

# Université Paris Descartes

Ecole Doctorale Cognition, Comportement, Conduites Humaines

*Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé /EA 4057*

## Manifestations Psychologiques de la Mastocytose

*Identification, Description, Rôle des Mécanismes de  
Régulation Emotionnelle et des Facteurs Biologiques*

Par Daniela Silva Moura  
Thèse de doctorat de Psychologie  
Dirigée par Serge Sultan

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2013

Devant un jury composé de :

Pr. Serge Sultan, *Directeur*  
Pr. Jean Louis Adrien, *Codirecteur*  
Pr Elisabeth Spitz, *Président*  
Dr. Marc Benhamou, *Rapporteur*  
Pr. Philippe Fossati, *Rapporteur*  
Pr. Raphaël Gaillard, *Examineur*

Pr. Olivier Hermine, *Membre Invité*

« ...seule l'union de toutes les sciences a un but et une valeur. Et on peut donner une description très simple : c'est d'obéir au commandement de la divinité de Delphes, connais-toi toi-même. »

**Erwin Schrödinger,**

*Philosophe et physicien, prix Nobel de physique en 1933 pour avoir formulé « l'équation de Schrödinger ».*

*Pour*

*Ivan, Amanda, Victor*

*Et Patricia*

## REMERCIEMENTS

*Merci au **Pr. Serge Sultan**, ainsi qu'au **Pr. Jean Louis Adrien***

*Un remerciement tout particulier au **Pr. Olivier Hermine** de m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail auprès des patients et de m'avoir fait confiance dans l'accomplissement de ces travaux qui m'ont beaucoup appris et passionné.*

*Merci au **Pr. Elisabeth Spitz** d'avoir accepté de présider mon jury ainsi qu'aux membres du jury d'avoir accepté de juger mon travail : **Pr. Raphaël Gaillard, Dr. Marc Benhamou, Pr. Philippe Fossati***



## ***Centre de Référence des Mastocytoses***

*Un remerciement spécial à **Anne Florence Bellais** pour toute son aide logistique et surtout pour son soutien. Sans ton aide précieuse la réalisation de ce travail aurait sans doute été beaucoup plus fastidieuse et difficile.*

*Merci à Stéphane Barete pour son humour et pour nos discussions*

*Merci aux Pr. Olivier Lortholary et Pr. Crystine Bodemer pour leur confiance*

*Un grand Merci à **Sophie Georgin-Lavialle** avec qui j'ai eu des discussions enrichissantes et des collaborations très fructueuses. Merci pour ton dynamisme et pour ton soutien*

***Merci aux Infirmières de la Consultation et aux Infirmières de l'Hôpital de Jour des Maladies Infectieuses,***

*Aux Drs Fany Lanternier et Hélène Coignard qui m'ont aidé à rencontrer mes premiers patients*

***Merci aux patients qui ont accepté de répondre ces questionnaires***

***Merci également à***

*Sophie Bodson pour son autonomie, franchise et intérêt et à qui je dois l'organisation de mes bases de données et dossiers*

*Julie Bruneau pour sa collaboration dans le travail sur les télomères*

*Anne Laure Gaucon pour avoir rentré les données de plus de 200 patients en excell...*

*Nathalie Pillet et François Montestruc, AbScience pour leur aide et surtout Nathalie Pillet pour ses conseils en statistique*

*Cédric Baude, AFIRMM pour son soutien*

*Et surtout :*

*Ivan, Amanda, Victor parce que ce sont les personnes les plus importantes sans lesquelles rien n'aurait été possible.*

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>4</b>
ABREVIATIONS .....	9
AVANT PROPOS .....	10
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
INTRODUCTION GENERALE .....	13
<b>ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES</b> .....	<b>15</b>
LA MASTOCYTOSE.....	15
<i>Epidémiologie</i> .....	15
<i>Manifestations Cliniques</i> .....	17
<i>Traitement</i> .....	19
<i>Traitement par Inhibiteur de Tyrosine Kinase : Masitinib</i> .....	20
LE MASTOCYTE .....	21
LES MASTOCYTES DANS LE CERVEAU .....	22
<i>Leur localisation</i> .....	22
<i>Nombre et Activité</i> .....	23
<i>Fonction physiologique</i> .....	24
LES TELOMERES.....	25
<i>Implication des mastocytes dans la réponse au stress et le raccourcissement des télomères au cours de la mastocytose ?</i> .....	26
LA VOIE METHABOLIQUE DU TRYPTOPHANE .....	27
<i>Déviation du métabolisme de la sérotonine produite par les mastocytes au profit de la voie IDO au cours de la mastocytose ?</i> .....	29
<b>ASPECTS EMOTIONNELS ET COGNITIFS</b> .....	<b>30</b>
LA DEPRESSION .....	30
<i>Epidémiologie</i> .....	31
<b>ASPECTS COGNITIFS DE LA DEPRESSION</b> .....	<b>33</b>
<i>Suppression et Réévaluation émotionnelle</i> .....	37
<b>DEPRESSION DANS LA MASTOCYTOSE</b> .....	<b>38</b>
TROUBLES DE L'ATTENTION ET MEMOIRE .....	39
<i>Epidémiologie</i> .....	39
<b>LES TROUBLES DE L'ATTENTION ET DE LA MEMOIRE DANS LA MASTOCYTOSE</b> .....	<b>40</b>
<b>OBJECTIFS DE LA THESE</b> .....	<b>40</b>
L'HYPOTHESE GENERALE .....	41
<b>RESULTATS</b> .....	<b>44</b>
ARTICLE 1 : DEPRESSION DANS LA MASTOCYTOSE .....	45
Présentation .....	45
ARTICLE 2 : TROUBLES COGNITIFS DANS LA MASTOCYTOSE .....	47
Présentation .....	47
ARTICLE 3 : REGULATION EMOTIONNELLE ET DEPRESSION DANS LA MASTOCYTOSE.....	49
Présentation .....	49
ARTICLE 4: DEPRESSION, STRESS PERÇU ET LONGUEUR DES TELOMERES DANS LA MASTOCYTOSE .....	51

Présentation .....	51
ARTICLE 5 : TROUBLES PSYCHOLOGIQUES DANS LA MASTOCYTOSE ET METABOLISME DU TRYPTOPHANE.....	53
Présentation .....	53
<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>55</b>
FACTEURS PSYCHOLOGIQUES : DEPRESSION, TROUBLES DE LA MEMOIRE ET REGULATION EMOTIONNELLE DANS LA MASTOCYTOSE.....	56
LA DEPRESSION DANS LA MASTOCYTOSE .....	56
PRISE EN CHARGE DE LA DEPRESSION DANS LA MASTOCYTOSE : MASITINIB /INTERVENTIONS AXEES SUR LES MECANISMES EMOTIONNELS.....	60
LES TROUBLES COGNITIFS DANS LA MASTOCYTOSE.....	63
TROUBLES DE LA MEMOIRE ET LIENS AVEC LA DEPRESSION .....	64
REGULATION EMOTIONNELLE ET DEPRESSION DANS LA MASTOCYTOSE : LIENS AVEC LA CONFUSION EMOTIONNELLE.....	68
FACTEURS BIOLOGIQUES : HYPOTHESES SUR L'IMPLICATION DES MASTOCYTES DANS LES TROUBLES PSYCHOAFFECTIFS ET COGNITIFS DE LA MASTOCYTOSE .....	70
<i>Influence des mastocytes via la réponse de stress et la déviation de la voie métabolique du tryptophane vers l'IDO. ....</i>	<i>72</i>
<i>Influence des mastocytes via des mécanismes neuroendocriniens : les hormones sexuelles.....</i>	<i>79</i>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>85</b>
ANNEXES.....	104
<i>Méthodes d'Evaluation des variables psychologiques et émotionnelles .....</i>	<i>104</i>



## ***Abreviations***

CRH: hormone libératrice de la corticopropine

ACTH: hormone adrenocorticotrope

SCF : stem cell factor

HPA : axe hypothalamo-adénohypophysaire

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

## ***Avant propos***

**La mastocytose** se définit par une accumulation excessive de mastocytes dans un ou plusieurs organes ou tissus. Classiquement, on distingue deux types de mastocytose : cutanée et systémique (indolente/ agressive). Si dans la plupart des cas la maladie ne raccourcit pas l'espérance de vie, elle reste néanmoins associée à un handicap souvent mal connu des médecins, difficile à évaluer et probablement lié à la libération de médiateurs mastocytaires. Des signes généraux comme la fatigue et des douleurs ostéomusculaires et articulaires diffuses pouvant avoir un retentissement majeur sur la qualité de vie sont observés chez ~20% à 30% des patients. Toutefois, certains patients peuvent présenter des symptômes moins spécifiques comme les troubles de l'humeur et de la concentration. Malgré l'impact de ces manifestations neuropsychiatriques, les efforts concentrés sur leur compréhension et celle de leurs liens avec la maladie ont été longtemps mis au second plan. En effet, ces troubles, et plus particulièrement la dépression ont été souvent négligés car jugés non spécifiques.

**La dépression** chez les patients atteints d'affections somatiques est un facteur de comorbidité assez fréquente. Sa présence est corrélée avec les échecs thérapeutiques, des traitements plus longs ainsi qu'une morbidité et une mortalité plus importantes. Elle soulève donc un problème de santé et économique majeurs. **Les troubles de l'attention et de la mémoire** dans les maladies chroniques non neurologiques et chez le sujet jeune de moins de 60 ans ne sont pas fortuits. Deux origines sont classiquement évoquées : soit ils proviennent des traitements, soit ils sont associés à la comorbidité dépressive et ce lien est souvent hâtivement interprété comme une relation de cause-effet. Des recherches plus récentes ont pu mettre en évidence des mécanismes psychoneuroimmunologiques communs aux deux pathologies (dépression et troubles de l'attention/mémoire), ce qui peut expliquer la fréquence

de ce lien. Toutefois, malgré des voies physiopathologiques communes, il semblerait que la dépression et les troubles de l'attention ne partagent pas toujours la même origine.

**L'objectif de cette thèse** était de décrire les troubles neuropsychologiques présents dans la mastocytose, notamment la dépression et les troubles de l'attention/ mémoire et d'étudier leurs relations avec des caractéristiques émotionnelles et biologiques. Nos travaux de recherche ont porté sur la description de ces troubles et de leur prévalence. Une fois cette base établie, nous avons pu développer d'autres axes de recherche portant notamment sur l'investigation des liens entre ces troubles émotionnels et cognitifs et des aspects biologiques comme l'effet d'un inhibiteur de tyrosine kinase bloquant les mastocytes sur la dépression ; les liens entre le stress perçu, la dépression et la longueur des télomères ; les liens entre la dépression et les troubles cognitifs et le métabolisme du tryptophane et les liens entre la dépression et les compétences de régulation émotionnelle.

**Le plan** du manuscrit est le suivant : Après un bref rappel sur la mastocytose, les mastocytes et les principaux thèmes abordés (dépression, troubles de la mémoire, régulation émotionnelle) les différents travaux de recherche développés au cours de cette thèse seront présentés.

- 1- La dépression au cours de la mastocytose : sa description, sa prévalence, ses relations avec la qualité de vie et l'effet d'un traitement inhibiteur de tyrosine kinase visant les mastocytes.
- 2- Les troubles cognitifs au cours de la mastocytose : leur description, leur prévalence et leurs relations avec la dépression.
- 3- L'article sur le rôle joué par les compétences de régulation émotionnelle dans la dépression chez les patients avec mastocytose
- 4- L'étude des liens entre la dépression, le stress perçu et la longueur des télomères.

5- L'étude des liens entre la voie catabolique du Tryptophane catalysée par l'IDO, la dépression et les troubles cognitifs dans la mastocytose.

La présentation de ces différents travaux est suivie d'une discussion générale ainsi que d'une présentation de quelques perspectives de travaux de recherche à développer.

# INTRODUCTION

## *INTRODUCTION GENERALE*

Les mastocytes sont des cellules du système hématopoïétique<sup>1</sup> différenciées dans les tissus cible et dont le précurseur est produit dans la moelle osseuse [1]. C'est l'accumulation excessive de mastocytes dans un ou plusieurs organes ou tissus (comme la peau, la moelle osseuse, les organes lymphatiques, le foie, la rate, le tube digestif, le système nerveux central) qui caractérise la mastocytose [2-4]. Les mastocytoses sont des maladies rares (environ 3/100.000 personnes) avec une symptomatologie et un pronostic hétérogènes. Selon le degré d'atteinte des tissus concernés, elles sont classées en formes indolentes ou agressives. Les formes agressives sont rares (10-15%) et se caractérisent par une dégénérescence des organes atteints qui engage le pronostic vital. Les formes indolentes ne compromettent pas le pronostic vital, sont plus fréquentes (90%) et comprennent les mastocytoses systémiques et cutanées pures [5, 6]. Les manifestations cliniques de cette maladie sont variables et sont dues soit à la libération de médiateurs mastocytaires, soit aux conséquences d'une infiltration par des mastocytes tumoraux. Parmi ces manifestations cliniques il existe des symptômes pouvant être chroniques (prurit, urticaire pigmentaire, céphalée, douleurs osseuses, articulaires et musculaires, vertiges, douleurs abdominales, nausée, vomissements, diarrhée, asthénie, tachycardie, palpitations, difficultés respiratoires, fractures/ostéoporose...) ou paroxystiques

---

<sup>1</sup> Qui concerne l'hématopoïèse (formation des globules rouges et des globules blancs dans la moelle osseuse).

(flush<sup>2</sup>, syncope, choc anaphylactique) [3, 7]. Les symptômes neuropsychologiques (dépression, troubles de l'attention et de la mémoire) font partie des manifestations chroniques de la mastocytose. Bien que cliniquement observés, ces symptômes neuropsychologiques et leurs liens avec les aspects biologiques de la maladie ont fait l'objet de peu d'études spécifiques [8]. Les patients souffrant de mastocytose et concernés par ces troubles expriment une grande souffrance liée à l'incompréhension et au manque de reconnaissance de leurs symptômes aussi bien par eux-mêmes que par le corps médical ou les proches. L'étude de ces troubles était donc une mission importante auprès de ces patients. En effet, une étude approfondie de leurs caractéristiques et de leur statut dans cette maladie sert aussi bien à répondre aux interrogations et besoins des patients et des professionnels de la santé qu'à émettre des hypothèses sur le rôle des mastocytes dans l'étiologie de ces symptômes et ouvrir des nouvelles perspectives de recherche pour mieux comprendre la maladie, et proposer des stratégies de prise en charge mieux adaptées. L'étude de ces troubles et de leurs relations avec des caractéristiques biologiques et la régulation émotionnelle a été le principal objet de cette thèse.

---

<sup>2</sup> Manifestation cutanée survenant par accès et se caractérisant par un érythème congestif (coloration rouge intense) passager du visage, du cou et de la partie supérieure du tronc. Le flush est dû à la libération pathologique excessive d'histamine par les mastocytes.

# ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

## LA MASTOCYTOSE

### Epidémiologie

La **mastocytose** est un syndrome myéloprolifératif aux symptômes et atteintes très hétérogènes. Elle est caractérisée par la **prolifération et/ou l'accumulation anormale de mastocytes** dans au moins un tissu ou organe (principalement, la peau, l'os, le tube digestif, le foie, la rate) [9]. C'est une **maladie rare** dont la prévalence dans le monde est estimée entre 200 000 et 300 000 patients. Elle touche autant les hommes que les femmes et préférentiellement caucasiens. En 2011 l'Association Française pour les Initiatives de

Tableau 1. Classification des mastocytoses (OMS, 2001), d'après Akins et al, 2009

<b>Cutannée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absence d'atteinte systémique, survenue avant l'âge de 2 ans</li> </ul>	Bon pronostic
<b>Systémique indolente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas d'argument en faveur d'une forme grave, survenue après l'âge de 2 ans</li> <li>Forme la plus fréquente chez l'adulte</li> </ul>	
<b>Mastocytosis « Smoldering »</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltration médullaire, pas d'insuffisance d'organe (signes C), présence de signes B (dysmyélopoyèse, organomégalie)</li> </ul>	
<b>Syndrome d'activation monoclonal ou non</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signes de dégranulation, pas d'amas mastocytaire</li> </ul>	
<b>Mastocytose systémique associée à une hémopathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Classiquement associée à une myélodysplasie ou s. myéloprolifératif</li> </ul>	Celui de l'hémopathie associée
<b>Mastocytose systémique agressive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Défaillance d'organe (signes C), insuffisance médullaire, ascite, syndrome de malabsorption, fractures pathologiques</li> </ul>	Mauvais pronostic
<b>Leucémie à Mastocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mastocytes atypiques (plus de 10%), mastocytes circulants ou plus de 20% sur le myélograme</li> </ul>	
<b>Sarcome mastocytaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeur maligne détruisant les tissus mous, mastocytes atypiques</li> </ul>	
<b>Mastocytome extra-cutané</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeur bénigne rare, cellules matures normales</li> </ul>	Bon pronostic

Recherche sur les Mastocytes et la Mastocytose (AFIRMM) a recensé 2100 patients atteints de mastocytose en France dont au moins 10% d'enfants.

Classiquement, on distingue deux types de mastocytose : cutanée pure (mastocytes uniquement dans la peau) et systémique (mastocytes dans un organe au moins autre que la peau comme la moelle, le foie, la rate, les os... ) [10-12]. La **mastocytose** cutanée pure est une maladie essentiellement pédiatrique. Dans cette forme, les mastocytes envahissent uniquement la peau et chez l'enfant elle disparaît le plus souvent, lors de la puberté. Les **mastocytoses systémiques** concernent plus souvent les adultes. Les mastocytoses systémiques sont ensuite classées en **formes indolente** (>90% des cas) et **agressive** (10-15%) lorsque l'infiltration est responsable d'un dysfonctionnement de l'organe atteint. Parfois, la forme agressive est associée à une hémopathie clonale, le plus souvent myéloïde (myélodysplasie, syndrome myéloprolifératif) (Tableau 1) [13]. Son pronostic vital est lié au degré d'infiltration tissulaire, aux hémopathies associées et à certaines manifestations paroxystiques (choc anaphylactique lié à la libération du contenu des granules mastocytaires). Cependant, si dans la plupart des cas la maladie **ne diminue pas l'espérance de vie** [14], elle reste associée à un **handicap important**, souvent mal connu et mal compris car difficilement objectivable. Ainsi, dans leur étude, Hermine et al montrent que les patients présentant des formes cutanées et des formes systémiques indolentes se sentent majoritairement handicapés par leur maladie et 15% à 28% d'entre eux sévèrement [5]. Cette même étude montre que ce handicap perçu n'est pas lié aux caractéristiques cliniques objectivables telles que le statut KIT ou le niveau de tryptase sérique.



## **Manifestations Cliniques**

**Les signes cliniques** de la mastocytose sont liés soit à la dégranulation mastocytaire soit à l'infiltration tumorale. Des signes généraux comme la fatigue et des douleurs ostéomusculaires et articulaires diffuses (même sans lésion) pouvant être très sévères sont observés [9, 15, 16]. Une baisse de la libido serait notée chez la moitié des patients mais ce chiffre est probablement sous-estimé car de nombreux patients n'évoquent pas spontanément le problème et ne sont pas systématiquement interrogés là-dessus. D'autres symptômes plus rares et moins caractéristiques comme les comportements agressifs paroxystiques sont également connus en clinique mais il y a peu ou pas d'étude empirique à leur propos.

