques, en accès précoce et en droit commun, participent au rayonnement de la France. Nous ne pouvons en effet nous contenter d'exprimer notre gratitude pour la rédaction d'un livre blanc ; nous demandons que les moyens donnés à la recherche et au soin (la médecine) soient très largement augmentés.

Le xolair® (Omalizumab)

Le Xolair® n'est que trop peu prescrit en région par manque de connaissance de certains médecins. Ce médicament a constitué une véritable révolution dans la prise en charge des pathologies mastocytaires. Il ne permet pas en général de supprimer les molécules précédemment citées, mais il permet parfois un gain de qualité de vie absolument certain. ASSOMAST se réjouit que cette molécule innovante soit de plus en plus accessible aux malades, y compris aux patients atteints de SAMA et MCAD-NOS, qui bénéficient moins des nouveautés thérapeutiques, du fait des problèmes diagnostiques pour l'inclusion dans les essais cliniques.

Cependant, certains patients ne le tolèrent pas, et par voie de conséquence, ils n'ont pas de « traitement de fond » disponible. Des tentatives isolées de prescriptions de médicaments anti-interleukines-12-23 (ustekinumab) ou interleukine-4 (dupilumab) se sont montrées parfois fructueuses.

ASSOMAST souhaite que les différents médecins soient sensibilisés sur la pathologie et ses traitements possibles ; ASSOMAST peut être un relais auprès de sa communauté de malades et des familles de recommandations scientifiques vis-à-vis de leurs médecins.

Enfin, ASSOMAST nourrit un rêve : trouver un jour un médicament qui ciblerait la dégranulation mastocytaire, à l'image du cromogliclate de sodium, mais avec un effet systémique. Nous avons des médecins chercheurs qui nous permettent de croire en ce rêve, mais ils ont besoin d'aide, très rapidement.

3.2 : les enjeux liés à la prise en charge médicamenteuse de la douleur

Les symptômes d'activation mastocytaire, et notamment la douleur, peuvent compliquer fortement la vie quotidienne de certains patients qui envisagent même parfois l'euthanasie au regard d'une qualité de vie minimale qu'ils ne parviennent plus à récupérer ; et leur douleur nécessite souvent des antalgiques de palier III.

Certains patients bénéficient de traitements nouveaux pris en charge par l'Assurance Maladie à l'instar du cannabidiol de synthèse en préparation magistrale, de patchs anesthésiants, de crèmes à base de baclofène ou d'amitryptiline (même si ces crèmes sont maintenant un nouveau problème pour l'Assurance Maladie), tandis que d'autres se voient refuser la prise en charge, voire n'ont pas accès à ce type de prescription, car n'ont pas accès à un médecin de la douleur prescripteur.

Pour avoir accès à ces "nouveautés" qui sont incontestablement des améliorations, deux éléments indispensables : un penseur, et un accompagnateur. À ce jour, notre penseur est essentiellement le Professeur Greco, qui exerce à Paris. Notre reconnaissance envers ce médecin est infinie. Mais, est-ce concevable que le soin de milliers de malades en France repose sur l'exercice d'une seule personne ? Cet aspect doit être changé le plus vite possible, en lien avec notre association et les propositions du Professeur Greco, maintenant cheffe de Service. En outre, l'accompagnateur, à savoir l'Assurance Maladie, ne peut éthiquement causer des difficultés au progrès médical et éthique. Le prescripteur, le pharmacien, ne devrait pas avoir à craindre l'organisme de remboursement. Comme nous le répétons souvent, nous ne sommes pas heureux d'être malades, nous ne prenons pas des médicaments par plaisir ni confort. Cela semble être une lapalissade, mais parfois, il semble que certains techniciens déconnectés de la souffrance du malade oublient cela.

En outre, il n'y a parfois pas d'autre choix que de prendre de la kétamine (interdisant la conduite), quand le prescripteur prend la mesure de l'intensité de la douleur, ou des molécules telles que l'hydromorphone, l'oxycodone, la méthadone (selon les tolérances individuelles), ou la mémantine et le dextrométhorphan (anti-NMDA), quand le prescripteur accepte de comprendre que le sulfate de morphine peut être mal toléré chez certains malades.

Les autres antalgiques plus « classiques » comme les anti-dépresseurs ou les antiépileptiques peuvent aussi être utilisés et efficaces, quand ils sont bien tolérés. Mais bien souvent, ces molécules sont introduites par des centres de la douleur pour lesquels l'accès reste très complexe (délai de consultation extrêmement long, parfaitement incompatible avec des douleurs insupportables).