**Tableau 2. Symptômes de la mastocytose, d'après Hermine et al, 2008**

Symptom	Rank <sup>a</sup>	Controls			Patients			P-value <sup>b</sup>	
		n	Any disability <sup>c</sup>	Severe or intolerable disability <sup>d</sup>	n	Any disability <sup>c</sup>	Severe or intolerable disability <sup>d</sup>	Any disability <sup>c</sup>	Severe or intolerable disability <sup>d</sup>
Psychological impact	1	90	9 (10%)	1 (1%)	363	261 (72%)	120 (33%)	<0.0001	<0.0001
Asthenia	2	90	34 (38%)	3 (3%)	362	296 (82%)	102 (28%)	<0.0001	<0.0001
Pruritus	3	90	25 (28%)	3 (3%)	363	299 (82%)	82 (23%)	<0.0001	<0.0001
Food allergy/intolerance	4	90	9 (10%)	0 (0%)	363	222 (61%)	97 (27%)	<0.0001	<0.0001
Erythematous crisis	5	90	17 (19%)	1 (1%)	363	293 (81%)	69 (19%)	<0.0001	<0.0001
Muscle and joint pain, cramps	6	90	36 (40%)	3 (3%)	363	276 (76%)	71 (20%)	<0.0001	0.0002
Pollakiuria	7	90	58 (64%)	6 (7%)	362	263 (73%)	64 (18%)	0.12	0.0098
Drug allergy	8	90	16 (18%)	0 (0%)	363	205 (56%)	70 (19%)	<0.0001	<0.0001
Aerophagia/eructation	9	90	43 (48%)	1 (1%)	363	229 (63%)	62 (17%)	0.0080	<0.0001
Dyspnea/bronchoreactivity	10	90	15 (17%)	3 (3%)	362	154 (43%)	94 (26%)	<0.0001	<0.0001
Headache	11	90	34 (38%)	4 (4%)	362	250 (69%)	48 (13%)	<0.0001	0.0190
Bone pain	12	90	16 (18%)	0 (0%)	363	196 (54%)	65 (18%)	<0.0001	<0.0001
Reduced sexual relations	13	90	11 (12%)	4 (4%)	362	132 (36%)	65 (18%)	<0.0001	0.0014
Epigastric pain	14	90	35 (39%)	2 (2%)	362	249 (69%)	40 (11%)	<0.0001	0.0100
Ocular discomfort	15	90	43 (48%)	1 (1%)	363	219 (60%)	55 (15%)	0.0309	0.0003
Memory loss	16	90	32 (36%)	0 (0%)	362	240 (66%)	34 (9%)	<0.0001	0.0025
Tinnitus	17	90	29 (32%)	1 (1%)	363	166 (46%)	47 (13%)	0.0205	0.0011
Pseudo-occlusive syndrome	18	90	20 (22%)	0 (0%)	363	199 (55%)	36 (10%)	<0.0001	0.0018
Infections (bronchitis, rhinitis, conjunctivitis)	19	90	25 (28%)	2 (2%)	363	182 (50%)	38 (10%)	0.0001	0.0136
Olfactive intolerance	20	90	33 (37%)	1 (1%)	363	188 (52%)	39 (11%)	0.0102	0.0039
Social interaction	21	90	9 (10%)	0 (0%)	362	200 (55%)	26 (7%)	<0.0001	0.0088
Depression	22	90	19 (21%)	0 (0%)	362	205 (57%)	22 (6%)	<0.0001	0.0114 <sup>e</sup>
Mobility	23	90	6 (7%)	0 (0%)	363	153 (42%)	35 (10%)	<0.0001	0.0022
Anaphylactic shock	24	90	12 (13%)	0 (0%)	363	160 (44%)	30 (8%)	<0.0001	0.0048
Sweating	25	90	19 (21%)	2 (2%)	363	169 (47%)	30 (8%)	<0.0001	0.0452
Stomatitis	26	90	28 (31%)	1 (1%)	363	145 (40%)	34 (9%)	0.12	0.0086
Flush	27	90	9 (10%)	0 (0%)	363	190 (52%)	23 (6%)	<0.0001	0.0123 <sup>e</sup>
Performance status	28	90	11 (12%)	1 (1%)	362	187 (52%)	25 (7%)	<0.0001	0.0346
Hemorrhoids	29	90	19 (21%)	1 (1%)	363	156 (43%)	23 (6%)	0.0001	0.06 <sup>e</sup>
Cough	30	90	22 (24%)	0 (0%)	362	171 (47%)	9 (2%)	<0.0001	0.22 <sup>e</sup>
Ear/nose/throat inflammation	31	90	13 (14%)	0 (0%)	362	120 (33%)	20 (6%)	0.0005	0.0188 <sup>e</sup>
Erectile function/ability to make love	32	90	10 (11%)	2 (2%)	362	71 (20%)	34 (9%)	0.06	0.0246
Nausea, vomiting	33	90	20 (22%)	0 (0%)	363	179 (49%)	12 (3%)	<0.0001	0.14 <sup>e</sup>
Diarrhea	34	90	6 (7%)	0 (0%)	363	127 (35%)	10 (3%)	<0.0001	0.22 <sup>e</sup>
Warts	35	90	14 (16%)	1 (1%)	363	82 (23%)	10 (3%)	0.14	0.70 <sup>e</sup>
Pain	36	90	4 (4%)	0 (0%)	362	71 (20%)	7 (2%)	0.0005	0.35 <sup>e</sup>
Folliculitis	37	90	7 (8%)	1 (1%)	362	56 (15%)	6 (2%)	0.06	1.00 <sup>e</sup>
Dysuria	38	90	6 (7%)	0 (0%)	362	51 (14%)	3 (1%)	0.06	1.00 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Symptoms were ranked according to the average score (grade×weight).

<sup>b</sup>P-values were calculated between controls and patients by Chi square test except where noted.

<sup>c</sup>Grades 1–4.

<sup>d</sup>Grades 3 and 4 only.

<sup>e</sup>P-value calculated by Fisher's exact test. Statistically significant differences (<0.05) are shown in italics.

doi:10.1371/journal.pone.0002266.t003

Pour un même type d'atteinte, l'impact fonctionnel de ces manifestations cliniques est ressenti et vécu de façon très hétérogène d'un patient à l'autre. Ainsi, **le handicap** dans la mastocytose reste difficile à objectiver, car **déterminé par la perception subjective que le malade a de ses symptômes, et non pas par les caractéristiques cliniques objectives de la maladie et de ses manifestations cliniques** [5]. Dans une étude récente de l'AFIRMM portant sur plus de 300 patients, 70% d'entre eux s'estiment handicapés par leur maladie dont 25% sévèrement. Ce handicap n'était pas corrélé à la masse mastocytaire, à l'agressivité de la maladie, au taux de tryptase sérique ni aux types de mutations de *c-Kit* [5]. Ainsi, des patients présentant une urticaire pigmentaire isolée peuvent s'estimer davantage handicapés que des patients avec des formes agressives de la maladie.

## **Traitement**

La prise en charge de la mastocytose indolente vise surtout le soulagement des symptômes et nécessite un ajustement thérapeutique adapté à chaque profil de patient. Le traitement est donc **essentiellement symptomatique** [17]. Jusqu'à très récemment le traitement visait surtout à prévenir et à **limiter la dégranulation et/ou ses conséquences** ainsi qu'à **contrôler la prolifération tumorale mastocytaire**. De nouvelles approches thérapeutiques sont en cours de développement. Ces approches utilisent **des inhibiteurs de tyrosine kinase** qui visent l'activité tyrosine kinase de KIT, muté dans cette maladie, afin **de bloquer l'activation, la migration et la survie des mastocytes pathologiques**.

### ***Traitement par Inhibiteur de Tyrosine Kinase : Masitinib***

**Le KIT** (CD117) est le récepteur du *Stem Cell Factor* (SCF) qui est la principale cytokine impliquée dans la mastocytose<sup>3</sup>. Les adultes avec mastocytose systémique présentent habituellement des mutations du gène *c-Kit* du type D816V, ce qui permet la survie et la prolifération de ces cellules [18]. Les mastocytes expriment ce récepteur tout au long de leur différenciation. **Le Masitinib** est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) qui présente une forte affinité et sélectivité in vitro pour le récepteur KIT. Il a montré son efficacité in vivo lors des tests avec des patients symptomatiques atteints de mastocytose systémique. Ce médicament se lie sélectivement et **inhibe à la fois les formes sauvages<sup>4</sup> et mutées du *c-Kit***. Il agit en diminuant les symptômes cliniques dus à la libération de médiateurs mastocytaires ou la prolifération tumorale chez les patients atteints de formes systémiques indolentes et agressives [5].

---

<sup>3</sup> poïèse vient du grec et désigne la « création ». La mastopoïèse désigne donc la « création des mastocytes »

<sup>4</sup> Non mutées

## ***LE MASTOCYTE***



**Le mastocyte** a été décrit pour la première fois en 1878 par Paul Ehrlich. Il s'agit d'une cellule de l'immunité innée plus connue pour ses rôles dans les réponses d'hypersensibilité mais aussi pour ses réponses associées aux allergies, l'asthme,

les piqûres de moustique ou encore, dans les cas de réactions sévères, pour leur implication dans l'anaphylaxie [11, 19]. Ces cellules sont présentes en quantité variable dans tous les tissus vascularisés et organes (peau et surtout le long des vaisseaux) y compris le cerveau. **Les précurseurs** de ces cellules naissent dans la moëlle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques puis circulent dans le sang et **migrent sous l'influence de différentes chémokines** et cytokines (IL-6, IL-10, *Stem cell factor* (SCF) dont le récepteur est le **KIT (CD117)**) dans les différents tissus où ils vont adopter un **phénotype spécifique en fonction des caractéristiques micro-environnementales** locales [1, 20, 21].

Le mastocyte contient un gros noyau central et un cytoplasme rempli de très **nombreuses granulations** [19, 22]. Ces granulations contiennent de nombreux **médiateurs pré-formés** dont l'histamine, la sérotonine et l'héparine sont les plus notables [23-26]. Les médiateurs mastocytaires sont impliqués dans des nombreux processus biologiques : hypersensibilité, inflammation, défense contre certains parasites, réponse à une prolifération tumorale, cicatrisation ou fibrose, angiogenèse...

La quantité et la proportion des différents médiateurs pouvant être libérée par les mastocytes varient en fonction des caractéristiques du tissu dans lequel ils résident [27]. Lors de leur

**activation**, ces cellules dégranulent et déversent par exocytose les granules contenant des médiateurs dans les tissus environnants. Cette libération de granules de mastocytes peut avoir lieu en une seule fois ou de façon fragmentaire [28]. Lorsqu'un stimulus puissant provoque une libération massive des granules du mastocyte cela provoque une réaction anaphylactique [29].

Certains médiateurs sont libérés lors de la dégranulation, comme l'histamine ou la tryptase. D'autres médiateurs ne sont formés qu'après activation du mastocyte, comme certaines cytokines et chimiokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF et TNF $\alpha$ ) [30, 31]. La **dégranulation des mastocytes peut être médiée par les Immunoglobulines E**, par certains facteurs du complément (C3a, C4a, C5a), par certaines lymphokines ou bien **par des stimuli non immunologiques** comme certains aliments, des médicaments ou encore des stimulations physiques ou émotionnelles telles que le stress par exemple [24, 32].

## ***LES MASTOCYTES DANS LE CERVEAU***

**Les mastocytes sont présents dans le cerveau** des mammifères et des espèces aviaires [33-36]. Leur population y est probablement renouvelée à travers l'entrée de précurseurs présents dans la circulation. Bien que normalement les mastocytes matures ne pas soient présents dans le sang circulant, l'injection de mastocytes marqués dans le sang a permis de démontrer qu'ils pouvaient se retrouver dans le parenchyme cérébral une heure après leur injection [37, 38].

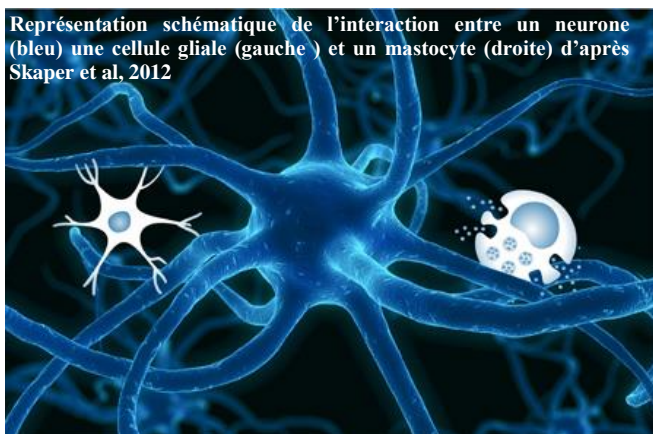
### **Leur localisation**

**Leur distribution dans le cerveau** est variable selon les espèces [39, 40]. Ces cellules se situent préférentiellement à proximité des vaisseaux sanguins, près de la barrière hémato-encéphalique (du côté du cerveau), mais aussi auprès des terminaisons nerveuses sensorielles

et sympathiques [33]. Par ailleurs, les mastocytes sont en **interaction fonctionnelle avec les neurones** situés à la périphérie et au centre du système nerveux. Leur implication dans la pathophysiologie de la migraine par le biais de leurs interactions avec des neurones cholinergiques et peptidergiques en est un exemple. Aussi, la capture de granules mastocytaires par des terminaisons pré-synaptiques a été démontrée [36, 41-43]. Sur le plan structurel, les mastocytes se retrouvent surtout et en **grande densité dans certaines structures du diencéphale, en particulier dans l'hypothalamus**, qui est impliqué dans les systèmes de l'émotion et de la cognition, mais aussi dans le thalamus, dans la partie ventrale de l'éminence médiane au contact de l'adénohypophyse, près de la glande pituitaire antérieure et postérieure, dans la formation hippocampique et les leptoméninges environnantes mais aussi dans les espaces méningés entourant le bulbe olfactif [44-50].

## Nombre et Activité

L'**activité et le nombre des mastocytes dans le cerveau** peuvent varier. Habituellement, les mastocytes présents **dans le cerveau ont une activité basale** [51, 28]. Cette activité de base



Représentation schématique de l'interaction entre un neurone (bleu) une cellule gliale (gauche) et un mastocyte (droite) d'après Skaper et al, 2012

joue un **rôle substantiel dans la neurochimie du cerveau**. Chez le rat, par exemple, jusqu'à 90% de l'histamine<sup>5</sup> présente dans le thalamus est dérivée des

ules impliquées dans la réponse immunitaire, comme les mastocytes ou les basophiles où elle joue un rôle de molécule de signalisation mais également par les cellules de la paroi de l'estomac où elle va réguler la sécrétion d'acide ou encore par certains neurones dits histaminergiques où elle jouera un rôle de neurotransmetteur impliqué notamment dans le maintien d'état de veille.

mastocytes [46]. Toutefois, **cette activité basale peut être augmentée** entraînant la libération d'un nombre plus important de granules et la synthèse subséquente de médiateurs supplémentaires. **Le nombre total de mastocytes dans le cerveau peut également être augmentée** [34]. En effet, des stimuli comportementaux et hormonaux, sans rapport avec les signaux immunitaires, provoquent la migration de mastocytes dans le cerveau. Par exemple, des rats ayant été caressés quotidiennement depuis leur naissance présentaient, entre le 15<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour de vie, moins de la moitié du nombre de mastocytes dans le thalamus que les rats n'ayant pas été touchés [52]. Par ailleurs, chez le rat et la souris, le comportement sexuel ainsi que différents types de stress (immobilisation non traumatique, stress psychosocial (isolement), subordination chronique à un mâle agressif) ont également des effets sur la migration, le nombre et l'activation des mastocytes [53-58].

### **Fonction physiologique**

**La fonction physiologique des mastocytes** dans la périphérie et leur implication dans des pathologies comme l'asthme, le syndrome du côlon irritable, la dermatite atopique, la fibromyalgie, l'arthrite rhumatoïde ou encore la sclérodermie, [60-65] est assez bien connue. Cependant, si leur rôle dans le cerveau chez l'homme demeure encore mystérieux, **l'implication de ces cellules immunitaires dans la modulation de l'anxiété et du comportement** a été récemment démontrée chez la souris [59]. Chez l'homme, plusieurs rapports ont suggéré l'implication des mastocytes ou de ses dérivés dans des états anxieux-dépressifs, des troubles du spectre autistique, dans des maladies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques ou d'autres maladies neuro-inflammatoires comme la migraine. Dans ces pathologies impliquant les mastocytes, l'émotivité négative est fréquente [66]. Les résultats démontrant l'implication de ces cellules dans les **manifestations comportementales d'anxiété chez la souris** suggèrent une conservation de cette relation au

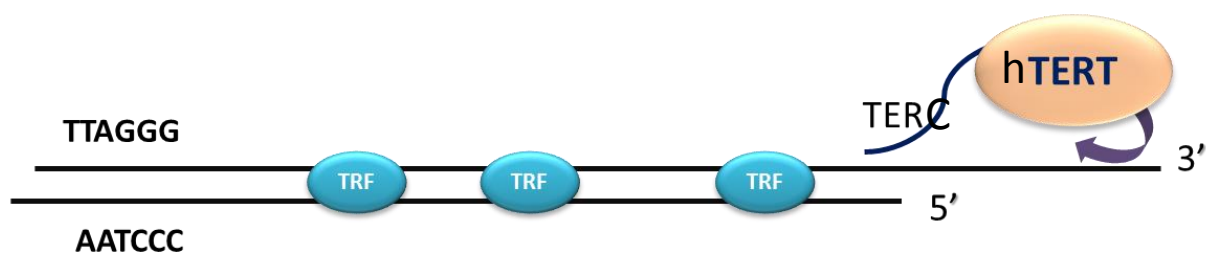


cours de l'évolution, et soulignent un rôle de ces cellules dans des processus liés à la gestion de l'émotivité. La présence de mastocytes dans le diencéphale pourrait signaler une participation de ces cellules dans les processus neurobiologiques de la dépression et/ ou de la cognition [60, 67, 68]. La régulation du comportement émotionnel est notamment due aux connexions des noyaux du thalamus avec d'autres structures du système limbique [69, 70]. Dans le cerveau, un nombre important de mastocytes résident dans le thalamus dont les lésions ou la stimulation de la portion dorso-médiale et des noyaux antérieurs ont été associés à des changements dans la réactivité émotionnelle [42, 45, 71-73]. Par ailleurs, il a été récemment suggéré que **la sérotonine produite par ces cellules aurait un rôle dans le fonctionnement de l'hippocampe, structure notamment impliqué dans la mémoire** [74].

### ***LES TELOMERES***

Les télomères sont des structures nucléoprotéiques spécialisées qui protègent les extrémités des chromosomes d'une dégradation de l'ADN et préviennent les fusions de deux extrémités de chromosomes (qui peuvent provoquer des cassures et/ou des recombinaisons

**Figure 1. La télomèrase ajoute des séquences TTAGGG aux extrémités des chromosomes**



La télomèrase est capable d'ajouter des séquences TTAGGG aux extrémités 3' des chromosomes. Elle est composée de deux éléments: la hTERT (human telomerase reverse transcriptase) et un RNA matriciel (TERC (telomerase RNA component)

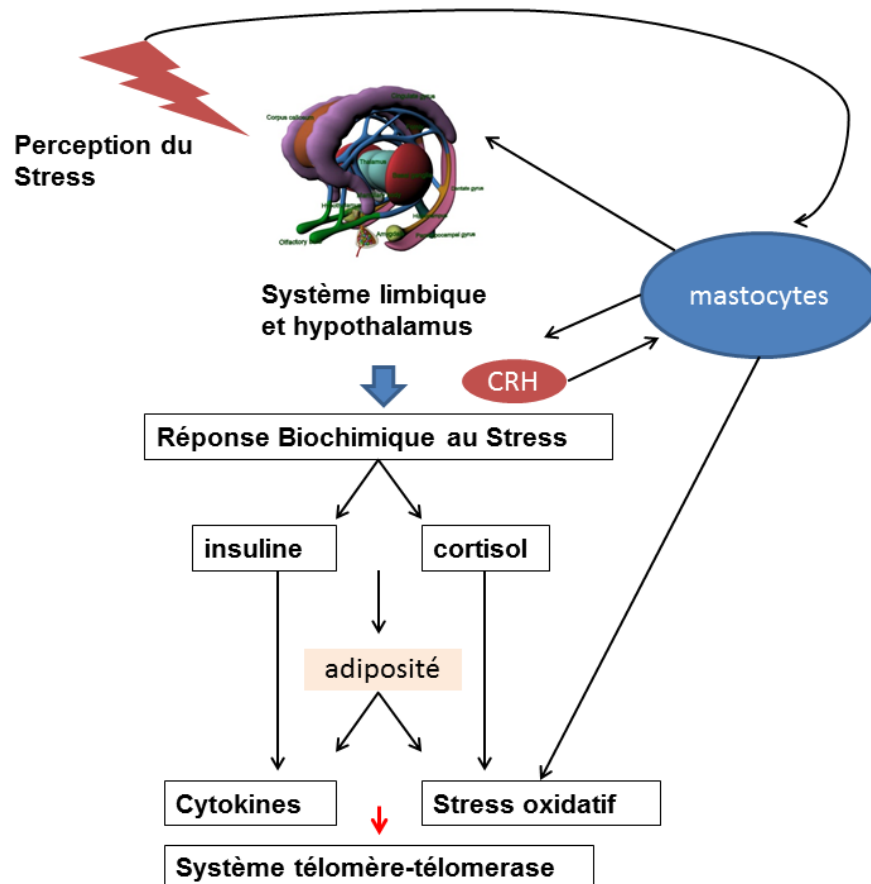
chromosomiques) [76, 77]. Du fait de l'incapacité de la ADN polymérase à répliquer complètement les extrémités d'une

molécule d'ADN, la longueur des télomères diminue à chaque division cellulaire. La télomérase est une enzyme de type transcriptase reverse capable d'ajouter des séquences d'acides nucléiques aux extrémités 3' des chromosomes compensant cette perte de la longueur [78]. Ainsi, dans les cellules n'ayant pas de télomérase, les télomères raccourcissent après chaque division cellulaire (Figure 1).

### Implication des mastocytes dans la réponse au stress et le raccourcissement des télomères au cours de la mastocytose ?

Du fait de leur implication dans la réponse au stress [41, 56], les mastocytes pourraient jouer indirectement un rôle dans le vieillissement cellulaire. Dans le cerveau, les

**Figure 2. Hypothèse d'une interaction mastocytes-système télomère-télomérase via la réponse au stress**



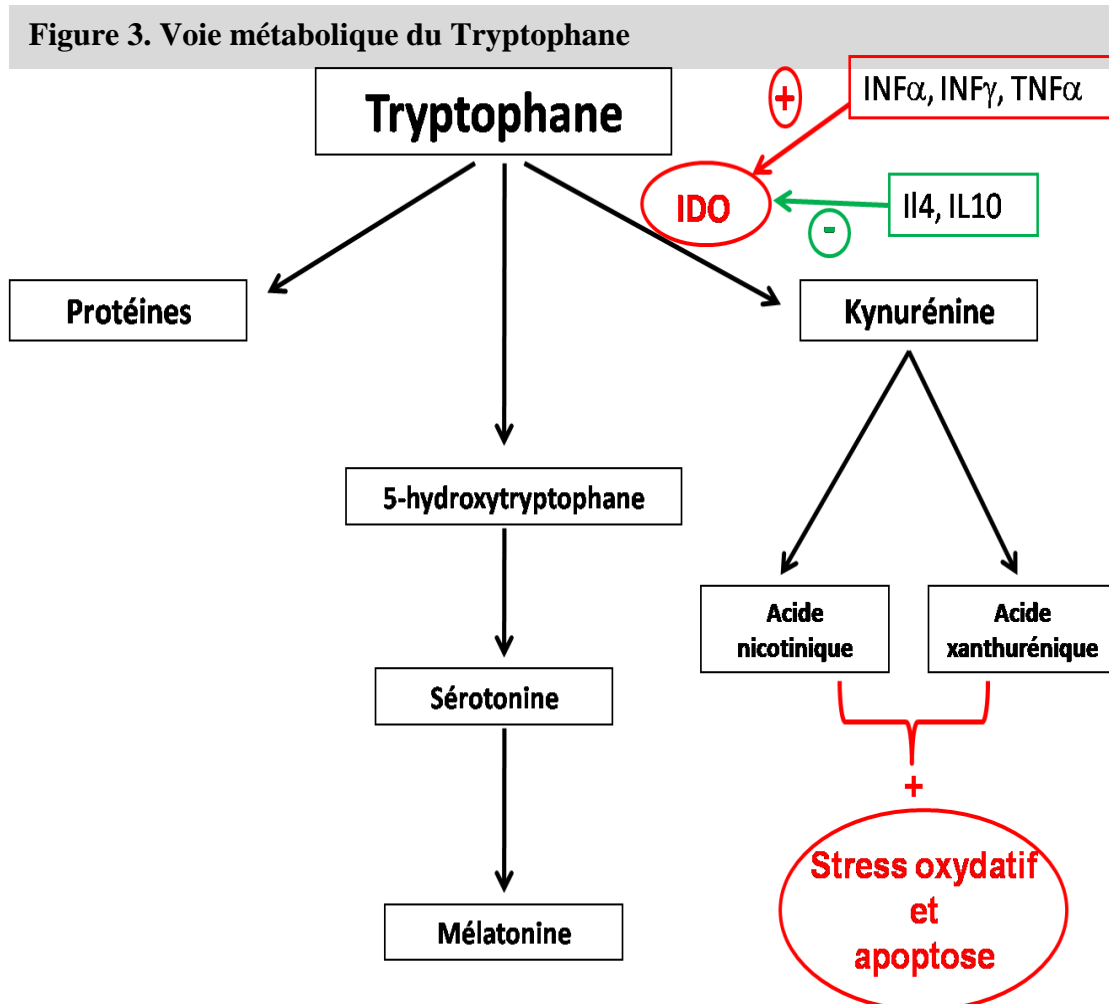
mastocytes sont principalement localisés dans l'hypothalamus, le thalamus et à proximité des terminaisons neuronales qui sont responsables de la libération de l'hormone adrenocorticotrope (ACTH) [36, 44, 46, 67, 75]. Les études *in vivo* montrent que le CRH (l'hormone libératrice de la corticotropine) produit par les mastocytes a un effet fonctionnel sur l'axe HPA (axe hypothalamo-adénohypophysaire). [45, 54, 75].

**L'activité de la télomérase et la longueur des télomères sont également modifiées dans diverses maladies systémiques** comme le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde et des maladies granulomateuses [81, 82]. Ce raccourcissement semblerait lié aux conséquences physiopathologiques de la réponse au stress. En effet, le stress chronique perçu a été corrélé avec la longueur des télomères mesuré dans les leucocytes, un phénomène attribué, en partie, à la hausse des niveaux de stress oxydatif [83]. **Les mastocytes peuvent produire du stress oxydatif** suite à plusieurs types de stimuli indépendamment de l'IgE et le stress psychologique pourrait être un de ces stimuli [84, 85] (Figure 2).

### ***LA VOIE METHABOLIQUE DU TRYPTOPHANE***

L-tryptophane, un acide aminé provenant essentiellement de l'alimentation est utilisée pour la synthèse de la sérotonine (5-HT) [94-96]. La sérotonine est une monoamine qui joue un rôle de neurotransmetteur et de neuromédiateur dans le système nerveux central. Elle est impliquée dans différentes fonctions comme la thermorégulation, la régulation du cycle circadien, celle des comportements alimentaires, sexuels, agressifs mais aussi dans le contrôle de la douleur [89-93]. Elle joue également un rôle important dans la régulation de l'humeur [93]. La 5-HT Environ 90% du L-tryptophane participe à la synthèse protéique et peut être utilisé en tant que précurseur dans la synthèse de 5-HT (2%) ou catabolisé dans la voie de la

kynurenine (6%) et de ses dérivés neurotoxiques (acide xanthurénique et acide nicotinique) [97] dont une production accrue entraîne stress oxydatif et apoptose. L'enzyme qui catalyse la dégradation du L-tryptophane en kynurénine est l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO)[97].



Le rapport kynurénine (mmol/L) sur tryptophane total (mmol/L) permet de définir l'activité IDO (Figure 3). Le rôle potentiel de l'activation centrale de l'IDO dans la mise en place des symptômes dépressifs a été suggéré [98-100].

Des variations de concentrations de tryptophane ou de kynurénine ou l'activation de l'IDO pourraient conduire à la déviation du métabolisme du tryptophane vers la production de kynurénine, diminuant la biodisponibilité cérébrale du tryptophane pour la synthèse de 5-HT. L'activité de l'IDO est augmentée par le cortisol, la consommation d'éthanol et la prise de

tryptophane [101]. L'activité de l'IDO est aussi augmentée en cas de stimulation du système immunitaire ( $INF\alpha$ ,  $INF\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ) et diminuée en cas de sécrétion d'IL-4, d'IL-10 [102-104].

### **Déviations du métabolisme de la sérotonine produite par les mastocytes au profit de la voie IDO au cours de la mastocytose ?**

Les mastocytes humains normaux sont capables de synthétiser et de libérer de la sérotonine [25, 49, 74, 86-88]. Dans la mastocytose, une étude portant sur 29 patients a montré que la présence de troubles neuropsychiatriques et d'une diarrhée sévère avaient corrélé avec une sérotoninémie anormalement basse (alors que les taux de tryptase sérique n'étaient pas différents des autres patients) [86]. Ces auteurs ont émis l'hypothèse que les mastocytes mutés chez ces patients pourraient présenter des défauts de stockage ou de libération de la sérotonine ce qui entrainerait un taux sanguin plus faible et pourrait conduire aux manifestations cliniques retrouvées. Toutefois, aucune étude portant sur le mécanisme physiopathologique sous-jacent n'a été réalisée dans cette population.

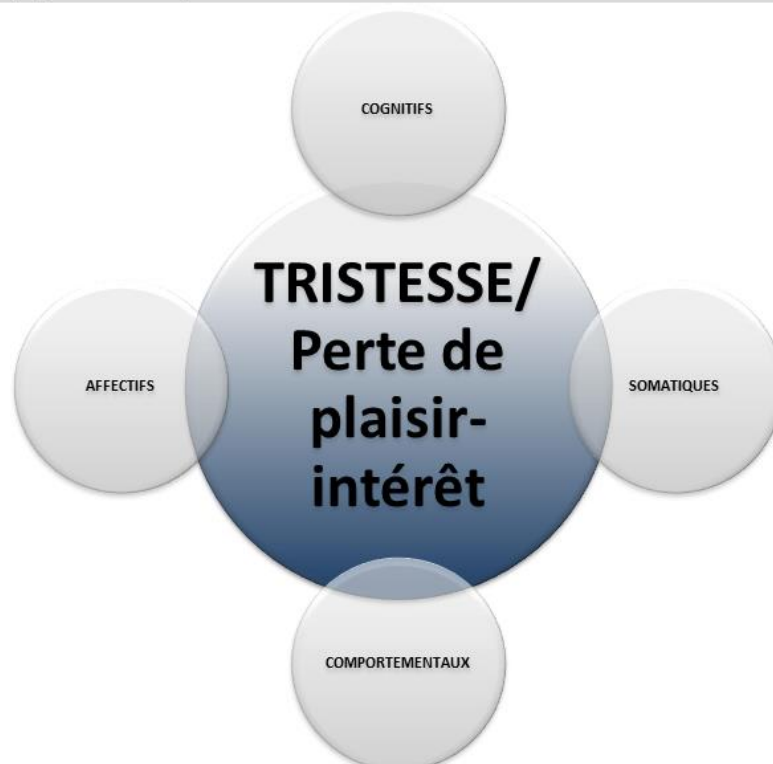
Il n'est pas exclu que les troubles neuropsychologiques et psychoaffectifs de la mastocytose puissent être liés à un taux plasmatique bas de sérotonine au profit d'une sur-activation de l'IDO entraînant une déviation de la voie métabolique du tryptophane vers celle des kynurénines. La sur-activation de cette voie pouvant entraîner, à terme, un stress oxydatif et l'apoptose cellulaire au sein de tissus cibles.

## ASPECTS EMOTIONNELS ET COGNITIFS

### *LA DEPRESSION*

Comme pour la plupart des affections psychiatriques, il est difficile d'apporter une définition circonscrite de la dépression. La dépression se situe dans une forme de continuum entre ce qui est communément (après toutes les considérations environnementales et socioculturelles) considéré comme étant «un état de santé ou «équilibre» psychique» et ce qui est «l'expression d'une psychopathologie» et qui constitue une perte de l'homéostasie psychique [105]. Traditionnellement, la dépression est définie comme une entité nosographique qui correspond à un ensemble de symptômes émotionnels, cognitifs et comportementaux avec un

Figure 4. Symptômes de la Dépression



noyau comprenant principalement une tristesse de l'humeur persistante et/ ou la perte de

plaisir et de l'intérêt pour les activités autrefois appréciées [106]. D'autres symptômes affectifs, cognitifs et somatiques tels qu'un sentiment de dévalorisation, une culpabilité, une idéation suicidaire, des difficultés de concentration, la fatigue, les troubles du sommeil, un ralentissement psychomoteur ou une agitation, une diminution ou une augmentation de l'appétit et des troubles de la libido peuvent également apparaître (Figure 4). Pour remplir les critères diagnostiques d'un Episode Dépressif Majeur selon le Manuel Statistique et Diagnostique des Troubles Mentaux [106] un certain nombre de ces symptômes dont la tristesse persistante de l'humeur doivent être présents de façon consistante depuis au moins 2 semaines.

## **Epidémiologie**

**La dépression est la plus commune des maladies psychiatriques** et apparaît parmi les premières causes de morbidité et d'invalidité, avec un risque au cours de la vie de 7 à 12% pour les hommes et de 20 à 25% pour les femmes [107]. Dans la population générale française, la prévalence d'Episode Dépressif Majeur (EDM) diffère selon les enquêtes et les méthodes utilisées mais serait située entre **5% et 7,8% pour les épisodes légers ou modérés et entre 2,6% et 3,2% pour les épisodes sévères** [108].

**Dans les maladies somatiques**, la dépression est une complication courante, mais dont la prévalence peut varier beaucoup selon les affections concernées, la conceptualisation de la dépression et les méthodes de recueil utilisées. **Elle serait d'environ 10% à 50% dans les échantillons cliniques avec une affection chronique comme le cancer et de 14% -25% dans le diabète** [109-112]. Une étude française portant sur la prévalence de dépression sur un échantillon de 774 patients vus en consultation dermatologique hospitalière en rapporte un taux de 23,6% [113]. Une revue récente sur la prévalence de dépression dans le cancer

rapporte que, selon les conceptualisations de la dépression et les caractéristiques de la population (patients en suivi externe/ hospitalisés) cette prévalence va de 4% à 16% et de 7% à 49% lorsque les études concernent des patients en soin palliatif [114]. **Pour les maladies neurologiques comme le Parkinson, la maladie de Huntington, la Sclérose en Plaques ou l'Alzheimer, la prévalence se situe entre 15% à 55% selon les études [115, 116].**

**L'anxiété** dans le contexte de la dépression ou non est une autre comorbidité courante dans les maladies chroniques. Dans la population générale, les différents troubles anxieux sont presque aussi fréquents que la dépression avec une prévalence au cours de la vie de 28% et un coût sociétal similaire à celui de la dépression [117]. Par ailleurs, la distinction des deux troubles est parfois difficile car de nombreux symptômes peuvent se présenter dans les deux catégories. Enfin, les circuits neuronaux impliqués dans les deux maladies sont difficiles à distinguer et les traitements les plus efficaces (y compris les antidépresseurs et les thérapies cognitivo-comportementales) sont les mêmes pour les deux pathologies [118]. Dans le cancer, la prévalence d'anxiété et de troubles anxieux varie de 5% à 71% selon les études [119]. D'une façon générale, il n'y a pas de consensus sur le « chiffre » de la prévalence d'anxiété ou de dépression dans les maladies somatiques, quelle que soit la maladie, si ce n'est qu'elle est plus importante que dans la population générale. Par ailleurs, certaines maladies, comme les maladies neurologiques et les cancers féminins en phase terminale, présentent des taux de dépression particulièrement plus élevés.

Le taux de récurrence de la dépression est assez important. En effet, environ 75% des patients déprimés auront une rechute deux ans après la résolution d'un épisode dépressif [105]. Des facteurs spécifiques semblent augmenter la susceptibilité des sujets au développement d'une symptomatologie dépressive mais aussi amplifier cette disposition à la récurrence chez certains individus. Ces facteurs peuvent être neuroendocrinologiques, immunologiques ou



psychologiques et leur participation dans le développement de la dépression est très intriquée. Ainsi, il est important de considérer chacun de ces facteurs dans l'étiologie de la dépression (et plus généralement dans l'étiologie d'autres perturbations comme l'anxiété par exemple) afin de mieux comprendre le statut de ce symptôme dans la population étudiée.

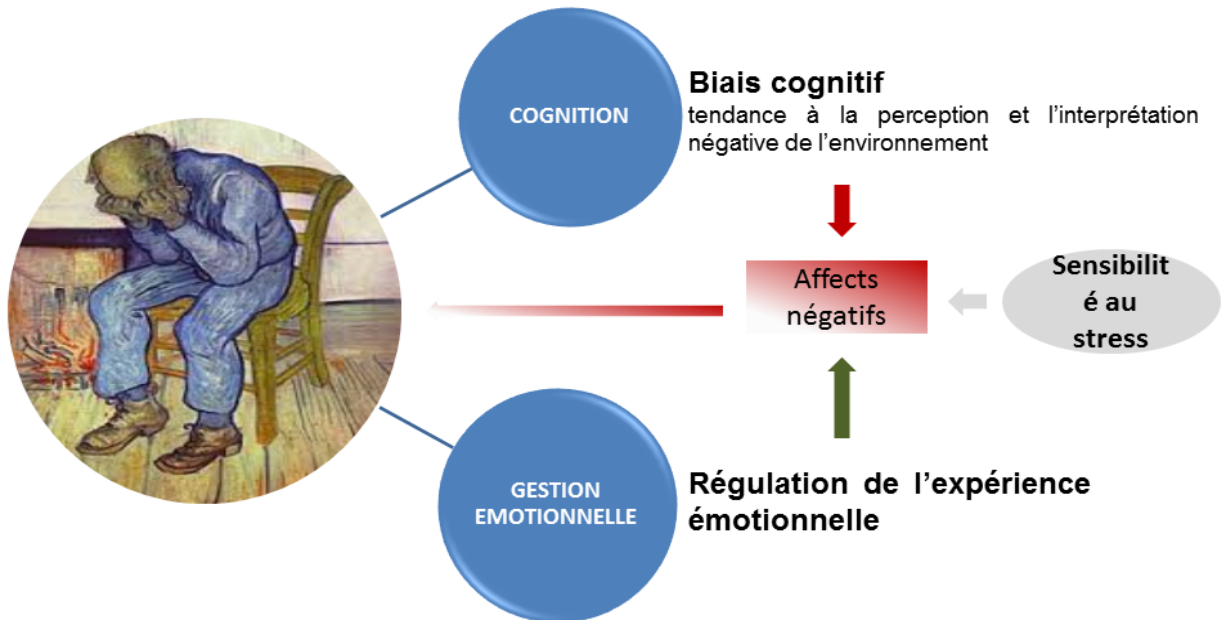
## **ASPECTS COGNITIFS DE LA DEPRESSION**

Parmi les facteurs psychologiques liés à la dépression, les aspects cognitifs jouent un rôle très important. Depuis plus de 40 ans, différentes théories cognitives de la dépression ont été proposées. Parmi ces théories, la théorie cognitive de la dépression de Beck est l'une des plus diffusées [120]. Selon Beck, « **les individus vulnérables à la dépression possèdent des représentations mnésiques<sup>6</sup> ou des schémas cognitifs qui mènent à un biais cognitif spécifique** » (une tendance à la perception et l'interprétation systématiquement négative de l'environnement) [120]. C'est lorsque ce « biais cognitif » interagit avec des événements de vie négatifs ou des stressors que les individus ayant cette disposition seront plus susceptibles de développer des pensées négatives et des affects négatifs simultanés. **Les affects négatifs qui persistent et qui caractérisent la dépression sont liés à des facteurs multiples.** Les modèles cognitifs de l'émotion soulignent le **rôle des capacités d'évaluation (d'analyse, de traitement, de catégorisation), d'expression et de régulation de l'expérience émotionnelle** [121] (Figure 5).

---

<sup>6</sup> qui a rapport à la mémoire

Figure 5. Dépression et Régulation Emotionnelle



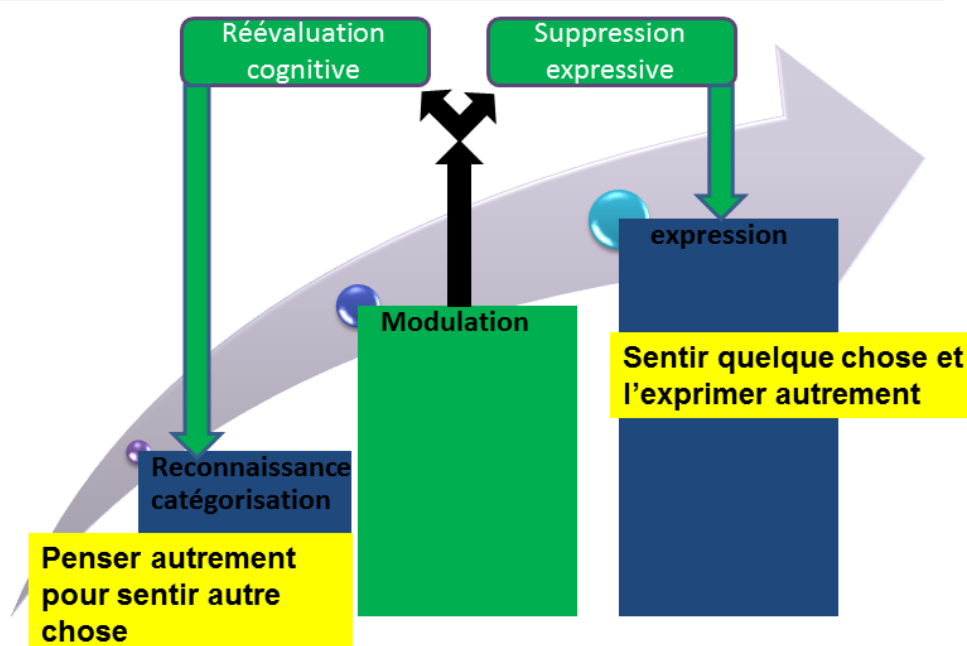
## LA REGULATION EMOTIONNELLE

**La régulation émotionnelle** est un concept qui a émergé graduellement depuis l'étude des mécanismes de défense issus de la psychanalyse [122], des théories psychologiques du stress et du coping, pour lesquelles l'émotion prend forme et apparaît suite à une évaluation cognitive des contrastes entre la situation/environnement et les ressources individuelles [123], de la théorie émotionnelle qui considère l'émotion comme des « états motivationnels » avec une fonction adaptative [124] et enfin de la régulation des humeurs qui se rapporte à la modification de l'expérience émotionnelle plutôt qu'à celle des comportements visant sa régulation [125-127].

**Le concept de Régulation Emotionnelle** comprend ainsi des processus rendant compte de la reconnaissance des émotions, la catégorisation et l'expression émotionnelle et la modulation des émotions [125, 128]. La reconnaissance, la classification et l'expression des

émotions sont des constructions qui se rapportent à la notion d'**alexithymie** tandis que la modulation des émotions peut être obtenue par le biais des stratégies d'adaptation (coping) ou encore des processus de régulation tels que **la Suppression ou la Réévaluation** émotionnelle [126, 128-130] (Figure 6).

**Figure 6. Processus de Régulation Emotionnelle**



### **L'Alexithymie**

Ce concept, introduit par Sifneos a été rationalisé comme étant un état de « déficit dans le domaine cognitif-expérientiel du système de réponse émotionnelle » [131, 132]. Cela se traduit par des difficultés de traitement et de compréhension de l'information émotionnelle (difficulté à identifier, à reconnaître, à différencier les émotions) ; une pensée qui privilégie les aspects concrets de l'expérience au détriment des éléments affectifs ; une capacité imaginative limitée [133]. Les caractéristiques typiques de l'alexithymie sont organisées en dimensions : la difficulté à identifier les émotions (« difficulty in identifying feelings »

(DIF)), la difficulté à décrire/définir ses émotions (« difficulty in describing/ defining feelings » (DDF)), une tendance à se focaliser sur les détails concrets des événements extérieurs (« external oriented thinking » (EOT)) et une vie imaginaire et fantasmatique appauvries que l'on qualifie plus généralement de « pensée opératoire » [134]. Par ailleurs, **les individus alexithymiques tendent à amplifier les sensations corporelles normales et à interpréter de façon erronée les signaux somatiques de l'activation émotionnelle.** De ce fait, ces individus tendent à communiquer leur détresse émotionnelle à travers des plaintes somatiques [135].