Or, tous les patients devraient être égaux devant l'accès et le remboursement des traitements antalgiques, peu importe leur département de résidence ou leur organisme de prise en charge.

ASSOMAST a notamment pour but de défendre ce principe d'égalité, qui a valeur constitutionnelle.

3-3 : le cromogliccate de sodium

Auparavant, le cromogliccate de sodium était disponible sous plusieurs formes :

-Spray (Sanofi) avec une AMM pour l'asthme. Il était très utile pour certains patients asthmatiques, qui ont dû se rabattre sur les solutions disponibles sur le marché du médicament, à savoir les sprays à base de corticoïdes, dont on connaît bien les effets secondaires nocifs. Sa perte est vraiment dommageable pour les asthmatiques mais aussi pour les maladies mastocytaires généralement concernées par un asthme sévère. Des patients se fournissaient à leurs frais dans des pays limitrophes, mais il semble qu'il ne soit plus disponible actuellement.

-Il a un temps été disponible en nébulisation, beaucoup moins pratique que le spray. Toutefois ce n'est plus le cas.

-Le cromoglicite de sodium (Intercron®), sous forme orale, a été supprimé en tant que spécialité en 2019. Ce médicament avait l'AMM dans les allergies alimentaires. Heureusement, le cromoglicite de sodium est maintenant disponible en préparation magistrale remboursée par la sécurité sociale. Nous espérons qu'il n'y aura plus jamais de problème avec ce remboursement. Des adhérents remontent que toutes les pharmacies ne fournissent pas la préparation. À noter que la suppression de ce médicament a été une des principales motivations de la création de l'association ASSOMAST, tant cette molécule est indispensable dans nos maladies.

Précisément, cette molécule permet au patient de (mieux) tolérer son repas en limitant les risques d'anaphylaxie ou d'intolérance digestive, parfois si handicapante qu'il n'est pas rare que les malades cessent de s'alimenter, au moins pendant des périodes, pour éviter les troubles digestifs associés. Il faut préciser que certaines personnes ne peuvent absolument pas s'alimenter sans cromoglicite de sodium. En effet, il est parfois possible d'éliminer l'élément déclencheur de dégranulation de l'alimentation, mais parfois ce n'est pas possible ; soit parce que le déclencheur est presque partout, soit parce que le malade ne parvient pas à l'identifier. Certains patients sans cromoglicite ont dû être alimentés par voie parentérale car ils perdaient trop de poids. D'autres ont dû se limiter à manger toujours la même chose, et le plus souvent suivre un régime s'apparentant au régime sans résidu des maladies inflammatoires du tube digestif.

Or, du fait de sa rareté et de la méconnaissance des médecins conseil de l'Assurance Maladie de cette molécule, l'Assurance Maladie a souvent refusé de rembourser certains patients qui ont dû dès lors prendre à leur charge l'achat de ce médicament.

Un consensus a établi que la dose de 600 mg par jour était un bon équilibre entre efficacité thérapeutique et prix. Mais il faut savoir que certains patients nécessitent des doses allant jusqu'à 1200 mg par jour. Il est regrettable de se trouver dans la situation actuelle dictée par des considérations financières. Il devrait être possible que des personnes qui ont besoin par exemple de 900 mg par jour de cromoglycate puissent le prendre. La juste prescription personnalisée permet un coût plus faible pour l'Assurance Maladie que des multiplications d'hospitalisation pour réactions mastocytaires violentes, faute de la bonne dose de traitement.

Parfois, ces augmentations de doses sont uniquement nécessaires pendant les phases « de crise » qui peuvent durer plusieurs semaines à mois, voire quelques années.

Les choses ne sont jamais figées dans ces pathologies puisque les réactions dépendent énormément des facteurs environnementaux (y compris par exemple le logement, les saisons, les températures).

ASSOMAST a créé un modèle de lettre de contestation de refus de prise en charge par les Caisses de Sécurité Sociale. Néanmoins, cela reste insuffisant et il faudrait que les Caisses puissent obtenir une directive claire et précise, leur imposant une prise en charge à 100 % de cette molécule, dont l'efficacité n'est plus à prouver.

Enfin et surtout, il faut que la production ou l'approvisionnement de cromoglicat soit sécurisée, afin de garantir un accès permanent des malades à ce médicament.