Dans la population générale, la **prévalence d'alexithymie se situe aux alentours de 10%** alors que parmi les **patients présentant une affection somatique, ce taux s'élève à 40%-60%** [136]. Une **prévalence importante d'alexithymie est souvent rapportée en association avec des complications somatiques et psychiatriques** comme le syndrome douloureux chronique, la fibromyalgie, l'asthme, l'hypertension, la dépression, les troubles du spectre autistique, etc [137]. En ce qui concerne les liens avec la dépression ou l'anxiété, les études ne sont pas consensuelles quant à l'agencement de l'alexithymie par rapport à ces symptômes. En effet, certaines études suggèrent que l'alexithymie est un **trait de personnalité, stable qui prédispose la survenue de la dépression ou de l'anxiété** (les troubles paniques en particulier) [138, 139]. D'autres études suggèrent que l'alexithymie n'est qu'un **état réactionnel faisant partie du processus d'ajustement** et qui procurerait aux patients atteints de maladies somatiques ou psychiatriques une sorte d'atténuation de leurs affects douloureux [140, 141]. Des études plus récentes ont montré que les **difficultés à identifier ses émotions (DIF) étaient la caractéristique dominante de l'alexithymie chez les sujets anxieux mais aussi chez des patients atteints de trouble panique** [142, 143]. Cependant, ces mêmes études suggèrent qu'il y a probablement un chevauchement entre la

dimension DIF de l'alexithymie et les aspects cognitifs de la panique et de l'anxiété (« interprétation erronée et catastrophique de sensations corporelles inhabituelles associée à la croyance que les symptômes d'anxiété peuvent avoir des conséquences dangereuses sur le sujet »). Concernant la dépression, Marchesi et al ont trouvé une association avec la dimension « difficultés à décrire ses émotions » et contrairement à ce qui semble être le cas dans l'anxiété, il n'y a **pas de chevauchement entre le concept d'alexithymie et celui de dépression**. [142-144].

### **Suppression et Réévaluation émotionnelle**

Le sentiment que les émotions (négatives surtout) peuvent conduire ou aggraver une maladie somatique ou psychique (comme la dépression) est ancien. En effet, cette notion de lien entre les émotions et l'état physiologique ou mental était déjà énoncée par la théorie des humeurs issue des écrits Hippocratiques et qui constituait la base de la médecine du Moyen Âge.

Les recherches plus récentes portant sur la dépression dans les maladies somatiques ont apporté un nouvel éclairage sur son étiologie. En effet, des facteurs psychologiques comme les capacités de régulation émotionnelle (alexithymie, réévaluation/ suppression émotionnelles) ou de **sensibilité au stress** (stress perçu), autrefois considérés comme primordiaux pour la survenue de la dépression, **semblent en réalité jouer un rôle de modérateurs, plus secondaire tandis que les facteurs biologiques (génétiques, métaboliques, neuroendocriniens et immunologiques) seraient eux, déterminants** [145, 146].

La **Réévaluation cognitive** (ou réévaluation émotionnelle) est une stratégie cognitive d'intervention précoce, c'est-à-dire, qui **influence à la fois l'expérience émotionnelle et son expression** [125, 127]. Nous pouvons définir cette stratégie comme étant **l'ensemble**

**d'efforts visant à modifier la manière de penser une situation afin d'en altérer sa portée émotionnelle.** La **Suppression expressive** (ou Suppression émotionnelle) quant à elle, se réfère à une stratégie plus tardive, qui se concentre sur la **modification de l'élément expressif de l'émotion, plutôt que des composantes physiologiques et expérientielles** [126]. Nous pouvons définir cette stratégie comme étant les efforts cognitifs entrepris pour **ignorer l'émotion et éviter son expression** [126]. La Suppression expressive peut avoir des effets négatifs sur l'état physiologique et les composantes expérientielles de l'émotion et même de la douleur [147]. Si l'utilisation de cette stratégie permet d'éviter l'expérience consciente émotionnelle, elle n'annule pas ses effets physiologiques.

## **DEPRESSION DANS LA MASTOCYTOSE**

Dans les mastocytoses, si les **troubles de l'humeur sont cliniquement observés et s'ils ont été récemment signalés dans différentes études, la littérature n'en rapporte pas d'étude descriptive suffisamment détaillée** [5, 148, 149]. En 1986, une étude portant sur 10 patients adultes atteints de mastocytose systémique rapportait des troubles de l'humeur marqués par l'irritabilité et la dépression sur 4 d'entre eux [8]. Plus tôt, dans les années 70, Soter et al ont rapporté des symptômes neuropsychiatriques (troubles de l'attention, irritabilité, fatigue, troubles de la concentration, céphalée, difficultés socio-relationnelles, manque de motivation) chez 5 patients sur 8 [150]. En 2008, l'étude d'Hermine *et al* rapporte 75% de prévalence de dépression (évaluée par l'échelle de Hamilton : score  $\geq 10$ ) **sur un échantillon de 88 individus. Cette même étude rapporte une prévalence de dépression, de 88% dans les mastocytoses cutanées pures et de 85% dans les mastocytoses systémiques** [5].

## ***TROUBLES DE L'ATTENTION ET MEMOIRE***

Selon le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, les troubles caractérisés par un dysfonctionnement cognitif ne remplissant pas les critères pour une démence, un délirium ou un trouble amnésique (même non spécifiés), sont classés en tant que « Trouble cognitif non spécifié » qui désigne la présence de « difficultés neurocognitives légères » ayant trait à la mémoire et à la concentration dont on présume une origine liée « aux effets physiologiques d'une affection médicale générale » [106].

**Le terme de « Déficit cognitif mineur »** (DCM) de l'anglais « Mild cognitive impairment » est souvent employé pour désigner ces « difficultés neuro-cognitives légères » [151]. Ce terme définit des plaintes mnésiques associées à des performances cognitives en dessous de la moyenne statistique du groupe d'âge, objectivées par des tests spécifiques et pouvant toucher plusieurs domaines (mémoire auditive/ visuelle, attention, concentration...) chez des individus ne présentant pas de démence [151, 152]. Le DCM a été souvent associé à des taux élevés d'évolution démentielle (notamment d'Alzheimer) [153, 154]. Cependant, surtout **chez les sujets jeunes, le DCM reste une entité clinique assez hétérogène qui n'évolue pas toujours vers une démence** [155].

### **Epidémiologie**

**Les études épidémiologiques** portant sur les troubles cognitifs concernent le plus souvent des populations de plus de 60 ans. Selon ces études, la prévalence de plaintes cognitives dans la population générale de plus de 60 ans se situe aux alentours de 3% à 15% [156, 157]. Lorsque ces études portent sur des patients atteints de maladies somatiques chroniques non neurologiques comme le diabète, la prévalence de déficit cognitif-sans démence chez des sujets âgés de 45 à plus de 65 ans est d'environ 15% à 40% [153, 158-160].

## **LES TROUBLES DE L'ATTENTION ET DE LA MEMOIRE DANS LA MASTOCYTOSE**

Les plaintes et troubles de la mémoire sont connus dans la littérature médicale concernant les mastocytoses même si une seule étude s'est intéressée à leur objectivation. Dans l'étude d'Hermine *et al*, les plaintes de trouble de la mémoire concerneraient 9% des individus (n : 362) toutes formes confondues ; 3% (n :33) dans les formes cutanées pures et 19% (n :81) dans les formes systémiques [5]. La mémoire n'a été évaluée objectivement que par une seule étude dans les années 1986. Dans cette étude, 10 patients ont été évalués par une ancienne version de l'Echelle Clinique de Mémoire de Wechsler [8]. D'après les auteurs, la plupart des patients auraient présenté des troubles de la cognition touchant la mémoire et l'attention qui fluctuaient avec la maladie et répondaient dans certains cas aux antagonistes de l'histamine utilisés pour contrôler l'activité des mastocytes.

Dans les mastocytoses, le lien entre la dépression et les troubles de la mémoire reste à élucider. Pour l'instant, ils ne semblent pas mieux expliqués par certains indices physiologiques propres à l'activité des cellules responsables de la maladie comme le niveau de tryptase sérique, ni par la présence de la mutation du gène c-kit.

### **OBJECTIFS DE LA THESE**

**L'objectif principal** de cette thèse était d'étudier les troubles psychologiques présents dans la mastocytose, de les décrire et d'investiguer leurs liens avec les aspects biologiques en lien avec la maladie. **Secondairement**, cette thèse avait pour objectif d'étudier les liens entre la dysrégulation émotionnelle et la dépression dans cette pathologie. Pour répondre à ces objectifs, la thèse a été organisée autour de différents projets de recherche articulés les uns des autres et qui ont permis de répondre et de réfléchir aux différentes questions portant sur : **1)** la



dépression et des troubles de la mémoire ; **2)** le rôle des mastocytes dans les manifestations psychologiques de la mastocytose ; **3)** les liens entre la dysrégulation émotionnelle et la dépression dans cette pathologie.

***L'hypothèse générale*** qui sous-tendait les différents projets liés à cette thèse était que ces troubles seraient des symptômes primaires de la maladie et non pas des réactions secondaires aux conséquences physiques de celle-ci.

Pour répondre à l'objectif central, la thèse s'était articulée autour de **4 principales études** :

- I. **Etude de la prévalence et des caractéristiques de la dépression et description des effets d'un traitement ciblé de la mastocytose (masitinib/ placebo).** Cette première étude allait permettre de connaître les caractéristiques principales de la dépression dans cette population et d'investiguer les effets d'un traitement ciblant les mastocytes sur ce symptôme ainsi que les liens avec la qualité de vie globale avant et après traitement. Etant donné les relations entre ces deux variables, était important de décrire la dépression avant d'étudier les troubles cognitifs dans cette population
  
- II. **Etude des troubles cognitifs (mémoire/attention).** Cette étude complétait la première par une description des troubles cognitifs de la mastocytose et permettait d'investiguer les liens de ces troubles avec la dépression. Ceci allait nous permettre de discuter des hypothèses sur l'étiologie de ces troubles dans la mastocytose et soulever des pistes pour les recherches suivantes.

### **III. Etude des compétences émotionnelles comme facteurs prédictifs de la dépression**

chez ces patients. Cette étude avait pour objectif d'investiguer si la régulation émotionnelle pouvait avoir un rôle dans la dépression chez ces patients et complétait le programme par une approche plus clinique de la dépression dans la mastocytose. Ainsi, nous attendions à ce que les données issues de ce programme nous permettent :

i de **décrire les troubles psychologiques associés à la mastocytose**, et notamment les troubles de l'humeur

ii de **comprendre la spécificité et la sévérité des troubles de la mémoire** dont se plaignent les patients

iii d'**étudier les potentiels effets d'un traitement spécifique à la mastocytose** (inhibiteur de tyrosine kinase (masitinib) sur ce type de symptôme

iv d'**investiguer les relations entre les compétences de régulation émotionnelle et la dépression** chez ces patients

v de proposer **des hypothèses sur la nature des liens entre ces troubles neuropsychologiques et les mastocytes** et des pistes pour les recherches futures

### **IV. / V. Etude des liens entre la longueur des télomères et la dépression ainsi que le**

**stress perçu dans la mastocytose/ Etude des liens entre le métabolisme du tryptophane et le troubles psychologiques dans la mastocytose** . Après les études sur la dépression et les troubles cognitifs et en nous basant sur des données de la littérature, l'hypothèse d'une influence des mastocytes sur ces symptômes via le stress a été retenue. Comme un raccourcissement des télomères a été suspecté

dans les formes adultes de mastocytose [79], nous avons souhaité vérifier si la longueur des télomères était associée à la dépression et au stress perçu chez nos patients. Par ailleurs, nous avons voulu investiguer les liens entre la voie métabolique du tryptophane et notamment l'activité IDO et les symptômes psychologiques chez nos patients étant donné que des études récentes avaient suggéré une association entre des troubles neuropsychologiques et des taux bas de sérotonine chez ces patients.

## **RESULTATS**

## Depression in Patients with Mastocytosis: Prevalence, Features and Effects of Masitinib Therapy

Daniela Silva Moura<sup>1,2</sup>, Serge Sultan<sup>2,3</sup>, Sophie Geogin-Lavialle<sup>1,4</sup>, Nathalie Pillet<sup>5</sup>, François Montestruc<sup>5</sup>, Paul Gineste<sup>5</sup>, Stéphane Barete<sup>6</sup>, Gandhi Damaj<sup>7</sup>, Alain Moussy<sup>5,8</sup>, Olivier Lortholary<sup>9</sup>, Olivier Hermine<sup>1,4,5,8\*</sup>

1 Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris Cité, Service d'hématologie, Centre de référence des mastocytoses, Hôpital Necker Enfants malades, Paris, France, 2 Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris Cité, Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé EA 4057, IUPDP Institut de Psychologie, Paris, France, 3 Université de Montréal, Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada, 4 CNRS UMR 8147, Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris Cité, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France, 5 AB Science, S.A., Paris, France, 6 Département de dermatologie, Centre de référence des mastocytoses, Hôpital Tenon, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, 7 Service d'hématologie, CHU d'Amiens, Université Jules-Vernes Picardie, Amiens, France, 8 Association Française pour les initiatives et la recherche sur les mastocytes et les mastocytoses (AFIRMM), Paris, France, 9 Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris Cité, Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre de référence des mastocytoses, Hôpital Necker Enfants malades, Paris, France

Moura, D.S., Sultan, S., Geogin-Lavialle, S., Pillet, N., Montestruc, F., Gineste, P., Barete, S., Damaj, G., Moussy, A., Lortholary, O., Hermine, O., *Depression in Patients with Mastocytosis: Prevalence, Features and Effects of Masitinib Therapy*. PLoS ONE, 2011. 6(10): p. e26375.

### Présentation

Lors de l'exploration et de la dépression et des effets du traitement dans la mastocytose nous avons souhaité prendre en considération les éléments de base des symptômes dépressifs. C'est la raison pour laquelle nous avons d'abord voulu décrire la dépression, sa structure et ses symptômes dans une large cohorte de patients atteints de mastocytose. Secondairement, nous avons exploré les changements dans les composants de la dépression et les symptômes suite à un traitement masitinib utilisé pour réduire les symptômes de la mastocytose. Ainsi, les objectifs de cette étude étaient 1) d'apporter une description quantitative et qualitative de la dépression dans la mastocytose afin de confirmer ou d'infirmer les résultats de prévalence connus dans la littérature, 2) de rendre compte des caractéristiques de la symptomatologie dépressive dans cette population pour améliorer la compréhension de ce symptôme dans le contexte de la mastocytose, 3) d'étudier ses relations avec la qualité de vie afin de mieux comprendre le statut (secondaire/ primaire) des symptômes dépressifs chez ces patients, 4)

évaluer les effets d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase visant les mastocytes sur la symptomatologie dépressive.

## Evidence for Cognitive Impairment in Mastocytosis: Prevalence, Features and Correlations to Depression

Daniela Silva Moura<sup>1,2,\*</sup>, Serge Sultan<sup>7,8</sup>, Sophie Georgin-Lavialle<sup>1,3,4</sup>, Stéphane Barete<sup>1,3,5</sup>, Olivier Lortholary<sup>1,6</sup>, Raphael Gaillard<sup>9,10</sup>, Olivier Hermine<sup>1,3,11,12\*</sup>

**1** Centre de référence des mastocytoses, Hôpital Necker Enfants malades, Fondation Imagine Paris, Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris Cité, Paris, France, **2** Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris Cité, Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé EA 4057, IUPDP Institut de Psychologie, Paris, France, **3** CNRS UMR 8147, Hôpital Necker Enfants malades, Paris, France, **4** Service de Médecine Interne, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris Cité, Paris, France, **5** Département de dermatologie, Hôpital Tenon, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, **6** Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris Cité, Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Necker Enfants malades, Paris, France, **7** Université de Montréal, Québec, Canada, **8** Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada, **9** INSERM; Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Laboratoire de Physiopathologie des maladies Psychiatriques, Centre de Psychiatrie et Neurosciences U894, Paris, France, **10** Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine Paris Descartes, Service Hospitalo Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France, **11** Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris Cité, Service d'hématologie adulte, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France, **12** Fondation Imagine, IHU Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France

Moura, D.S., Sultan, S., Georgin-Lavialle, S., Barete, S., Lortholary, O., Gaillard, R., Hermine, O.

*Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression.* PLoS ONE, 2012. 7(6): p. e39468.

### Présentation

Dans la mastocytose, les plaintes cognitives semblent être très fréquentes. Il nous a paru essentiel d'enquêter sur cette question. Parmi les symptômes neuropsychologiques coïncidant avec un plainte et/ ou un trouble cognitif, la dépression est sans doute le plus fréquent. Dans ce travail, nous présentons une évaluation des troubles cognitifs (mémoire et d'attention) dans un échantillon de patients atteints de mastocytose (n = 57). Par ailleurs, nous avons étudié la relation entre la dépression, l'âge, l'éducation, le stade valent (formes cutanées, indolentes, agressives), les traitements et les troubles cognitifs. Ainsi les objectifs de ce travail étaient de : 1) étudier la prévalence de la plainte mnésique et des troubles objectifs de la mémoire dans cette population, 2) décrire les caractéristiques de ces troubles par une évaluation objective, 3) investiguer ses liens avec la dépression, 4) investiguer ses liens avec d'autres caractéristiques cliniques de la maladie et les traitement pouvant avoir une influence sur ce type de symptôme





### ***Article 3 : Régulation Emotionnelle et Dépression dans la Mastocytose***

Article en cours de mise en forme pour une soumission dans le Journal of Psychosomatic  
Medecine

Moura, D.S., Soulas, T., Georgin-Lavialle, S., Hermine, O., Sultan, S., Core depression  
symptoms in mastocytosis and their relations to emotion suppression and alexithymia. J.  
Psychosom. Research

#### **Présentation**

Cette étude avait pour objectif d'investiguer si la régulation émotionnelle pouvait avoir un rôle dans la dépression chez ces patients. Nos études précédentes avaient montré que ces patients atteints de mastocytose présentaient une prévalence élevée de dépression et une forte sensibilité psychologique au stress. Nous avons par ailleurs, postulé que les mastocytes pourraient être impliqués dans l'exacerbation et la chronicité de la réponse physiologique et psychologique au stress. Cette hypothèse est renforcée par la littérature montrant que les mastocytes sont présents dans le cerveau, en particulier dans les régions impliquées dans la régulation des émotions, comme l'hypothalamus et amygdales {Costa Pinto, 2007 # 636; Walter, 2009 # 1021}. Dans le cerveau, les structures impliquées dans la réponse du stress et dans la régulation des émotions sont intriquées et coïncident avec la localisation des mastocytes dans le cerveau. Ainsi, nous avons pensé qu'une perturbation de certains aspects

liés à la régulation des émotions, notamment l'alexithymie, pourrait également caractériser ces patients et participer à l'expression de la symptomatologie dépressive chez ces patients. L'objectif de cette étude était d'étudier les relations entre la dépression et les déficits (alexithymie) / stratégies (réévaluation et suppression) de régulation émotionnelle. Nous nous attendions à ce que nos résultats nous éclairent sur l'implication de la dérégulation émotionnelle dans les symptômes de la dépression dans la mastocytose et nous donne des lignes directrices pour la recherche future et pour le soutien psychologique de ces patients.

## Article 4: Dépression, Stress Perçu et Longueur des Télomères dans la Mastocytose

Accepted : BBI-D-13-00126R1

ARTICLE IN PRESS

Brain, Behavior, and Immunity xxx (2013) xxx–xxx



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Brain, Behavior, and Immunity

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ybrbi](http://www.elsevier.com/locate/ybrbi)



Short Communication

### Leukocyte telomere length in mastocytosis: Correlations with depression and perceived stress

Sophie Georgin-Lavialle<sup>a,b,c,1</sup>, Daniela Silva Moura<sup>a,d,\*,1</sup>, Julie Bruneau<sup>b,c</sup>, Jean-Christophe Chauvet-Gélinier<sup>e,f</sup>, Gandhi Damaj<sup>a,g</sup>, Erinn Soucie<sup>h</sup>, Stéphane Barete<sup>a,c</sup>, Anne-Laure Gacon<sup>b</sup>, Catherine Grandpeix-Guyodo<sup>a</sup>, Felipe Suarez<sup>b,c,s</sup>, Jean-Marie Launay<sup>i</sup>, Isabelle Durieu<sup>j</sup>, Aurélie Esparcieux<sup>j</sup>, Isabelle Guichard<sup>k</sup>, Agnès Sparsa<sup>l</sup>, Franck Nicolini<sup>m</sup>, Christian de Gennes<sup>n</sup>, Benoit Trojak<sup>f</sup>, Emmanuel Haffen<sup>o</sup>, Pierre Vandell<sup>o</sup>, Olivier Lortholary<sup>a,b,p</sup>, Patrice Dubreuil<sup>a,h</sup>, Bernard Bonin<sup>e,f</sup>, Serge Sultan<sup>r</sup>, Jean-Raymond Teyssier<sup>q</sup>, Olivier Hermine<sup>a,b,c,s,\*</sup>

Georgin-Laviale, S., Moura, D.S., Bruneau, J., Chauvet-Gélinier, J-C., Damal, G., Soucie, E., Barete, S., Gaucon, A-L., Grandpeix-Guyodo, C., Suarez, F., Launay, J.M., Durieu, I. Esparcieux, A., Guichard, I, Sparsa, A., Nicolini, F-E., de Gennes, C., Trojak, B., Haffen, E., Vandell, P., Lortholary, O., Dubreuil, P., Bonin, B., Sultan, S., Teyssier, J-R., Hermine, O. *Leukocyte telomere length in mastocytosis: correlations with depression and perceived stress*. Brain Behav Immun .

### Présentation

Compte tenu de la prévalence très importante de dépression chez ces patients et ainside l'association entre le vieillissement cellulaire et le stress psychologique par d'autres études, nous avons souhaité investiguer les liens entre la longueur des télomères et l'émotivité

négative dans la mastocytose. Pour tester au préalable notre hypothèse, nous avons étudié et quantifié la dépression et le stress perçu chez les patients atteints de mastocytose. Nous avons ensuite corrélé ces variables avec la durée de la maladie, le stade valent, les niveaux de tryptase, le statut c-kit et la longueur des télomères des leucocytes. Nous avons également étudié l'activité de la télomérase chez ces patients par rapport à des contrôles sains. Les objectifs de cette étude étaient : 1) étudier la relation entre l'émotivité négative (dépression, stress perçu) et le raccourcissement des télomères dans la mastocytose, 2) apporter des nouveaux arguments permettant de renforcer notre hypothèse selon laquelle les mastocytes sont impliqués dans la forte réactivité émotionnelle et physiologique au stress dans cette maladie.

## ***Article 5 : Troubles psychologiques dans la mastocytose et métabolisme du tryptophane***

Article en cours de finalisation.

Moura, D.S., Damaj, G., Chauvet-Gelinier, J.C. Implication of serotonin and the kynurenine pathway in neuropsychological manifestations of mastocytosis: a prospective study on 54 patients.

### **Présentation**

Les mastocytes humains normaux sont capables de synthétiser et de libérer la sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT). La sérotonine est une monoamine qui joue un rôle de neurotransmetteur dans le système nerveux central et est impliqué dans diverses fonctions telles que la thermorégulation, la régulation du cycle circadien, de l'alimentation, le comportement sexuel, agressif, mais aussi dans le contrôle de la douleur. Elle joue également un rôle important dans la régulation de l'humeur. La 5-HT est produite par le métabolisme du L-tryptophane, un acide aminé principalement alimentaire. Environ 90% du L-tryptophane est impliqué dans la synthèse des protéines et peut être utilisé en tant que précurseur pour la synthèse de 5-HT (2%) ou catabolisée dans le trajet de kynurénine (6%) et des dérivés neurotoxiques (acide xanthurénique et acide nicotinique) dont la production cause le stress oxydatif et l'apoptose. L'enzyme qui catalyse la dégradation du L-tryptophane en kynurenine

est l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO). Le rapport de kynurenine (mmol / L) sur tryptophane total (mmol / L) définit l'activité IDO. Dans ce travail, nous avons étudié dans une cohorte de patients atteints de mastocytose (n = 54) les niveaux de tryptase, de tryptophane, de kynurenine, et de sérotonine ainsi que l'activité IDO et nous les avons comparé à des sujets témoins sains (n = 54). Nous avons également étudié la relation entre la dépression (chez les 54 patients) et celle entre les troubles cognitifs (chez 32 patients) et le métabolisme du tryptophane.

## **DISCUSSION GENERALE**

Cette thèse avait pour objectif de décrire et analyser les troubles neuropsychologiques dans la mastocytose comme la dépression et les troubles de l'attention et de la mémoire. Par ailleurs, notre travail visait à mieux comprendre le statut de ces troubles dans cette maladie, notamment à travers l'étude des relations entre ces symptômes neuropsychologiques, les caractéristiques émotionnelles des patients et des données biologiques.

Notre hypothèse générale était que les troubles psychoaffectifs et neuropsychologiques dans la mastocytose ont une étiologie complexe conjuguant des aspects liés à la physiopathologie de la maladie et des aspects émotionnels (pour la dépression).

L'ensemble de ce travail chez des patients souffrant de mastocytose a permis :

- d'objectiver la prévalence de la dépression, d'en décrire les caractéristiques et d'étudier les effets d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase bloquant les mastocytes.

- de décrire et quantifier les troubles cognitifs, de discuter leurs relations avec la dépression ainsi qu'avec certaines caractéristiques cliniques et les traitements.

- nous avons ensuite émis l'hypothèse du rôle des mastocytes dans la réponse psychologique au stress, les troubles neuropsychologiques et la sénescence cellulaire dans la mastocytose en mettant en évidence un lien entre d'une part le raccourcissement des télomères et la

susceptibilité psychologique au stress et d'autre part la dépression et les troubles de la mémoire et des anomalies du métabolisme du tryptophane.

-enfin, nous avons décrit les liens entre la régulation émotionnelle et la dépression et fait émerger les difficultés cognitives à identifier ses émotions comme une cible intéressante pour la prise en charge thérapeutique de la symptomatologie dépressive (notamment affective) surtout des patients présentant une symptomatologie dépressive sévère.

### ***Facteurs Psychologiques : Dépression, Troubles de la Mémoire et Régulation émotionnelle dans la mastocytose***

#### ***La Dépression dans la Mastocytose***

La dépression a été une préoccupation dans l'ensemble de nos travaux qui se sont intéressés à sa prévalence, à ses caractéristiques mais aussi à ses liens avec des facteurs psychologiques ou biologiques, En ce qui concerne la prévalence de la dépression dans la mastocytose, notre première étude a porté sur un échantillon important de 288 sujets. Aucune étude s'étant intéressée à la dépression dans la mastocytose n'a porté sur un échantillon aussi important. Dans notre travail ayant porté spécifiquement sur l'exploration quantitative et qualitative de la dépression chez ces patients la prévalence était de 64%, ce qui a confirmé les résultats d'études antérieures [5, 8]. Cette prévalence a été confirmée par nos autres études avec une variation de quelques points selon les normes et outils de mesure choisis [161, 162]. Au total, **a prévalence de dépression modérée est d'environ 60% et de celle de dépression sévère**



**de 10%** pour ces patients. Cette forte prévalence est surprenante parce que les formes de mastocytose indolente n'engagent pas le pronostic vital comme c'est le cas dans le cancer par exemple [4, 5, 10, 163]. La surprise est d'autant plus grande que dans le quatrième travail sur la régulation émotionnelle, les patients ayant des formes agressives n'étaient pas ou seulement légèrement déprimés [164]. Aussi, dans le troisième travail portant sur le stress perçu et les télomères, les patients sans mutation présentaient des scores de stress perçu significativement plus élevés sans qu'une différence apparaisse au niveau de la dépression [162]. Ces résultats semblent indiquer que les taux élevés de **dépression dans la mastocytose reflètent une origine complexe qui ne peut pas être limitée au type ou la sévérité de la mastocytose selon la classification OMS ni à la perception du handicap lié à la maladie par les patients. Même si nos données n'excluent pas un rôle modérateur de la détresse émotionnelle qui est liée à la perception subjective du handicap et plus simplement, au fait même d'être malade et confronté à des symptômes chroniques et nombreux, cet ajustement émotionnel à la maladie et la détresse qui en découle ne semblent pas pouvoir rendre totalement compte de cette forte prévalence. Il serait possible d'émettre l'hypothèse d'une origine systémique.** Ici, l'intrication des facteurs psychologiques (tels que les mécanismes de régulation émotionnelle que nous avons étudiés) et des facteurs biologiques semblerait beaucoup plus complexe et moins intuitive que celle proposée par les approches psychologiques classiques de l'ajustement psychologique dans les maladies somatiques.

En ce qui concerne les caractéristiques de la dépression chez ces patients, notre travail portant sur une large cohorte suggère une composition regroupant principalement des **aspects affectifs-cognitifs** (humeur dépressive, culpabilité, sentiments d'incapacité et perte d'intérêt pour le travail et les activités) et **des aspects anxio-somatiques** (anxiété somatique et psychique, insomnies du milieu et de la fin de la nuit). Malgré le fait que cette étude se soit basée sur l'analyse des scores à l'échelle de dépression de Hamilton, qui est très axée sur les aspects somatiques de la dépression, la **faible prévalence de symptômes somatiques généraux** a été plutôt étonnante. En effet, cet item de l'échelle s'intéresse particulièrement à la douleur (céphalique, musculaire ou articulaire), un symptôme très courant de la mastocytose et même le plus souvent rapporté selon les études réalisées par l'AFIRMM [17]. Par ailleurs, les symptômes « **ralentissement psychomoteur** » et « **difficultés d'insight** » **sont rares** chez ces patients et peuvent être considérés comme des symptômes atypiques dans cette population. Fait intéressant, l'item évaluant la **dimension hyponcodriaque** était plus fréquent chez les patients présentant des tableaux de dépression légers à modérés tandis que les plaintes concernant la libido et la sexualité étaient plus fréquentes chez les patients sévèrement déprimés. Ce résultat nous a intrigués et conduit à étudier les **liens entre l'alexithymie et la dépression** chez ces patients. Toutefois, si notre quatrième étude suggère que la **prévalence d'alexithymie** dans la mastocytose (38%) semble être équivalente à celle retrouvée chez des patients atteints de maladies chroniques en général, un **rôle de la dimension d'alexithymie reflétant la « confusion émotionnelle »** chez ces patients pouvait prédire de nombreux symptômes affectifs, cognitifs et somatiques de la dépression, même si

la puissance de ces résultats indique aussi que d'autres facteurs non identifiés de façon suffisamment objective rentrent également en ligne de compte.

Par ailleurs, il est intéressant de noter, que les individus alexithymiques tendent à amplifier les sensations corporelles habituelles et à interpréter de façon erronée les signaux somatiques de l'activation émotionnelle et que la difficulté à identifier ses émotions a été liée à une hypersensibilité avec amplification du ressenti face aux stimuli douloureux [135, 165]. De ce fait, ces individus tendent à communiquer leur détresse émotionnelle à travers des plaintes somatiques [135]. Ainsi, une « allure » hypocondriaque liée à l'alexithymie chez certains de ces patients, et notamment ceux présentant des tableaux dépressifs plus légers n'est pas exclue. Toutefois, il est important de noter que la présence d'une tendance à (sur)interpréter de façon erronée les signaux somatiques de l'activation émotionnelle conduisant à une **expression légèrement « hypocondriaque »** n'enlève pas l'authenticité des plaintes rapportées par ces patients. En revanche, cela souligne l'importance de considérer les processus impliqués dans la compréhension et la régulation des émotions dans la mastocytose ainsi que ses liens avec les aspects physiopathologiques de la maladie. Cela accentue également la **nécessité d'une prise en charge plus globale et pluridisciplinaire** de ces patients dès le diagnostic et durant tout leur suivi.

Enfin, encore concernant les caractéristiques de la dépression dans la mastocytose, l'étude sur la régulation émotionnelle a permis de montrer, à l'aide de l'échelle de dépression de Beck qui porte sur une évaluation plus axée sur le noyau dépressif et les aspects cognitifs notamment, que les patients présentant des scores plus légers (*mild*) de dépression

n'exprimaient pas de symptomatologie affective. Ainsi, si on essaye de résumer l'ensemble de nos résultats, ils suggèrent une configuration assez spécifique qui semble différente de celles des autres conditions physiques. Par exemple, dans le diabète sucré, la dépression est caractérisée par des symptômes cognitifs versus affectifs [166]. Dans la mastocytose **nous pourrions conclure que la dépression semble réunir plutôt des symptômes cognitifs et somatiques avec des éléments affectifs ne rentrant en ligne de compte que chez les patients présentant des formes plus sévères.**

### ***Prise en charge de la Dépression dans la mastocytose : Masitinib***

#### ***/Interventions axées sur les mécanismes émotionnels***

L'évaluation de la prise en charge de la dépression chez ces patients, n'était pas un objectif direct de notre travail. Cependant, certains résultats soulevés par nos travaux suggèrent des pistes très originales dans ce domaine. **Le traitement par masitinib dans un Essai de Phase 1 a été associé à une amélioration significative de la dépression** (67% des répondants et 75% de rémissions parmi les répondeurs). Nous avons également utilisé des critères différents pour la dépression ( $\text{HAM-D17} \geq 16$ ) et la réponse (une diminution d'au moins 50% des scores à l'Ham-D17) et avons trouvé un taux de réponse de 50% et un taux de rémission de 25%. A titre de comparaison, la fluoxétine, un médicament inhibiteur de la recapture de la sérotonine largement utilisé pour traiter la dépression, a été associée à un taux de réponse de 60% et un taux de rémission de 58% après 10 semaines de traitement dans un échantillon de patients

sans mastocytose, mais avec des niveaux de dépression initiales comparables et les mêmes critères de réponse [167]. Ces résultats apportent une forte évidence des effets antidépresseurs du masitinib dans le contexte de la mastocytose. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer l'efficacité du masitinib sur la dépression à l'aide d'essais contrôlés et de plus grands échantillons.

Nous avons montré que dans un échantillon de 35 patients, le traitement par Masitinib a été associé à une amélioration significative (50% - 67% des cas) de la dépression (indépendamment de l'amélioration des scores de Qualité de vie globale), avec 25% à 75% de rémission en fonction des critères choisis pour la dépression et l'amélioration de celle-ci. Au niveau des symptômes, **le traitement par Masitinib a été associé à une réduction significative des scores de la dimension regroupant les symptômes psychiques de la dépression comme l'humeur dépressive, l'anxiété psychique, la culpabilité.** Ce résultat suggère que l'amélioration de la dépression pourrait être influencée par l'effet inhibiteur du masitinib sur l'activation des mastocytes et est cohérent avec le caractère systémique probable de la dépression dans cette maladie. Si ce résultat ne fournit pas à lui seul la preuve d'un rôle déterminant des mastocytes dans l'étiologie de la dépression dans la mastocytose, il en souligne leur contribution. De la même façon, nous ne connaissons pas la voie par laquelle le Masitinib pourrait agir sur la symptomatologie dépressive dans la mastocytose. Il est important de souligner qu'en dépit d'une relation entre une qualité de vie dégradée et la dépression à l'inclusion, **l'amélioration de la qualité de vie n'a pas expliqué les améliorations dans la dépression** après un traitement masitinib. Ce dernier résultat suggère

que la dépression dans la mastocytose ne change pas par rapport à une meilleure qualité de vie. Cependant, nous n'avions pas de groupe de patients souffrant de dépression non traités par masitinib, ce qui nous aurait permis de vérifier si dans ces cas les scores de dépression restent stables. Nous pourrions élucider ce point lorsque les données recueillies au cours de l'Essai de Phase II pourront être traitées.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que, si dans notre travail sur le masitinib, les aspects affectifs de la dépression semblent bien améliorés, **le travail sur la régulation émotionnelle suggère qu'une prise en charge basée sur l'amélioration des capacités de compréhension et d'expression émotionnelle pourraient avoir des effets positifs sur les symptômes des sphères affectives mais aussi cognitives et somatiques.** Ainsi, il nous semble qu'une évaluation précise des caractéristiques de la symptomatologie dépressive chez ces patients soit importante pour déterminer si une prise en charge médicamenteuse seule ou combinée à une prise en charge cognitive centrée sur la gestion des émotions pourrait être nécessaire. En effet, nos données semblent suggérer qu'un traitement par masitinib pourrait aider à réduire la dépression des patients présentant une symptomatologie avec une convergence importante d'éléments affectifs tandis que les patients présentant des symptômes cognitifs pourraient bénéficier d'une prise en charge psychologique complémentaire. Comme les symptômes somatiques et cognitifs semblent finalement les plus courants chez ces patients, tous niveaux de dépression confondus, **une prise en charge pluridisciplinaire semblerait la plus appropriée.**

## ***Les Troubles Cognitifs dans la Mastocytose***

Nous avons montré chez 57 patients atteints de mastocytose que les troubles cognitifs sont un symptôme très répandu (38,6%) parmi ces patients. L'attention et la mémoire auditive immédiate sont apparues comme les domaines les plus concernés. Ces troubles n'étaient pas liés à la dépression, à l'âge, au niveau d'études, ou aux sous-catégories cliniques. Par ailleurs, aucune corrélation n'a été trouvée entre ces troubles cognitifs et l'apport d'antihistaminiques. Ce dernier résultat, converge avec d'autres études ayant suggéré que, bien que l'histamine semble avoir un effet de modulateur dans certains systèmes mnémoniques, sa fonction exacte dans la mémoire demeure controversée [168-170]. Cependant, il diverge de l'hypothèse évoquée par Rogers et al, dans leur étude sur les troubles de la mémoire dans la mastocytose [8]. En effet, ces auteurs suggèrent que l'histamine pourrait être responsable de ces troubles dans la mastocytose. Leur hypothèse s'appuyait sur le fait que leurs patients semblaient présenter une amélioration de leur symptomatologie neuropsychiatrique sous antihistaminique.

La prévalence des troubles de la mémoire dans notre échantillon était élevé mais pas autant que suggéré par Rogers et collaborateurs (70% dans un échantillon de 10 patients). Cette étude fournit une preuve pour la prévalence de troubles de la mémoire dans la mastocytose et montre que celle-ci n'est pas liée à l'âge ou au niveau d'étude des patients (âge moyen 42 ans et niveau d'études élevé (32%) dans le groupe présentant des troubles). En outre, la prévalence de trouble cognitif dans notre échantillon était significativement plus élevée que

dans des populations plus jeunes (45 à 59 ans) souffrant de maladies chroniques, comme le diabète ou chez les personnes âgées (65 ans et plus) où la prévalence de la déficience cognitive-sans démence (DCSD) est d'environ 15% à 40% [151, 153, 159, 160]. La prévalence de trouble cognitif dans notre échantillon était similaire à celle observée dans la Sclérose en Plaques, une maladie inflammatoire impliquant les mastocytes dans laquelle la prévalence de trouble cognitif est estimé entre 40% et 60% [171-173].

Ce premier travail sur les troubles de la mémoire dans la mastocytose portant sur une cohorte assez importante nous a permis de mettre en évidence la forte prévalence de ce symptôme dans cette population et d'exclure une influence directe de la dépression. Cependant, d'autres études prospectives sont nécessaires notamment afin de mieux déterminer les modalités d'apparition et dévolution de ces troubles chez ces patients.

### ***Troubles de la Mémoire et liens avec la Dépression***

Nous avons montré que les troubles cognitifs de la mastocytose se caractérisaient par une atteinte légère à modérée dans la plupart des cas, avec un impact surtout sur les capacités d'attention et de concentration et la mémoire auditive immédiate. Par ailleurs, nous avons dépisté une prévalence de 38% de ces troubles dans cette population. En raison de ses caractéristiques, les troubles cognitifs présents dans la mastocytose semblent remplir les critères pour un « Trouble cognitif non spécifié » tel qu'il est décrit dans le DSM-IV.

Bien que le taux de dépression soit élevé dans notre échantillon, nous n'avons trouvé aucune différence significative dans le pourcentage de patients déprimés avec et sans troubles



cognitifs (mémoire / attention (mémoire de travail)) et aucune corrélation entre ces deux variables. Par conséquent, nous pourrions conclure que les troubles cognitifs présents dans la mastocytose ne sont pas consécutifs à la dépression, même si une influence indirecte ne peut pas être exclue. Une hypothèse qui pourrait expliquer cette absence de corrélation entre les symptômes cognitifs et la dépression chez ces patients serait que des médiateurs / cytokines différents seraient impliqués dans les deux symptômes. Par exemple, un rôle des cytokines proinflammatoires (telles que TNF- $\alpha$  ou l'interleukine-6) ou la sérotonine produite par les mastocytes pourrait être évoquée pour expliquer les symptômes dépressifs tandis que les processus cognitifs seraient affectés par d'autres produits ou fonctions des mastocytes. Seuls 7 patients ont été concernés par un trouble de la mémoire à long terme. Ils semblaient être particulièrement déficients dans la mémoire de travail et 3 patients (beaucoup plus jeunes que les autres) ont présenté une déficience cognitive sévère dans ce groupe. Ces résultats sont en accord avec des recherches suggérant qu'un déficit plus sévère de la mémoire de travail peut conduire à une invalidité plus importante car il peut affecter des domaines de la mémoire à court et à long terme [174].

Plusieurs facteurs neurobiologiques et psychologiques présentent des liens avec les troubles de la mémoire et de l'attention. Parmi les facteurs psychologiques, la dépression est la comorbidité la souvent plus étudiée. Quoique les données empiriques soient parfois contradictoires, un lien entre ces deux symptômes est globalement admis [175]. Les études tentant de comprendre ce lien complexe évoquent le rôle important des facteurs neurobiologiques.

Dans notre travail sur les troubles cognitifs dans la mastocytose, il nous semblait important d'étudier le lien entre ces deux troubles. Bien qu'un important taux de dépression ait caractérisé notre échantillon, nous n'avons trouvé aucune différence significative dans le pourcentage de patients déprimés avec et sans troubles cognitifs (mémoire / attention (mémoire de travail) et aucune corrélation entre ces deux variables. Dans la littérature sur les **facteurs neurobiologiques**, le rôle du lobe frontal est souvent évoqué pour expliquer le déclin des performances mnésiques et des fonctions exécutives<sup>7</sup> qui sont des troubles assez caractéristiques d'un Déficit Cognitif Minimal [176, 177].

Actuellement, **les neurosciences** explorent le lien entre dépression et troubles attentionnels et mnésiques à la lumière des découvertes sur la communication de mécanismes neurophysiologiques et de réseaux neuronaux inhérents et impliqués dans les deux troubles. L'étude de Mondal *et al*, a montré sur un groupe de patients ayant un épisode dépressif majeur, une diminution significative des performances dans des nombreux domaines dont l'attention, la mémoire verbale immédiate, les fonctions exécutives et la mémoire de travail. Pour ces auteurs ces troubles pourraient être consécutifs à une rupture des réseaux du cortex préfrontal dorso-latéral et orbito-frontal chez les patients avec un EDM [178]. La rigidité cognitive des patients déprimés à certaines épreuves neuropsychologiques comme le Test de

---

<sup>7</sup> Les fonctions exécutives sont responsables de la manipulation mentale de l'information, de la formation de concepts, de la résolution de problèmes et du monitoring du comportement visant un but précis.

Stroop est également associée aux dysfonctionnements du cortex préfrontal dorso-latéral qui sont présentes dans la dépression [179]. L'importante prévalence de dépression dans les maladies neurologiques renforce cette idée.

Parallèlement, l'association de dépression et troubles mnésiques dans les maladies somatiques ne semble pas accidentelle et pourrait être liée à d'autres critères comme les caractéristiques physiologiques, immunitaires et pharmacologiques de ces maladies et de leurs traitements. Par exemple, les effets du diabète sur le cerveau augmentent le risque d'avoir un déclin des performances cognitives. En effet, l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH) a été associée aux déficits cognitifs dans le diabète et serait un médiateur des dysfonctionnements induits par cette affection sur la plasticité des synapses hippocampiques et la neurogenèse [180].