3-4 : la famotidine

Il est très fréquent que les patients soient victimes de l'inaccessibilité à certains médicaments essentiels, due à des tensions voire de ruptures d'approvisionnement, concernant notamment la famotidine, produite uniquement par le laboratoire EG.

Or, ce médicament est indispensable aux patients souffrant de pathologies mastocytaires, puisqu'il fait partie des médicaments de première ligne dans la prise en charge (c'est l'unique antihistaminique de type H2 sur le marché actuel), étant donné qu'il va venir limiter les effets de la dégranulation au niveau du tube digestif. Il peut aussi avoir un effet sur les patients atteints au niveau vésical (cystite interstitielle). Son rôle est nettement différent de celui des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui, seuls, ne peuvent suffire au traitement digestif des patients, et qui ont beaucoup plus d'effets secondaires à long terme. La famotidine ne peut pas non plus être remplacée par du loperamide ou des antispasmodiques classiques (Spasfon®, trimébutine) qui ne sont pas très efficaces sur les troubles digestifs d'origine mastocytaire. La cortisone, agissant spécifiquement sur le tube digestif (Entocort®), est en général très efficace sur les troubles coliques mais ne peut évidemment pas être utilisée au long terme, du fait de ses effets secondaires bien connus, car il y a un passage systémique non négligeable, et un fort risque d'accoutumance. Même son usage pour quelques mois est problématique, puisque certains patients porteurs de maladie mastocytaire ont une prédisposition à une fragilité osseuse (très souvent ostéopénie ou ostéoporose, parfois fracturaires, et nécessitant même un traitement spécifique comme des biphosphonates).

En clair, sans la famotidine, comme sans le cromoglicat de sodium, certains patients ont de grandes difficultés à se nourrir ou du moins se nourrir correctement, ceci entraînant des hospitalisations qui pourraient être évitées et qui représentent un coût élevé pour l'Assurance Maladie.

La Direction générale de la santé et l'ANSM doivent en temps et lieu avertir à la fois ASSOMAST et le CEREMAST de la conduite à tenir lors de ruptures d'approvisionnement avec les solutions adéquates pour gérer les situations de crise ou d'urgences (recours à un autre traitement ou dans certains cas à des préparations hospitalières magistrales, ou exceptionnellement, achats dans d'autres pays).

Il convient de noter, qu'à ce jour, aucun médicament "innovant" n'a permis aux malades (en tout cas pas du tout à tous les malades) d'arrêter les médicaments issus de la chimie classique, comme les anti-H1, anti-H2, le cromoglicat de sodium, la famotidine. Les mécanismes d'action n'étant pas les mêmes, les efficacités sont complémentaires. Nous ne désespérons pas qu'un jour, une seule molécule résolve tous les problèmes, notamment chez les malades qui seront vite diagnostiqués, et donc dont le corps n'aura pas eu le temps de se détériorer (par exemple, la déminéralisation osseuse qui se produit sur des années/dizaines d'années).

Propositions :

- Proposition 8 : Garantir une égalité de traitement aux malades
- Proposition 9 : Garantir et sécuriser l'accès à certains médicaments indispensables pour les malades, dont le cromoglycate de sodium, la famotidine, l'omalizumab et le cannabidiol de synthèse thérapeutique en préparation magistrale
- Proposition 10 : Encourager et faciliter la recherche clinique, et d'ores et déjà améliorer l'accès aux médicaments innovants existants, et en particulier les thérapies ciblées les plus efficaces pour traiter les pathologies mastocytaires clonales

Témoignages de malades

« Je vis dans la crainte que mes médicaments de maintenant disparaissent comme d'autres ont disparu...mon corps souffre tellement à chaque rupture d'approvisionnement »

« Sans cromoglycate de sodium ou famotidine je ne peux plus m'alimenter »

« Le Xolair m'a sauvé la vie ! »

« Les nouveaux traitements pour les formes agressives sont bien plus supportables »

« J'aimerais que les laboratoires pharmaceutiques s'intéressent autant aux syndromes d'activation mastocytaires qu'au mastocytoses systémiques indolentes. Les deux maladies sont si proches cliniquement. La preuve, le Xolair fonctionne dans les deux cas».