Nos résultats paraissent contredire les conclusions apportées par ces différentes études, puisque nous ne trouvons pas de corrélation entre la dépression et les troubles de la mémoire. Pour l'expliquer, nous pourrions postuler que dans la mastocytose, malgré une intrication de réseaux neuronaux, ces deux dysfonctionnements correspondraient à deux groupes cliniques aux étiologies et pronostics distincts. Notamment, des médiateurs ou des processus physiopathologiques différents dans chaque trouble.

## ***Régulation Emotionnelle et Dépression dans la Mastocytose : liens avec la Confusion Emotionnelle***

Il a été montré que les sujets alexithymiques présentent une hyperactivation chronique du système de réponse au stress [181]. Ainsi, Guilbaud et al montrent que ces sujets semblent avoir une hyperactivation chronique de la réponse physiologique au stress tandis que l'identification et l'expression du vécu émotionnel de stress resterait peu communiquée [181]. Par ailleurs des niveaux de cortisol plus élevés ont été associés à l'alexithymie, même après contrôle de la présence de dépression [182].

Dans ce travail, nous avons étudié pour la première fois les relations entre les compétences (alexithymie) / stratégies (suppression / réévaluation) de régulation émotionnelle et la dépression dans la mastocytose. Nos résultats suggèrent que la dimension de l'Alexithymie reflétant les "difficultés à identifier ses émotions" peut prédire la dépression modérée à sévère et la plupart des symptômes de dépression chez ces patients.

Nos résultats confirment ceux des études précédentes montrant que la dépression dans la mastocytose est un symptôme très fréquent [5, 8, 183]. Aussi, nos résultats semblent indiquer que la dépression modérée à sévère dans la mastocytose est plus fréquent qu'on ne le pensait précédemment. En effet, dans notre travail précédent, nous avons 8% des patients avec un score sévère de dépression [183]. Ces résultats différents pourraient être consécutifs à l'utilisation d'un instrument distinct pour évaluer les symptômes de la dépression dans chaque étude. Dans cette étude, nous avons utilisé l'Inventaire de Dépression de Beck à la place de

l'Echelle de Dépression de Hamilton. Cette dernière semble en effet avoir plusieurs items qui sous-évaluent la sévérité de la dépression [184]. Il est également intéressant de noter que les 6 patients atteints de mastocytose agressive n'étaient pas tous déprimés et que parmi eux, les 4 patients présentant des scores de dépression avaient des scores plutôt légers. Ce résultat converge vers d'autres rapports suggérant que les patients atteints de formes indolentes reportent plus de détresse et de handicap que les patients dont l'impact fonctionnel et le pronostic de la maladie sont objectivement plus sévères [5].

Deux groupes de patients ont émergé. Ceux qui ont une dépression légère ne présentent pas (ou sont  $\leq 5\%$ ) des symptômes affectifs et sont plus enclins à utiliser la réévaluation au lieu de la suppression pour réguler leurs émotions. Ces patients présentaient un noyau de symptômes cognitifs et somatiques : pessimisme, dévalorisation, difficultés de concentration et troubles de la libido. Nous suggérons que les symptômes cognitifs et somatiques sont des indicateurs centraux de la dépression dans notre échantillon. C'est un résultat intéressant puisque dans d'autres maladies chroniques comme le diabète, les symptômes affectifs et cognitifs semblent plus centraux [166]. La forte présence de symptômes somatiques est sans doute liée à la maladie mais nous pourrions penser que l'expression de ces symptômes pourrait être au moins modérée par l'alexithymie, plus particulièrement avec les difficultés à identifier ses émotions. En effet, les sujets alexithymiques tendent à amplifier les sensations corporelles normales et à mal interpréter les signaux somatiques d'activation émotionnelle. Par conséquent, ces personnes ont tendance à communiquer leur détresse émotionnelle à travers des plaintes somatiques [135]. Par ailleurs, des études récentes ont montré que des difficultés à identifier

les émotions étaient la caractéristique dominante de l'alexithymie chez les sujets anxieux, mais aussi chez les patients souffrant de trouble panique ou de dépression [140, 142-144]. Nos résultats sont en ligne avec ces rapports et cette dimension joue en effet un rôle non négligeable dans l'émergence de plusieurs symptômes de la dépression dans la mastocytose.

Les patients atteints de mastocytose souffrent de douleurs musculo-squelettiques diffuses, même sans lésion anatomique, et ces douleurs sont fréquemment vécues comme intolérables par les patients. La douleur dans la mastocytose est probablement due à des médiateurs des mastocytes mais ce symptôme n'est pas suffisamment soulagé par un traitement antalgique. Très souvent les patients rapportent plus de douleur que l'observation clinique objective pourrait suggérer. Il a été montré que les personnes qui ont des difficultés à identifier les émotions semblent avoir une perception plus aiguë de la douleur [165]. Bien que plus de recherches soient encore nécessaires, nous pourrions faire l'hypothèse que les perceptions des symptômes somatiques dans la mastocytose pourraient être influencées par des difficultés à identifier les émotions. Les interventions psychologiques centrées sur l'amélioration des compétences de régulation des émotions et en particulier la capacité à identifier les émotions peuvent être intéressantes pour les patients présentant une dépression ou rapportant un handicap perçu sévère lié à des symptômes somatiques, en particulier la douleur.

***Facteurs Biologiques : Hypothèses sur l'Implication des Mastocytes  
dans les troubles psychoaffectifs et cognitifs de la Mastocytose***

Un des objectifs de cette thèse était d'investiguer le rôle de facteurs biologiques vis-à-vis des troubles affectifs et cognitifs décrits. Bien que nos résultats dans la mastocytose et les recherches actuelles montrant l'implication des mastocytes dans des processus liés à la cognition et au stress fournissent de plus en plus d'arguments, le rôle de ces cellules dans l'origine de manifestations neuropsychiatriques dans ce contexte reste encore peu compris. Il existe plusieurs hypothèses concernant la façon dont ces cellules pourraient influencer les processus et réseaux neuronaux liés à la mémoire, à l'attention ou aux émotions. Parmi ces hypothèses et en rapport avec nos résultats, nous pouvons évoquer **les interactions des mastocytes avec l'axe hypothalamo-adénohypophysaire (HPA)** ; celles s'appuyant sur **l'implication des mastocytes dans la régulation des réponses neuroendocriniennes** ou encore sur leur **capacité de synthétiser certains neuromédiateurs ayant une influence connue sur les processus émotionnels et/ ou cognitifs** comme la sérotonine.

Les hypothèses trouvant étayage sur les interactions des mastocytes avec l'axe hypothalamo-adénohypophysaire proposent un rôle de ces cellules dans la régulation des réponses physiologiques et comportementales du stress. L'axe HPA médie certaines réponses émotionnelles telles que l'anxiété et la peur et l'hyperactivation de ses réponses a été liée à des processus cognitifs dans des situations pathologiques telles que diabète de type 2, la sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer [185, 186]. C'est l'une des voies les plus directes par laquelle les mastocytes pourraient influencer sur le comportement, les émotions et la cognition.

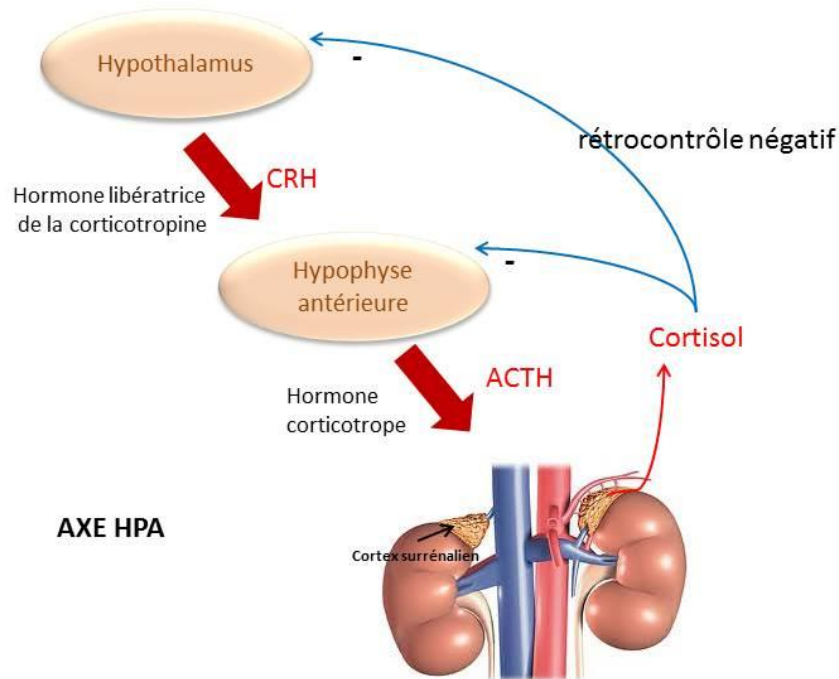
## **Influence des mastocytes via la réponse de stress et la déviation de la voie métabolique du tryptophane vers l'IDO.**

**Une implication des mastocytes dans la réponse au stress** est suggérée par différentes études [41, 56]. Les études des liens entre le stress et les mastocytes ont concerné notamment les effets de l'hormone libératrice de la corticotropine (CRH<sup>8</sup>). La CRH est produite par l'hypothalamus et est la principale coordinatrice de la réponse au stress à travers l'activation du système limbique, de l'axe hypothalamo-adénohypophysaire et du système nerveux sympathique. Les changements liés à la réponse au stress sont en grande partie induits par la CRH [187] qui est abondante dans le cerveau des mammifères [188-192]. Les mastocytes

---

<sup>8</sup> De l'anglais corticotropin releasing hormone





présents dans le cerveau, notamment ceux proches des fibres nerveuses responsables de la production d'adénocorticotrophine (ACTH) sont activés par la CRH [56, 67] [193] et sont aussi capables de la synthétiser [75]. Les études *in vivo* montrent que la CRH produite par les mastocytes a un effet fonctionnel sur l'axe HPA [45, 54, 75]. Ces études montrent que l'élévation des niveaux de CRH conduit à la libération d'ACTH et aussi des niveaux de cortisol. Dans des conditions non pathologiques, l'élévation des niveaux de cortisol aura un effet régulateur, par rétrocontrôle négatif sur les niveaux de CRH et d'ACTH.

De nombreuses études pharmacologiques et/ou utilisant des modèles murins transgéniques ont mis en évidence le rôle du CRH dans la modulation de l'anxiété, de la dépression mais aussi

de l'apprentissage, de la mémoire, de la prise alimentaire ainsi que de l'activité motrice [194]. Dans la dépression, l'hyperactivité de l'axe HPA pourrait être en grande partie due à une hypersécrétion de CRH par les neurones de l'hypothalamus [195, 196]. Par ailleurs, une étude chez des patientes atteintes de cancer du sein utilisant un test à la dexaméthasone<sup>9</sup> a montré que les patients ayant un cancer associé à une dépression présentent une activation de l'axe HPA plus importante que les contrôles sains [197]. Nous avons émis l'hypothèse que les mastocytes pourraient être responsables **des manifestations psychologiques dans la mastocytose via une sensibilité au stress accrue pouvant conduire également à raccourcissement des télomères.**

Le système de réponse du stress coordonne la réponse adaptative de l'organisme au « stresseur » que celui-ci soit réel ou perçu en tant que tel [198-200]. Dans la mastocytose, nous avons montré que la sensibilité au stress (stress perçu) est une caractéristique importante des patients. Dans notre travail sur les liens entre le stress perçu et la longueur des télomères, la prévalence de patients ayant des scores élevés de Stress Perçu atteint plus de 46% (scores  $\geq$  40). Les niveaux de stress retrouvés chez nos patients sont particulièrement importants car les études sur d'autres populations, comme par exemple, les patients suivis pour un infarctus du

---

<sup>9</sup> Hormone glucocorticoïde de synthèse ayant un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Le test de suppression du cortisol à la dexaméthasone (après administration de celle-ci) sert, entre autres, à observer si une activation de l'axe HPA est en cours (test positif)

myocarde, rapportent des prévalences de 12% [201]. Il est également important de souligner que cette étude portait majoritairement sur des patients atteints de formes indolentes qui ont une espérance de vie similaire à la population générale [14]. Par ailleurs, le stade OMS de la maladie, (indolent *versus* agressive), n'a pas été corrélée à la dépression et le stress perçu dans notre échantillon. Ce résultat est important et montre que les patients atteints de mastocytose agressive ne sont pas les patients qui expriment le plus de détresse émotionnelle. Ce résultat suggère, en accord avec nos études précédentes notamment sur la dépression et l'effet du masitinib, que les symptômes psychologiques des patients atteints de mastocytose ne sont pas uniquement liés à la gravité de la maladie et qu'un autre mécanisme semble impliqué. Par ailleurs, nous avons trouvé plus de stress perçu chez les patients présentant un phénotype WT c-kit comparativement aux patients c-kit D816V. Il est difficile de conclure sur ce résultat parce que le nombre de patients WT était très réduit. Cependant, une sensibilité émotionnelle et une tonalité affective négative accrues semblent, d'après l'ensemble de nos résultats, être une caractéristique spécifique des patients atteints de mastocytose en général et, peut-être à plus forte raison, de ceux sans la mutation D816V.

**Nous avons montré pour la première fois que le stress perçu, même après contrôle de la dépression, est significativement corrélé à des télomères raccourcis dans les leucocytes de patients atteints de mastocytose.** Ce phénomène a été attribué notamment à l'augmentation des niveaux de stress oxydatif même si aucune démonstration directe n'a été rapporté [83]. Dans notre travail sur les télomères et le stress perçu, le groupe de patients ayant des scores élevés en stress perçu a présenté des symptômes dépressifs plus sévères et

des télomères plus courts. Ni le niveau de tryptase, ni la classification OMS de la maladie, ni la mutation D816V du c-kit, n'ont été corrélés à la longueur des télomères chez ces patients. Parmi les patients ayant des mutations c-kit D816V, les télomères plus courts étaient significativement associés à des niveaux plus élevés de stress perçu, mais pas à la dépression. Les patients présentant des formes WT c-kit ont présenté des niveaux de stress perçu plus élevés que les patients avec des mutants D816V de c-kit, mais aucune différence n'a été trouvée en ce qui concerne la dépression ou la longueur des télomères.

Malgré la petite taille de notre cohorte, la relation entre le stress perçu et la longueur des télomères était très forte. Même si des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats, il est intéressant de noter que les mastocytes peuvent produire des espèces réactives oxydantes en réponse à divers stimuli indépendamment de stimulation IgE [84, 85] et le stress pourrait être un de ces stimuli. Ainsi, en accord avec notre hypothèse, les mastocytes pourraient jouer un rôle critique à l'interface du cerveau et des réponses physiologiques et psychologiques au stress. Cela pourrait expliquer au moins une partie de la forte prévalence de dépression dans cette population. En effet, une hyperactivation de l'axe hypothalamo-adénohypophysaire (HPA) et l'hypersensibilité biologique au stress ont été associées au polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine (5HTTLPR) en faveur des sujets homozygotes pour l'allèle court [195, 202-206]. Nous ne connaissons pas le statut génétique de nos patients en ce qui concerne la sérotonine. Toutefois, nous pourrions émettre l'hypothèse d'un cercle vicieux avec une hypersensibilité

au stress chez ces patients qui précipiterait la dépression et que cette dernière rendrait la réponse au stress encore plus exacerbée.

Dans la mastocytose, plusieurs symptômes peuvent être aggravés par le stress et une hyperactivation de l'Axe HPA chez les patients présentant des troubles neuropsychologiques n'est pas exclue. La sensibilité élevée au stress des patients atteints de mastocytose pourrait signifier la forte implication du mastocyte à la fois dans la réactivité émotionnelle et physiologique exacerbées au stress dans cette maladie. D'autres travaux pourraient étudier la réactivité au stress psychologique et physiologique des patients atteints de mastocytose. En particulier ceux concernés par les formes sauvages (WT) c-kit qui semblent présenter plus de stress perçu. Ces résultats pourraient indiquer que la mastocytose s'accompagne d'un « état d'hyper-activation chronique » des réponses émotionnelles et physiologiques au stress dans le cerveau ce qui pourrait expliquer les scores extrêmement élevés d'émotion négative dans cette population et en même temps la sénescence cellulaire constatée chez ces patients. Ces données suggèrent que les mastocytes pourraient être impliqués dans la réponse neuroimmunoendocrine. En conséquence, la modification de leur nombre ou leur activation anormale pourraient affecter les systèmes cognitifs et émotionnels ainsi que la réponse au stress. Par ailleurs, si une implication des mastocytes dans la réponse psychologique et physiologique au stress semble induire une activation chronique de ces systèmes chez ces patients, d'autres aspects, notamment ceux en lien avec la régulation des émotions comme l'alexithymie pourraient être influencés. Cela expliquerait peut être la prévalence très importante d'alexithymie (plus que dans d'autres populations de malades somatiques) et

notamment de difficultés à identifier ses émotions que nous avons montrées dans la dernière de nos études.

La quatrième partie du travail a analysé les liens entre et le métabolisme du tryptophane et les troubles neuropsychologiques (dépression et troubles de la cognitifs) dans la mastocytose. Cette étude nous a permis de montrer que la dépression et les troubles cognitifs étaient liés à des taux plus bas de tryptophane et une activité augmentée de l'IDO (pour la dépression) chez ces patients. Il est intéressant de noter que dans cette étude, plus de 40 % des patients avaient des taux de tryptophane inférieurs à la norme et que ces patients ne présentaient pas de déficience nutritionnelle particulière, ni d'anorexie. Par ailleurs, la plupart d'entre eux avait une forme indolente de la maladie. Le résultat principal et inattendu porte sur le taux de tryptophane qui est bas. L'activité de l'IDO est augmentée par le cortisol [101] ce qui renforce l'hypothèse d'une implication des mastocytes dans ces troubles via des mécanismes en lien avec la réponse du stress. Ces résultats ne nous permettent pas de savoir par quel mécanisme les mastocytes pourraient dévier le métabolisme du tryptophane vers la production de kynurénine et par conséquent de ses dérivés neurotoxiques. Cependant, cette étude nous fournit une preuve indirecte permettant de souligner le rôle central des facteurs biologiques et nous suggère notamment l'intrication entre la physiologie des mastocytes et les troubles psychoaffectifs et cognitifs dans cette maladie, probablement via une hyperactivation de la réponse au stress.

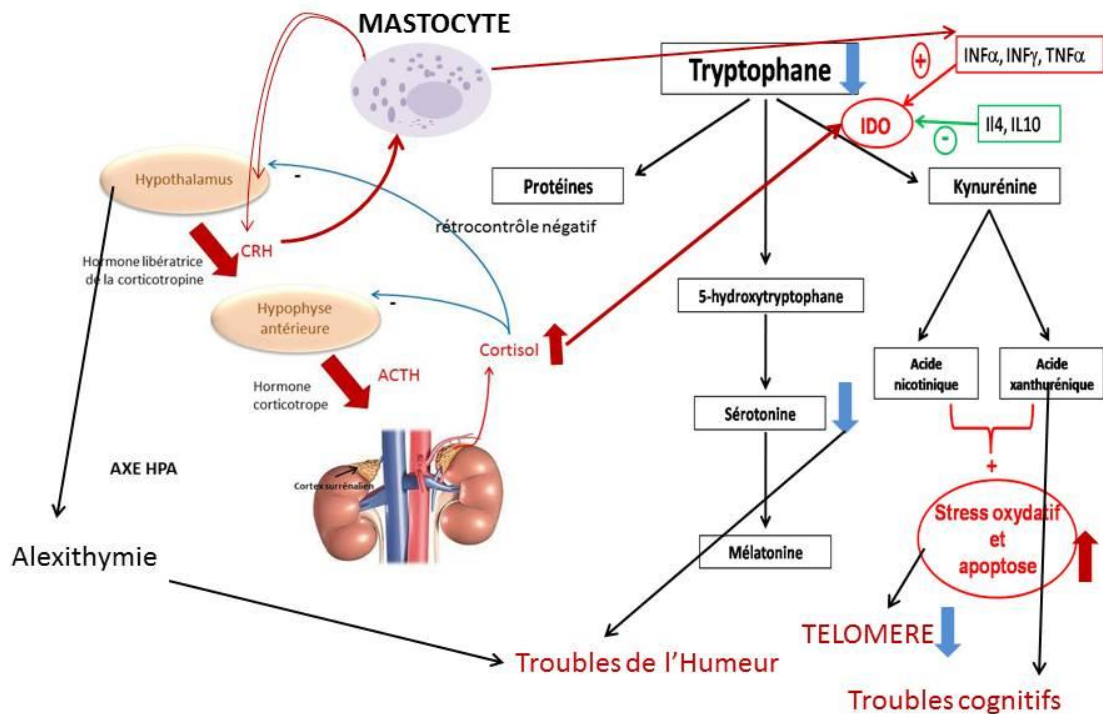
## **Influence des mastocytes via des mécanismes neuroendocriniens : les hormones sexuelles**

En plus de leur intrication via les systèmes de réponse du stress, les mastocytes jouent un rôle dans des processus neuroendocriniens qui pourraient expliquer certains de nos résultats. Dans notre travail portant sur les troubles cognitifs des patients, 3 patientes seulement ont présenté un déficit sévère et un trouble de la mémoire visuelle (femmes exclusivement). Ce résultat nous a paru atypique et cette association nous a intrigués d'autant plus que ces patientes étaient assez jeunes (20, 24 et 34 ans). Ces jeunes femmes avaient toutes rapporté des troubles du cycle menstruel y compris l'aménorrhée (sans grossesse, exercice excessif ou anorexie). Ce résultat pourrait évoquer un rôle des mastocytes dans la régulation hormonale et la cognition dans la mastocytose. Cette hypothèse est étayée par plusieurs rapports montrant que les mastocytes expriment des récepteurs ayant une affinité importante pour l'œstrogène et que dans le cerveau ces cellules sécrètent de la Gonadolibérine (GnRH) [207, 208]. Cette neuro-hormone est libérée par l'hypothalamus et agit sur l'antéhypophyse où elle va stimuler la libération de gonadotrophines. Elle va ainsi influencer sur différents processus du cycle sexuel chez la femme et chez l'homme. La GnRH est libérée de façon pulsatile et subit des rétrocontrôles positifs et négatifs selon les niveaux de concentration de différentes hormones sexuelles. Si elle est libérée de façon continue une inhibition de la libération des hormones gonadotropes ainsi qu'un effondrement des hormones stéroïdes est observé. Ce phénomène peut par exemple être induit par l'administration de superagonistes de la GnRH visant l'obtention d'une castration chimique. La GnRH II est abondante dans l'hippocampe et les

amygdales des primates et des humains [39, 55, 209], deux structures impliquées dans la cognition et dans la régulation émotionnelle, notamment la peur et l'anxiété. Ces mêmes études ont suggéré un rôle des mastocytes sur la cognition (performances de mémoire visuelle chez les jeunes femmes) par le biais de la libération de cette hormone. L'influence des hormones gonadotropes sur l'humeur et le comportement notamment sont bien connues, même hors dysfonctionnement. Ainsi, le statut hormonal chez la femme peut avoir des répercussions psychiatriques comme par exemple le trouble dysphorique prémenstruel, la dépression post-partum ou la dépression et troubles cognitifs de la ménopause. Par ailleurs, il a été suggéré qu'une augmentation des gonadotrophines était impliquée dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer chez les femmes [210-213]. Ces différentes études et leurs conclusions étayaient l'hypothèse selon laquelle les mastocytes pourraient être impliqués dans la cognition des patients atteints de mastocytose, particulièrement les femmes qui ont une tendance à présenter des troubles plus sévères. Aujourd'hui nous n'avons pas de connaissance suffisante sur la physiologie des mastocytes présents dans le cerveau des patients atteints de mastocytose. Cependant, nous pourrions penser que si ces mastocytes sont anormalement activés dans le cerveau des patients, ils pourraient influencer sur la régulation de la GnRH et par conséquent des autres hormones sexuelles avec des conséquences sur le cycle sexuel, l'humeur et la cognition des patients. La forte prévalence de troubles de la libido (concernait plus de 60% des patients dans notre étude sur la dépression et la régulation émotionnelle) caractérisés notamment par des troubles du désir sexuel parmi ces patients conforte encore plus cette hypothèse.



**En conclusion,** la dépression et les troubles cognitifs (attention et mémoire) sont deux symptômes très fréquents dans la mastocytose qui ne sont à priori pas liés entre eux de façon causale. Les patients atteints de mastocytose présentent une sensibilité accrue au stress qui a été associée à des télomères plus courts. Cette hypersensibilité au stress pourrait suggérer une hyperactivation de la réponse au stress via les mastocytes dans cette pathologie. Cette hyperactivation pourrait être liée à la forte prévalence de dépression parmi ces patients et pourrait jouer un rôle dans la déviation du métabolisme du tryptophane vers l'activation de la voie IDO et la production de kynurénine et de ses dérivés neurotoxiques dont un rôle dans l'étiologie de ces symptômes, notamment cognitifs n'est pas exclu et dont nous avons pu en apporter des indices. Enfin, si l'intrication des facteurs biologiques et psychologiques dans cette maladie semble importante, le rôle des mécanismes de régulation émotionnelle, notamment des difficultés à identifier ses émotions dans la tenue de la symptomatologie dépressive n'est pas exclu et cet aspect du fonctionnement émotionnel de ces patients peut être une cible thérapeutique intéressante pour ceux présentant des tableaux dépressifs plus sévères.



La qualité de vie dans la mastocytose est souvent compromise en raison de la chronicité de certains symptômes, même si la plupart des patients ne ressentent pas d'impact fonctionnel invalidant. Dans notre travail nous nous sommes peu penchés sur la question de la qualité de vie per se. Bien que la Qualité de vie globale se soit légèrement améliorée après le traitement par Masitinib dans notre étude, cette amélioration ne prédisait pas celle de la dépression dans notre échantillon. Cependant l'impact de la dégradation de la qualité de vie sur l'expression de la détresse émotionnelle dans cette pathologie ne doit pas être totalement exclu. L'observation clinique des patients montre qu'une Qualité de vie dégradée a le plus souvent

un impact sur la portée de la symptomatologie dépressive rapporté par les patients. La tenue de cette symptomatologie semble également influencée par un ensemble de caractéristiques personnelles comme le style cognitif et notamment les compétences de régulation émotionnelle.

Par ailleurs, peu de recherches se sont penchées sur les liens entre les symptômes de la mastocytose et l'impact sur la qualité de vie et la mesure de cette dernière. Hermine *et al* évaluent l'impact des symptômes de la mastocytose de trois façons : une mesure de qualité de vie classique utilisant le Questionnaire de Qualité de Vie de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC-QLQC30)<sup>10</sup>, une mesure de « handicap perçu » (OPA<sup>11</sup>) créée pour évaluer la perception globale du handicap lié à la mastocytose en réponse à une unique question : « Comment, de façon globale, évaluez-vous votre handicap (douleur, état de santé général, l'impact sur votre vie) ? »<sup>12</sup> et une mesure basée sur une liste de symptômes pour chacun desquels le patient devait décider sur une échelle de 1 à 5 (aucun,

---

<sup>10</sup> Le QLQC30 est un questionnaire spécifiquement conçu pour évaluer la qualité de vie liée à la santé des patients atteints d'un cancer. Il s'agit d'un auto-questionnaire à 30 items que le patient doit répondre en choisissant sa réponse à l'aide d'une échelle de Likert en 5 points. Les scores croissants indiquent une dégradation croissante dans les sous-échelles fonctionnelles et de symptômes. Le questionnaire fournit également un score de qualité de vie global.

<sup>11</sup> OPA : Overall patient assessment

<sup>12</sup> Les patients choisissaient leur réponse sur une échelle à 5 points : 0 : pas de handicap, 1 : handicap léger, 2 : handicap modéré, 3 : handicap sévère, 4 : handicap intolérable

léger, modéré, sévère, intolérable) le degré d'handicap ressenti associé à ce symptôme (questionnaire AFIRMM<sup>13</sup>) [5]. Les résultats obtenus avec l'OPA indiquent que 70% des patients se considèrent handicapés par leur maladie (dont 17% sévèrement) tandis que seulement 32% des patients avaient un score de qualité de vie dégradé utilisant le score total du QLQC30. Ce résultat indique l'inadaptation de cet outil pour l'évaluation objective de la qualité de vie dans la mastocytose. Une autre hypothèse est que ce résultat reflète un « response-shift », soit, un ajustement des paramètres permettant de juger « ce qui est » une bonne qualité de vie « chez ces patients ». Ce phénomène est fréquent dans les maladies chroniques et il est important de le prendre en compte dans l'évaluation de la qualité de vie des patients [214, 215]. Ainsi, la construction et la validation d'un outil d'évaluation de qualité de vie dans la mastocytose, comme il en existe pour la sclérose en plaques ou le diabète, paraît un objectif important à développer dans l'avenir.

---

<sup>13</sup> Questionnaire développé par l'Association Française pour les Initiatives de Recherche sur le Mastocyte et les Mastocytoses.

## REFERENCES

1. Rodewald, H.R., et al., Identification of a committed precursor for the mast cell lineage. *Science*, 1996. 271(5250): p. 818-22.
2. Jost, E., et al., Complex karyotype and absence of mutation in the c-kit receptor in aggressive mastocytosis presenting with pelvic osteolysis, eosinophilia and brain damage. *Ann Hematol*, 2001. 80(5): p. 302-7.
3. Valent, P., Horny, H.P., Escribano, L., Longley, B.J., Li, C.Y., Schwartz, L.B. et al., ed. Mastocytosis (Mast cell disease). *World Health Organization (WHO) Classification of tumours.*, ed. H.N. Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW, editors. Vol. 1. 2001, IARC Press: Lyon, france. 291-302.
4. Valent, P., et al., Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*, 2001. 25(7): p. 603-25.
5. Hermine, O., et al., Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE*, 2008. 3(5): p. e2266.
6. Lanternier, F., et al., Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *PLoS ONE*, 2008. 3(4): p. e1906.
7. Escribano, L., et al., Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2006. 5(1): p. 61-77.
8. Rogers, M.P., et al., Mixed organic brain syndrome as a manifestation of systemic mastocytosis. *Psychosom Med*, 1986. 48(6): p. 437-47.
9. Fain, O., et al., [Systemic mastocytosis]. *Presse Med*, 2005. 34(9): p. 681-7.
10. Metcalfe, D.D., Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol*, 1991. 96(3): p. 2S-4S.
11. Metcalfe, D.D., Mast cells and mastocytosis. *Blood*, 2008. 112(4): p. 946-56.

12. Valent, P., et al., Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*, 2007. 37(6): p. 435-53.
13. Akin, C., P. Valent, and D.D. Metcalfe, Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 126(6): p. 1099-104 e4.
14. Lim, K.H., et al., Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*, 2009. 113(23): p. 5727-36.
15. Travis, W.D., et al., Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 1988. 67(6): p. 345-68.
16. Valent, P., et al., Mast cell proliferative disorders: current view on variants recognized by the World Health Organization. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003. 17(5): p. 1227-41.
17. Georjin-Lavialle, S., et al., [Current concepts and treatment advances in systemic mastocytosis.]. *Rev Med Interne*, 2008.
18. Valent, P., W.R. Sperr, and C. Akin, How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*, 2010. 116(26): p. 5812-7.
19. Metcalfe, D.D., M. Kaliner, and M.A. Donlon, The mast cell. *Crit Rev Immunol*, 1981. 3(1): p. 23-74.
20. Valent, P., et al., Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. *Blood*, 1992. 80(9): p. 2237-45.
21. Chen, C.C., et al., Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102(32): p. 11408-13.
22. Marshall, J.S., Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol*, 2004. 4(10): p. 787-99.
23. Hough, L.B., Cellular localization and possible functions for brain histamine: recent progress. *Prog Neurobiol*, 1988. 30: p. 469-505.
24. Lowman, M.A., et al., Human mast cell heterogeneity: histamine release from mast cells dispersed from skin, lung, adenoids, tonsils, and colon in response to IgE-dependent and nonimmunologic stimuli. *J Allergy Clin Immunol*, 1988. 81(3): p. 590-7.

25. Ono, S., et al., Relation of mastocytoma to mast cell leukemia, and of heparin, histamine and serotonin to mast cells. *Blood*, 1959. 14(6): p. 770-80.
26. Mazingue, C., J.P. Dessaint, and A. Capron, [3H]serotonin release: an improved method to measure mast cell degranulation. *J Immunol Methods*, 1978. 21(1-2): p. 65-77.
27. Metcalfe, D.D., Mast cell mediators with emphasis on intestinal mast cells. *Ann Allergy*, 1984. 53(6 Pt 2): p. 563-75.
28. Ruoss, S.J., Gold, W.M., Caughey, G.H., Mast cell exocytosis: evidence that granule proteoglycan processing is not coupled to degranulation. . *Biochem Biophys Res Commun*, 1991. 179: p. 140-146.
29. Thiernesse, N., Jeannesson, P., Bernard, J., Zagury, D., Voisin, G.A., Classical and alloimmune anaphylactic degranulation of isolated single mast cells. . *J Immunol Methods*, 1978. 21: p. 79-88.
30. Lortholary, O., et al., [The mast cell and its pathology. 2: Histopathology of mastocytosis]. *Ann Pathol*, 1991. 11(2): p. 92-100.
31. Lortholary, O., et al., [The mast cell and its pathology (1). Nosology and physiopathology of mast cell hyperplasia and proliferation]. *Ann Pathol*, 1991. 11(1): p. 18-24.
32. Marrache, F., et al., [Treatment of systemic mastocytosis]. *Rev Med Interne*, 2003. 24(9): p. 594-601.
33. Khalil, M., et al., Brain mast cell relationship to neurovasculature during development. *Brain Research*, 2007. 1171: p. 18-29.
34. Silver, R., Silverman, A.J., Vitkovic, L., Lederhendler, I.I., Mast cells in the brain: evidence and functional significance. *Trends Neurosci*, 1996. 19: p. 25-31.
35. Galli, S.J., New concepts about the mast cell. *N Engl J Med*, 1993. 328(4): p. 257-65.
36. Johnson, D. and W. Krenger, Interactions of mast cells with the nervous system--recent advances. *Neurochem Res*, 1992. 17(9): p. 939-51.
37. Silverman, A.J., Sutherland, A.K., Wilhelm, M., Silver, R., Mast cells migrate from blood to brain. *J Neurosci*, 2000. 20: p. 401-408.

38. Nautiyal, K.M., et al., Blood-borne donor mast cell precursors migrate to mast cell-rich brain regions in the adult mouse. *J Neuroimmunol*, 2011. 240-241: p. 142-6.
39. Silverman, A.J., et al., Mast cells with gonadotropin-releasing hormone-like immunoreactivity in the brain of doves. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(9): p. 3695-9.
40. Arizono, N., et al., Anatomical variation in mast cell nerve associations in the rat small intestine, heart, lung, and skin. Similarities of distances between neural processes and mast cells, eosinophils, or plasma cells in the jejunal lamina propria. *Lab Invest*, 1990. 62(5): p. 626-34.
41. Bienenstock, J., Relationships between mast cells and the nervous system. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2002. 42: p. 11-15.
42. Paus, R., T.C. Theoharides, and P.C. Arck, Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends Immunol*, 2006. 27(1): p. 32-9.
43. Wilhelm, M., R. Silver, and A.J. Silverman, Central nervous system neurons acquire mast cell products via transgranulation. *Eur J Neurosci*, 2005. 22(9): p. 2238-48.
44. Edvinsson, L., Cervos-Navarro, J., Larsson, L. I., Owman, C., Ronnberg, A., L., Regional distribution of mast cells containing histamine, dopamine or 5-hydroxytryptamine in the mammalian brain. *Neurology*, 1977. 27: p. 878-884.
45. Matsumoto, I., et al., Brain mast cells act as an immune gate to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs. *J Exp Med*, 2001. 194(1): p. 71-8.
46. Goldschmidt, R.C., Hough, L. B., Glick, S. D., Padawer, J., Mast cells in rat thalamus: nuclear localization, sex difference and left-right asymetry. *Brain Res*, 1984. 323: p. 2096217.
47. Taiwo, O.B., et al., Unilateral spinal nerve ligation leads to an asymmetrical distribution of mast cells in the thalamus of female but not male mice. *Pain*, 2005. 114(1-2): p. 131-40.
48. Marshall, P.S. and E.A. Colon, Effects of allergy season on mood and cognitive function. *Ann Allergy*, 1993. 71(3): p. 251-8.
49. Lambracht-Hall, M., Konstantinidou, A. D., Theoharides, T. C., Serotonin release from rat brain mast cells in vitro. *Neuroscience*, 1990. 39: p. 199-207.



50. Kovacs, K.J., Larson, A.A. , Mast cells accumulate in the anogenital region of somatosensory thalamic nuclei during estrus in female mice. *Brain Res*, 2006. 1114: p. 85-97.
51. Florenzano, F., Bentivoglio, M., Degranulation, density, and distribution of mast cells in the rat thalamus: a light and electron microscopic study in basal conditions and after intracerebroventricular administration of nerve growth factor. *J Comp Neurol*, 2000. 424: p. 651-669.
52. Persinger, M.A., Handling factors not body marking influence thalamic mast cell numbers in the preweaned albino rat. *Behav Neural Biol*, 1980. 30(4): p. 448-59.
53. Zhuang, X., A.J. Silverman, and R. Silver, Reproductive behavior, endocrine state, and the distribution of GnRH-like immunoreactive mast cells in dove brain. *Horm Behav*, 1993. 27(3): p. 283-95.
54. Bugajski, A.J., et al., Effect of isolation stress on brain mast cells and brain histamine levels in rats. *Agents Actions*, 1994. 41 Spec No: p. C75-6.
55. Silverman, A.J., et al., GnRH, brain mast cells and behavior. *Prog Brain Res*, 2002. 141: p. 315-25.
56. Esposito, P., et al., Acute stress increases permeability of the blood-brain-barrier through activation of brain mast cells. *Brain Res*, 2001. 888(1): p. 117-127.
57. Esposito, P., et al., Corticotropin-releasing factor (CRF) can directly affect brain microvessel endothelial cells. *Brain Res*, 2003. 968(2): p. 192-8.
58. Esposito, P., et al., Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002. 303(3): p. 1061-6.
59. Nautiyal, K.M., et al., Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(46): p. 18053-7.
60. Theoharides, T., Autism spectrum disorders and mastocytosis. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009. 22(4): p. 859-65.
61. Theoharides, T.C. and R. Doyle, Autism, gut-blood-brain barrier, and mast cells. *J Clin Psychopharmacol*, 2008. 28(5): p. 479-83.

62. Medhurst, A.D., et al., GSK189254, a novel H3 receptor antagonist that binds to histamine H3 receptors in Alzheimer's disease brain and improves cognitive performance in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007. 321(3): p. 1032-45.
63. Fernandez-Novoa, L. and R. Cacabelos, Histamine function in brain disorders. *Behav Brain Res*, 2001. 124(2): p. 213-33.
64. Behi, M.E., et al., New insights into cell responses involved in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Immunology Letters*, 2005. 96(1): p. 11-26.
65. Theoharides, T.C. and D.E. Cochrane, Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol*, 2004. 146(1-2): p. 1-12.
66. Addolorato, G., et al., Anxiety and depression: a common feature of health care seeking patients with irritable bowel syndrome and food allergy. *Hepatology*, 1998. 45(23): p. 1559-64.
67. Theoharides, T.C., et al., Stress-induced intracranial mast cell degranulation: a corticotropin-releasing hormone-mediated effect. *Endocrinology*, 1995. 136(12): p. 5745-50.
68. Theoharides, T.C., Mast cells: the immune gate to the brain. *Life Sci*, 1990. 46(9): p. 607-17.
69. Krack, P., Hariz, M.I., Baunez, C., Guridi, J., Obeso, J.A., Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? . *Trends Neurosci*, 2010. 33: p. 474-484.
70. Price, J.L., Drevets, W.C., Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2010. 35: p. 192-216.
71. Campbell, D.J., Kernan, J.A., Mast cells in the central nervous system. *Nature*, 1966. 210: p. 756-757.
72. Cirulli, F., et al., Increased number of mast cells in the central nervous system of adult male mice following chronic subordination stress. *Brain Behav Immun*, 1998. 12(2): p. 123-33.
73. Ng, W.X., Lau, I.Y., Graham, S., Sim, K., Neurobiological evidence for thalamic, hippocampal and related glutamatergic abnormalities in bipolar disorder: a review and synthesis. . *Neurosci Biobehav Rev*, 2009. 33(336-354).

74. Nautiyal, K.M., et al., Serotonin of mast cell origin contributes to hippocampal function. *Eur J Neurosci*, 2012. 36(3): p. 2347-59.
75. Matsumoto, I., et al., Degranulation of mast cells located in median eminence in response to compound 48/80 evokes adrenocortical secretion via histamine and CRF in dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004. 287(4): p. R969-80.
76. Blackburn, E.H., Structure and function of telomeres. *Nature*, 1991. 350(6319): p. 569-73.
77. Blackburn, E.H., Telomeres: structure and synthesis. *J Biol Chem*, 1990. 265(11): p. 5919-21.
78. Blackburn, E.H., et al., Recognition and elongation of telomeres by telomerase. *Genome*, 1989. 31(2): p. 553-60.
79. Georgin-Lavialle, S., Implication du système télomères/téломérase au cours de la Mastocytose, in *Immunologie*. 2011, Université Paris XI: Paris. p. 211.
80. Bruneau, J., Hemopathies spontanément regressives : exemples de la matocytose et de la papulose lymphomatoïde, in *Medecine*. 2013, Paris XI: Paris.
81. Georgin-Lavialle, S., et al., The telomere/telomerase system in autoimmune and systemic immune-mediated diseases. *Autoimmun Rev*, 2010. 9(10): p. 646-51.
82. Georgin-Lavialle, S., et al., [Telomeres and telomerase: relevance and future prospects in systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Interne*, 2010. 31(5): p. 345-52.
83. Epel, E.S., et al., Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(49): p. 17312-5.
84. Okayama, Y., Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005. 4(4): p. 517-9.
85. Wolfreys, K. and D.B. Oliveira, Alterations in intracellular reactive oxygen species generation and redox potential modulate mast cell function. *Eur J Immunol*, 1997. 27(1): p. 297-306.
86. Kushnir-Sukhov, N.M., et al., Clinical correlates of blood serotonin levels in patients with mastocytosis. *Eur J Clin Invest*, 2008. 38(12): p. 953-8.

87. Kushnir-Sukhov, N.M., et al., Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 119(2): p. 498-9.
88. Ringvall, M., et al., Serotonin and histamine storage in mast cell secretory granules is dependent on serglycin proteoglycan. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. 121(4): p. 1020-6.
89. Miczek, K.A., et al., Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002. 163(3-4): p. 434-58.
90. Kiser, D., et al., The reciprocal interaction between serotonin and social behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012. 36(2): p. 786-98.
91. Lesch, K.P., Linking emotion to the social brain. The role of the serotonin transporter in human social behaviour. *EMBO Rep*, 2007. 8 Spec No: p. S24-9.
92. Tfelt-Hansen, P.C. and J. Olesen, The 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan as a potential treatment of migraine attacks: a review of two placebo-controlled phase II trials. *J Headache Pain*, 2012. 13(4): p. 271-5.
93. Gupta, A., et al., Role of serotonin in seasonal affective disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013. 17(1): p. 49-55.
94. Hasegawa, H., [Biosynthesis of serotonin in the peripheral tissues]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 1984. 29(12 Suppl): p. 1295-305.
95. Lutsenko, N.G. and N.N. Suvorov, [Regulation of serotonin biosynthesis in the central nervous system]. *Usp Sovrem Biol*, 1982. 94(2): p. 243-52.
96. Martinez, A., P.M. Knappskog, and J. Haavik, A structural approach into human tryptophan hydroxylase and its implications for the regulation of serotonin biosynthesis. *Curr Med Chem*, 2001. 8(9): p. 1077-91.
97. Wirleitner, B., et al., Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr Med Chem*, 2003. 10(16): p. 1581-91.
98. Maes, M., et al., The immune effects of TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway): relevance for depression - and other conditions characterized by tryptophan depletion induced by inflammation. *Neuro Endocrinol Lett*, 2007. 28(6): p. 826-31.