Partie 4 : L'accompagnement au quotidien du malade et de son entourage

4-1 : la prise en charge socio-administrative

Les patients qui souffrent de pathologies mastocytaires sont atteints la plupart du temps de handicaps méconnus, par les médecins-conseils des MDPH ou des CPAM ou des assureurs privés. Ainsi des patients pas ou peu symptomatiques peuvent rencontrer des problèmes notamment d'accès aux crédits bancaire/immobiliers et les autres patients plus symptomatiques peuvent se voir refuser l'accès aux ALD, MDPH etc.

Or, ces pathologies étant systémiques, elles requièrent de penser la totalité des handicaps pour aborder le taux d'incapacité. Il convient de s'interroger sur la possibilité de disposer d'un document, tel qu'un protocole uniforme, qui serait signé par des médecins référents et communiqué par le biais des patients au médecin-conseil, qu'il s'agisse des médecins-conseils des MDPH, des Caisses de Sécurité Sociale, et aussi des assureurs privés. Une ALD 100 % devrait être automatiquement accordée, y compris aux SAMA et aux MCAD-NOS très symptomatiques, alors que c'est encore difficile parfois à l'heure actuelle. Ceci permettrait d'éviter que ces médecins aillent parcourir Internet en se fondant sur des informations parfois erronées ou mal comprises.

Une fiche concernant la pathologie, dont sa sévérité, spécifiquement concernée et propre au patient (mastocytose systémique, SAMA...), serait informative, et représenterait le protocole uniforme pour la transmission des données personnelles aux différents experts (MDPH, CPAM et Assureurs privés). Elle devra être co-élaborée entre le CEREMAST et ASSOMAST.

4-2 : la prise en charge familiale et professionnelle

Les aidants doivent pouvoir être informés dès le début de la prise en charge ; pour leur expliquer la pathologie, et éventuellement la conduite à tenir en cas d'urgence (choc anaphylactique). Ceci pourrait être réalisé *via* une fiche informative (en plus de la mise en place d'une éducation thérapeutique en cours d'instauration). L'aidant pourra aussi demander à recevoir la PCH aidant, dans le cadre d'une demande à la MDPH. Les départements devront appliquer ces PCH de manière efficace. Aujourd'hui encore, ASSOMAST compte trop de remontées d'adhérents qui doivent engager des procédures avec des avocats afin de faire appliquer les décisions de PCH aidant.

Tout doit être mis en œuvre pour que la personne malade puisse continuer à exercer une activité professionnelle, si cela est possible évidemment. Si ce n'est pas le cas, les médecins qui suivent le patient ne doivent pas hésiter à l'accompagner dans des arrêts maladie. Les malades ont en effet souvent tendance à vouloir se donner au maximum, notamment parce que leur maladie n'est pas connue ni reconnue, et aussi parce qu'arrêter son travail constitue souvent un véritable déchirement. La gestion de la maladie occupant déjà un temps très important (rééducation, consultations variées,

temps de repos etc..), il faut veiller à ce que les malades ne se trouvent pas dans des situations de « *burn-out* » médical ou professionnel.

Il est aujourd'hui encore, difficile de se voir attribuer l'AAH (qui nous le rappelons est en général donnée pour 2 ans...alors que le délai même d'examen d'un dossier est de presque 2 ans), faute de connaissance et donc de reconnaissance des pathologies mastocytaires par la MDPH, dont nous rappelons que le maximum, bien que revalorisé en avril 2024, est toujours en dessous du seuil de pauvreté.

Certains patients vivent sans revenu, ou avec le RSA, ou avec des indemnités journalières (temporaires) ou une invalidité dont le minimum est de 311,56 euros imposables, ou chez la famille, qui n'est pas toujours en mesure ou en souhait, d'aider. Comme la maladie peut se révéler handicapante chez des personnes jeunes, qui n'ont pas encore suffisamment travaillé, les pensions calculées par la Sécurité Sociale sont souvent extrêmement faibles. Elles sont complétables par l'AAH, mais comme l'invalidité est imposée, et que c'est le brut de l'invalidité qui est complété, une personne peut parfaitement se retrouver avec moins que le maximum de l'AAH. En outre, les personnes n'ont pas forcément de prévoyance, solution qui permet parfois de compléter la pension d'invalidité. Aussi, les médecins-conseils connaissant également mal les pathologies mastocytaires récentes, il arrive que des patients incapables de travailler se retrouvent placés en invalidité catégorie 1, c'est-à-dire « capables de travailler ».

ASSOMAST est encore trop souvent témoin de cas de malades qui doivent faire des recours contentieux pour obtenir finalement « une misère » ; contentieux qui ajoutent encore de la charge mentale à celle conséquente de la maladie, du travail, de la gestion de la vie personnelle.

Propositions

- Proposition 11 : Informer les aidants et sécuriser leur rôle d'accompagnement des malades
- Proposition 12 : Faciliter les démarches arrêt maladie ou invalidité en établissant un protocole uniforme pour transmission aux médecins conseils (MDPH, Assurance maladie, assureurs privés) afin qu'ils disposent de critères permettant de juger de la sévérité ou non de telle pathologie
- Proposition 13 : Favoriser et prioriser le maintien de l'emploi

Témoignages de malades

« Il est difficile pour le patient de sortir de cette sensation d'être « un boulet » pour les autres au quotidien et de pouvoir se dire qu'on a le droit d'être malade ».

« La maladie est aussi extrêmement difficile sur le plan professionnel. Il y a des professions dans lesquelles le fait d'être malade est encore très mal vu. Le malade se sent alors devenir presque inutile pour le marché du travail ».

« Il faut également faire sortir le malade lui-même de l'anonymat car il reste encore trop enfermé chez lui à se dire qu'il n'a plus aucune valeur sur le plan socio-professionnel »

« Pour le moment je n'ai encore aucun revenu en propre et ma retraite sera plus que maigre car je n'ai jamais été en invalidité et ma reconnaissance MDPH a été bien trop tardive »

« Pour la MDPH, ma maladie n'est pas handicapante mais elle a totalement occulté tout ce qui relève du handicap invisible... »

Partie 5 et Conclusion : La problématique de l'errance diagnostique des patients avec maladies et syndromes en cours de caractérisation.

Comme déjà souligné en introduction, les centres de compétence et de référence des maladies du mastocyte font face à un afflux majeur de demandes de consultations pour des signes d'activation mastocytaire qui au final sont assez frustrés et parfois secondaires à des maladies tels que le COVID long, la fatigue chronique ou bien le trouble du spectre de l'hypermobilité. Ces maladies ne sont a priori pas liées à une maladie primitive du mastocyte, mais elles peuvent être l'origine d'une atteinte extrêmement sévère du patient avec détérioration majeure de sa qualité de vie. Compte tenu en général de l'absence de circuit dédié et de prise en charge spécifique (sauf peut-être pour le COVID long, et encore ; malgré une reconnaissance par la HAS et l'ONU, cette maladie est encore trop souvent niée ou "psychologisée", comme c'est souvent le cas quand la médecine méconnaît un syndrome, d'autant plus quand il est nouveau), des patients sollicitent une prise en charge aux CEREMAST pour les aider, bien que leurs symptômes d'activation mastocytaire ne contribuent pas à leur handicap le plus important. Ces demandes engendrent un engorgement des centres, qui se retrouvent alors avec des dilemmes éthiques parfois incompréhensibles, sur qui doit être prioritaire entre la leucémie à mastocytes avec une espérance de vie de quelques mois malgré le traitement, ou le covid long avec SAMA. Bien souvent, quand le SAMA est secondaire à ces maladies précitées, les premiers traitements peuvent au moins être mis en place en ville, et heureusement soulager grandement les malades. En conclusion, notre association représentant les pathologies du mastocyte dans leur ensemble, demande en urgence des moyens pour celles-ci, mais aussi pour les autres pathologies précitées souvent associées.

Références bibliographiques utiles et pertinentes

- 1.Valent P, Hartmann K, Hoermann G, Reiter A, Alvarez-Twose I, Brockow K, et al. Harmonization of Diagnostic Criteria in Mastocytosis for Use in Clinical Practice: WHO vs ICC vs AIM/ECNM. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2024.
- 2.Valent P, Akin C, Arock M. Reversible Elevation of Tryptase Over the Individual's Baseline: Why is It the Best Biomarker for Severe Systemic Mast Cell Activation and MCAS? *Current allergy and asthma reports*. 2024;24(3):133-41.
- 3.Shin H, Lyons JJ. Alpha-Tryptase as a Risk-Modifying Factor for Mast Cell-Mediated Reactions. *Current allergy and asthma reports*. 2024;24(4):199-209.
- 4.Rets AV, George TI. How I diagnose systemic mastocytosis. *American journal of clinical pathology*. 2024.
- 5.Nicoloro-SantaBarbara J, Majd M, Burdick KE, Dixon V, Giannetti MP. Cognitive Impairment and Depression in Mastocytosis: A Synthesis of the Literature. *Current allergy and asthma reports*. 2024;24(2):53-62.
- 6.Gulen T. Using the Right Criteria for MCAS. *Current allergy and asthma reports*. 2024;24(2):39-51.
- 7.Gotlib J, Gerds AT, Abdelmessieh P, Ali H, Castells M, Dunbar A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Systemic Mastocytosis, Version 3.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2024;22(2D).
- 8.Gonzalez-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Predictors of Clonality and Underlying Mastocytosis in Mast Cell Activation Syndromes. *Current allergy and asthma reports*. 2024;24(2):25-32.
- 9.Farmer I, Radia DH. Systemic Mastocytosis: State of the Art. *Current hematologic malignancy reports*. 2024.
- 10.Castells M, Giannetti MP, Hamilton MJ, Novak P, Pozdnyakova O, Nicoloro-SantaBarbara J, et al. Mast cell activation syndrome: Current understanding and research needs. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2024;154(2):255-63.
- 11.Brockow K, Bent RK, Schneider S, Spies S, Kranen K, Hindelang B, et al. Challenges in the Diagnosis of Cutaneous Mastocytosis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2024;14(2).
- 12.Wang SA, Orazi A, Gotlib J, Reiter A, Tzankov A, Hasserjian RP, et al. The international consensus classification of eosinophilic disorders and systemic mastocytosis. *American journal of hematology*. 2023;98(8):1286-306.
- 13.Valent P, Sotlar K, Horny HP, Arock M, Akin C. World Health Organization Classification and Diagnosis of Mastocytosis: Update 2023 and Future Perspectives. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2023;43(4):627-49.
- 14.Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annual review of pathology*. 2023;18:361-86.
- 15.Sagües-Sesé E, García-Casares N, Álvarez-Twose I. Cognitive, neuropsychiatric and neurological alterations in mastocytosis: A systematic review. *Clinical and translational allergy*. 2023;13(12):e12319.
- 16.Pyatilova P, Siebenhaar F. Measuring Symptom Severity and Quality of Life in Mastocytosis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2023;43(4):751-62.
- 17.Parente R, Giudice V, Cardamone C, Serio B, Selleri C, Triggiani M. Secretory and Membrane-Associated Biomarkers of Mast Cell Activation and Proliferation. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(8).
- 18.Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *American journal of hematology*. 2023;98(7):1097-116.
- 19.Gülen T. A Puzzling Mast Cell Trilogy: Anaphylaxis, MCAS, and Mastocytosis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023;13(21).

20. Giannetti MP, Nicoloso-SantaBarbara J, Godwin G, Middlesworth J, Espeland A, Castells MC. Drug and Venom Allergy in Mastocytosis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2023;43(4):699-710.
21. Chantran Y, Valent P, Arock M. KIT Mutations and Other Genetic Defects in Mastocytosis: Implications for Disease Pathology and Targeted Therapies. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2023;43(4):651-64.
22. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, Niedoszytko M, Triggiani M, Arock M, et al. Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. *International archives of allergy and immunology*. 2022;183(7):693-705.
23. Sciumè M, De Magistris C, Galli N, Ferretti E, Milesi G, De Roberto P, et al. Target Therapies for Systemic Mastocytosis: An Update. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2022;15(6).
24. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Deininger MW, Pettit KM, et al. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood advances*. 2022;6(21):5750-62.
25. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2022;36(8):2108-20.
26. Radia DH, Moonim MT. Update on diagnostic approaches and therapeutic strategies in systemic mastocytosis. *Best practice & research Clinical haematology*. 2022;35(2):101380.
27. Gülen T, Akin C. Anaphylaxis and Mast Cell Disorders. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2022;42(1):45-63.
28. Bonadonna P, Nalin F, Olivieri F. Hereditary alpha-tryptasemia. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2022;22(5):277-82.
29. Akin C, Arock M, Valent P. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of indolent systemic mastocytosis: Are we there yet? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2022;149(6):1912-8.
30. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *HemaSphere*. 2021;5(11):e646.
31. Jackson CW, Pratt CM, Rupprecht CP, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Mastocytosis and Mast Cell Activation Disorders: Clearing the Air. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(20).
32. Below S, Michaelis LC. Avapritinib in the Treatment of Systemic Mastocytosis: an Update. *Current hematologic malignancy reports*. 2021;16(5):464-72.

Avec le soutien institutionnel de Blueprint Medicines