99. Wichers, M.C. and M. Maes, The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci*, 2004. 29(1): p. 11-7.
100. Myint, A.M. and Y.K. Kim, Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses*, 2003. 61(5-6): p. 519-25.
101. Russo, S., et al., Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. *Psychosom Med*, 2003. 65(4): p. 665-71.
102. MacKenzie, C.R., et al., Cytokine mediated regulation of interferon-gamma-induced IDO activation. *Adv Exp Med Biol*, 1999. 467: p. 533-9.
103. Macchiarulo, A., et al., Highlights at the gate of tryptophan catabolism: a review on the mechanisms of activation and regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), a novel target in cancer disease. *Amino Acids*, 2009. 37(2): p. 219-29.
104. Brandacher, G., et al., Chronic immune activation underlies morbid obesity: is IDO a key player? *Curr Drug Metab*, 2007. 8(3): p. 289-95.
105. Boland, R., Keller, M., Course and outcome of depression, in *Handbook of Depression*, I.H. Gotlib, Hammen, H.L., Editor. 2009, Guilford Press: New York.
106. Guelfi, J.D., DSM IV , Manuel de diagnostique et statistique des troubles mentaux, American Psychiatric Association. 2003, Elsevier-Masson Paris. p. 207.
107. Kessler, D., D. Sharp, and G. Lewis, Screening for depression in primary care. *Br J Gen Pract*, 2005. 55(518): p. 659-60.
108. Chan Chee, C., et al., [The current state of mental health surveillance in France]. *Sante Publique*, 2008. 23 Suppl 6: p. S13-29.
109. Laugsand, E.A., et al., Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: A multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes*, 2010. 8: p. 104.
110. Stiefel, R., et al., Depression in palliative care: a pragmatic report from the Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Support Care Cancer*, 2001. 9(7): p. 477-88.

111. Brintzenhofe-Szoc, K.M., et al., Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics*, 2009. 50(4): p. 383-91.
112. Sultan, S., A. Hartemann-Heurtier, and A. Grimaldi, [Understanding patients to promote self-regulation in Type 2 diabetes: how to live with an illness beginning before its onset?]. *Diabetes Metab*, 2003. 29(2 Pt 3): p. S21-30.
113. Dehen, L., Taieb, C., Myon, E., Dubertret, L., Dermatitis and depressive symptoms. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2006. 133(2): p. 125-129.
114. Walker, J., Holm Hansen, C., Martin, P., Sawhney, A., Thekkumpurath, P., Beale, C., Symeonides, S., Wall, L., Murray, G., Sharpe, M., Prevalence of depression in adults with cancer: a systematic review. *Annals of Oncology*, 2013. 24(4): p. 895-900.
115. Feinstein, A., Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*, 2011. 11: p. 1276-1281.
116. Feinstein, A., Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): p. 63-6.
117. Greenberg, P.E., Sisitsky, T., Kessler, R.C., Finkelstein, S.N., Berndt, E.R., Davidson, J.R., Ballenger, J.C., Fyer, A.J., The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry*, 1999. 60(7): p. 427-435.
118. Ressler, K.J., Mayberg, H.S., Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience*, 2007. 10(9): p. 1116-1124.
119. Massie, M.J., Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2004. 32: p. 57-71.
120. Beck, A.T., *Cognitive therapy and the emotional disorders*. 1976, New York: International Universities Press. 356.
121. Kircanski, K., J. Joormann, and I.H. Gotlib, *Cognitive Aspects of Depression*. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci, 2012. 3(3): p. 301-313.
122. Freud, S., *Inhibition Symptôme et Angoisse*. 1926, Paris: Presses Universitaires de France.
123. Lazarus, R.S., Folkman, S., *Stress, Coping and Adaptation*. 1984, New York: Springer.
124. Frijda, N.H., *The emotions*. 1986, London: Cambridge University Press.

125. Gross, J., James, The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of general Psychology*, 1998. 2(3): p. 271-299.
126. Gross, J.J., Levenson, R. W. , Emotional suppression: Physiology, self-report, and expressive behavior. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1993. 64: p. 970-986.
127. Barrett, L.F., et al., The experience of emotion. *Annu Rev Psychol*, 2007. 58: p. 373-403.
128. Gross, J.J., Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, 2002. 39(3): p. 281-91.
129. Apfel, R.J., Sifneos,P.E., Alexithymia: Concept and measurement. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1979. 32: p. 180-190.
130. Bagby, R.M., Parker, J.D.A., & Taylor, G.J. , The Twenty-Item Toronto Alexithymia Scale. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research*, 1994. 38: p. 23-32.
131. Sifneos, P.E., Alexithymia: Past and present. *American Journal of Psychiatry*, 1996. 153: p. 137-142.
132. Sifneos, P.E., The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom*, 1973. 22(2): p. 255-62.
133. Nemiah, J.C., Alexithymia. Theoretical considerations. *Psychother Psychosom*, 1977. 28(1-4): p. 199-206.
134. Taylor, G.J., Alexithymia: concept, measurement, and implications for treatment. *Am J Psychiatry*, 1984. 141(6): p. 725-32.
135. Taylor, G.J., Parker, J.D.A., Bagby, R.M., Acklin, M.W. , Alexithymia and somatic complaints in psychiatric out-patients. *J Psychosom Res*, 1992. 36: p. 417-424.
136. Taylor, G.J., Recent developments in alexithymia theory and research. *Can J Psychiatry*, 2000. 45(2): p. 134-42.
137. Lumley, M.A., L.C. Neely, and A.J. Burger, The assessment of alexithymia in medical settings: implications for understanding and treating health problems. *J Pers Assess*, 2007. 89(3): p. 230-46.

138. Chahraoui, K., et al., [Alexithymia and links with depression and anxiety in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*, 2008. 164(3): p. 242-5.
139. Lumley, M.A., Alexithymia and negative emotional conditions. *J Psychosom Res*, 2000. 49(1): p. 51-4.
140. Hendryx, M.S., M.G. Haviland, and D.G. Shaw, Dimensions of alexithymia and their relationships to anxiety and depression. *J Pers Assess*, 1991. 56(2): p. 227-37.
141. Wise, T.N., L.S. Mann, and P. Randell, The stability of alexithymia in depressed patients. *Psychopathology*, 1995. 28(4): p. 173-176.
142. Marchesi, C., E. Brusamonti, and C. Maggini, Are alexithymia, depression, and anxiety distinct constructs in affective disorders? *J Psychosom Res*, 2000. 49(1): p. 43-9.
143. Bonnet, A., et al., [Affectivity and alexithymia: two dimensions explicative of the relationship between anxiety and depressive symptoms]. *Encephale*, 2012. 38(3): p. 187-93.
144. Parker, J.D., R.M. Bagby, and G.J. Taylor, Alexithymia and depression: distinct or overlapping constructs? *Compr Psychiatry*, 1991. 32(5): p. 387-94.
145. Eyre, H. and B.T. Baune, Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology*, 2012. 37(9): p. 1397-416.
146. Eyre, H. and B.T. Baune, Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain Behav Immun*, 2012. 26(2): p. 251-66.
147. Wong, W.S. and R. Fielding, Suppression of Emotion Expression Mediates the Effects of Negative Affect on Pain Catastrophizing: A Cross-Sectional Analysis. *Clin J Pain*, 2013.
148. Casassus, P., et al., Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon- $\gamma$ : results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *British Journal of Haematology*, 2002. 119(4): p. 1090-1097.
149. Lortholary, O., et al., [Systemic mastocytosis and malignant mastocytosis]. *Presse Med*, 1990. 19(3): p. 125-8.
150. Soter, N.A., K.F. Austen, and S.I. Wasserman, Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med*, 1979. 301(9): p. 465-9.
151. Flicker, C., Ferris, S.H., Reisberg, B., Mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*, 1991. 41(7): p. 1006.



152. Schönknecht, P., Neurobiological and psychological aspects of mild cognitive impairment—Bridging the gap. *The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, 2011. 24(2): p. 63-6.
153. Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E., Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.*, 1999. 56(3): p. 303-308.
154. Palmer, K., Berger, A.K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L., Fratiglioni, L., Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 2007. 68(19): p. 1596-1602.
155. DeCarlia, C., Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology*, 2003. 2(1): p. 15-21.
156. Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S.G., Angermeyer, M.C. , Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *The British Journal of Psychiatry*, 2003. 182: p. 449-454.
157. Frisoni, G.B., Fratiglioni, L., Fastbom, J., Guo, Z., Viitanen, M., Winblad, B., Mild cognitive impairment in the population and physical health: data on 1,435 individuals aged 75 to 95. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 2000. 55(6): p. M322-8.
158. Larrabee, G.J., Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *International psychogeriatrics*, 1994. 6: p. 95-104.
159. Creavin, S.T., et al., Metabolic Syndrome, Diabetes, Poor Cognition, and Dementia in the Caerphilly Prospective Study. *J Alzheimers Dis*, 2011.
160. Peltz, C.B., Corrada, M.M., Berlau, D.J., Kawas, C.H., Cognitive impairment in nondemented oldest-old: prevalence and relationship to cardiovascular risk factors. *. Alzheimers Dement*, 2012. 8: p. 87694.
161. Moura, D.S., et al., Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS ONE*, 2012. 7(6): p. e39468.
162. Geogin-Laviale, S., Moura, D.S., Bruneau, J., Chauvet-Gélinier, J-C., Damal, G., Soucie, E., Barete, S., Gaucon, A-L., Grandpeix-Guyodo, C., Suarez, F., Launay, J.M., Durieu, I. Esparcieux, A., Guichard, I, Sparsa, A., Nicolini, F-E., de Gennes, C., Trojak, B.,

Haffen, E., Vandel, P., Lortholary, O., Dubreuil, P., Bonin, B., Sultan, S., Teyssier, J-R., Hermine, O., Leukocyte telomere length in mastocytosis: correlations with depression and perceived stress. *Brain Behav Immun*, under review.

163. Paul, C., et al., Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol*, 2010 85(12): p. 921-5.

164. Moura, D.S., Soulas, T., Hermine, O., Sultan, S., Depression symptoms in mastocytosis and their relations to emotion suppression and alexithymia. *Psychosom Med*, unpublished.

165. Michiko Kano, T.H., Masatoshi Itoh, Kazuhiko Yanai, Shin Fukudo, Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain*, 2007. 132(3): p. 252-263.

166. Sultan, S., O. Luminet, and A. Hartemann, Cognitive and anxiety symptoms in screening for clinical depression in diabetes: a systematic examination of diagnostic performances of the HADS and BDI-SF. *J Affect Disord*, 2010. 123(1-3): p. 332-6.

167. Amsterdam, J.D., Shults, J., Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol*, 2010. 30: p. 306-311.

168. Van Ruitenbeek, P., A. Vermeeren, and W.J. Riedel, Histamine H1-receptor blockade in humans affects psychomotor performance but not memory. *J Psychopharmacol*, 2008.

169. Tsujii, T., et al., Effects of sedative and non-sedative H1 antagonists on cognitive tasks: behavioral and near-infrared spectroscopy (NIRS) examinations. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007. 194(1): p. 83-91.

170. Tashiro, M., et al., Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci*, 2002. 72(4-5): p. 409-14.

171. Rao, S.M., et al., Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 1991. 41(5): p. 692-6.

172. Caceres, F., et al., Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2011. 33(10): p. 1094-8.

173. Bobholz, J.A., Rao, S. M., Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*, 2003. 16(3): p. 283-8.
174. Fossati, P., Harvey PO, Le Bastard G, Ergis AM, Jouvent R, Allilaire JF, Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of psychiatric research*, 2004. 38(2): p. 137-144.
175. Burt, D.B., M.J. Zembar, and G. Niederehe, Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 1995. 117(2): p. 285-305.
176. Perry, R.J., Hodges, J.R., Dissociation between top-down attentional control and the time course of visual attention as measured by attentional dwell time in patients with mild cognitive impairment. *European Journal of Neuroscience*, 2003. 18(2): p. 221-226.
177. Peijun, C., Graham,R., Belle H.F., S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T., Ganguli, M., Patterns of Cognitive Decline in Presymptomatic Alzheimer Disease. A Prospective Community Study. *Arch Gen Psychiatry.*, 2001. 58(9): p. 853-858.
178. Mondal, S., et al., Neuro-cognitive functions in patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2007. 51(1): p. 69-75.
179. Fossati, P., A.M. Ergis, and J.F. Allilaire, [Executive functioning in unipolar depression: a review]. *Encephale*, 2002. 28(2): p. 97-107.
180. Stranahan, A., Arumugam, TV, Cutler, RG, Lee, K, Egan, JM, Mattson, MP, Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nature Neuroscience*, 2008. 11: p. 309-17.
181. Guilbaud, O., et al., Is there a psychoneuroimmunological pathway between alexithymia and immunity? Immune and physiological correlates of alexithymia. *Biomed Pharmacother*, 2003. 57(7): p. 292-5.
182. Lindholm, T., et al., Alexithymic features in relation to the dexamethasone suppression test in a Finnish population sample. *Am J Psychiatry*, 1990. 147(9): p. 1216-9.
183. Moura, D.S., et al., Depression in Patients with Mastocytosis: Prevalence, Features and Effects of Masitinib Therapy. *PLoS ONE*, 2011. 6(10): p. e26375.
184. Bagby, R.M., et al., The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*, 2004. 161(12): p. 2163-77.

185. Heesen, C., et al., Cognitive impairment correlates with hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation in multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology*, 2002. 27(4): p. 505-17.
186. Bruehl, H., et al., Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(7): p. 2439-45.
187. Vale, W., Spiess J, Rivier C, Rivier J, Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*, 1981. 213(4514): p. 1394-7.
188. Gao, L.C., et al., [Chronic administration of CRF makes depression like changes in rats]. *Fen Zi Xi Bao Sheng Wu Xue Bao*, 2009. 42(2): p. 95-100.
189. Hauger, R.L., et al., Role of CRF receptor signaling in stress vulnerability, anxiety, and depression. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. 1179: p. 120-43.
190. Overstreet, D.H., A. Keeney, and S. Hogg, Antidepressant effects of citalopram and CRF receptor antagonist CP-154,526 in a rat model of depression. *Eur J Pharmacol*, 2004. 492(2-3): p. 195-201.
191. Todorovic, C., et al., The role of CRF receptors in anxiety and depression: implications of the novel CRF1 agonist cortagine. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005. 29(8): p. 1323-33.
192. Valdez, G.R., CRF receptors as a potential target in the development of novel pharmacotherapies for depression. *Curr Pharm Des*, 2009. 15(14): p. 1587-94.
193. Theoharides, T.C., et al., Impact of stress and mast cells on brain metastases. *J Neuroimmunol*, 2008. 205(1-2): p. 1-7.
194. Smith, G.W., et al., Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron*, 1998. 20(6): p. 1093-102.
195. Reul, J.M. and F. Holsboer, On the role of corticotropin-releasing hormone receptors in anxiety and depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 2002. 4(1): p. 31-46.
196. Zobel, A.W., et al., Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res*, 2000. 34(3): p. 171-81.

197. Soygur, H., et al., Interleukin-6 levels and HPA axis activation in breast cancer patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. 31(6): p. 1242-7.
198. Pruessner, J.C., D.H. Hellhammer, and C. Kirschbaum, Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med*, 1999. 61(2): p. 197-204.
199. Ebrecht, M., et al., Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology*, 2004. 29(6): p. 798-809.
200. Bollini, A.M., et al., The influence of perceived control and locus of control on the cortisol and subjective responses to stress. *Biol Psychol*, 2004. 67(3): p. 245-60.
201. Arnold, S.V., et al., Perceived stress in myocardial infarction: long-term mortality and health status outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(18): p. 1756-63.
202. Wingenfeld, K., et al., HPA axis reactivity in chronic pelvic pain: association with depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2009. 30(4): p. 282-6.
203. Rao, U., C.L. Hammen, and R.E. Poland, Risk markers for depression in adolescents: sleep and HPA measures. *Neuropsychopharmacology*, 2009. 34(8): p. 1936-45.
204. Pariante, C.M. and S.L. Lightman, The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*, 2008. 31(9): p. 464-8.
205. Gotlib, I.H., et al., HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biol Psychiatry*, 2008. 63(9): p. 847-51.
206. Zobel, A.W., et al., Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res*, 2001. 35(2): p. 83-94.
207. Pang, X., et al., Bladder mast cell expression of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis. *Br J Urol*, 1995. 75(2): p. 154-61.
208. Pang, X., et al., Definitive characterization of rat hypothalamic mast cells. *Neuroscience*, 1996. 73(3): p. 889-902.
209. Craig, M.C., et al., The interactive effect of acute ovarian suppression and the cholinergic system on visuospatial working memory in young women. *Psychoneuroendocrinology*, 2010. 35(7): p. 987-1000.

210. Casadesus, G., et al., Menopause, estrogen, and gonadotropins in Alzheimer's disease. *Adv Clin Chem*, 2008. 45: p. 139-53.
211. Meethal, S.V., et al., The gonadotropin connection in Alzheimer's disease. *Endocrine*, 2005. 26(3): p. 317-26.
212. Pike, C.J., E.R. Rosario, and T.V. Nguyen, Androgens, aging, and Alzheimer's disease. *Endocrine*, 2006. 29(2): p. 233-41.
213. Webber, K.M., et al., Evidence for the role of luteinizing hormone in Alzheimer disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2007. 7(4): p. 300-3.
214. Broberger, E., M. Sprangers, and C. Tishelman, Do internal standards of quality of life change in lung cancer patients? *Nurs Res*, 2006. 55(4): p. 274-82.
215. Kvam, A.K., F. Wisloff, and P.M. Fayers, Minimal important differences and response shift in health-related quality of life; a longitudinal study in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*, 2010. 8: p. 79.
216. Beck, A.T., R.A. Steer, and G.K. Brown, *Beck Depression Inventory—Second Edition (BDI-II)*. 1996, San Antonio, TX: The Psychological Corporation
217. Hamilton, M., A rating scale for depression *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960. 23(1): p. 56-62.
218. Guelfi, J.D., et al., [Factorial structure of the Hamilton depression scale. I.]. *Ann Med Psychol (Paris)*, 1981. 139(2): p. 199-214.
219. Shafer, A.B., Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol*, 2006. 62(1): p. 123-46.
220. Warmenhoven, F., van Rijswijk, E., Engels, Y., Kan, C., Prins J., van Weel, C., Vissers, K., The Beck Depression Inventory (BDI-II) and a single screening question as screening tools for depressive disorder in Dutch advanced cancer patients. *Supportive care in cancer*, 2012. 20(2): p. 319-324.
221. Richter, P., et al., On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, 1998. 31(3): p. 160-8.

222. Arnarson, T.O., et al., The Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II): psychometric properties in Icelandic student and patient populations. *Nord J Psychiatry*, 2008. 62(5): p. 360-5.
223. Whisman, M.A., J.E. Perez, and W. Ramel, Factor structure of the Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II) in a student sample. *J Clin Psychol*, 2000. 56(4): p. 545-51.
224. Aben, I., et al., Validity of the beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients. *Psychosomatics*, 2002. 43(5): p. 386-93.
225. Lustman, P., J., Clouse, R.,E., Griffith, L.,S., Carney, R.,M., Freedland, K., Screening for Depression in Diabetes Using the Beck Depression Inventory. *Psychosomatic Medicine*, 1997. 59: p. 24-31.
226. Taylor, G.J., R.M. Bagby, and J.D. Parker, The 20-Item Toronto Alexithymia Scale. IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures. *J Psychosom Res*, 2003. 55(3): p. 277-83.
227. Gross, J.J., John, O. P. , Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and wellbeing. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2003. 85: p. 348-362.
228. Christophe, V., Antoine, P., Leroy, T., Delelis, G., Évaluation de deux stratégies de régulation émotionnelle : la suppression expressive et la réévaluation cognitive. *Revue européenne de psychologie appliquée*, 2009. 59(2009): p. 59-67.
229. Wechsler, D., Wechsler Memory Scale, Revised. The Psychological Corporation. San Antonio, TX., 1987.
230. Wechsler, D., WAIS-III/WMS-III technical manual, ed. T.P. Corporation. 1997, San Antonio.

## *Annexes*

### **Méthodes d'Evaluation des variables psychologiques et émotionnelles**

#### Evaluation de la Dépression

**Les outils d'évaluation de la symptomatologie dépressive** sont nombreux. Certaines échelles, telles que l'échelle de dépression de Hamilton ou l'échelle de dépression de Beck permettent une classification des symptômes en manifestations d'ordre affectif (le pessimisme, la culpabilité, le sentiments de dévalorisation, les pensées/ désirs de mort, la baisse de l'estime de soi), cognitif (tristesse, perte de plaisir, irritabilité, perte d'intérêt pour les activités/ personnes, les difficultés de concentration et de prise de décision) et somatique (troubles de la libido, de l'appétit et du sommeil, douleurs musculaires et articulaires, agitation, fatigue, perte de l'élan/ énergie) [216, 217]. **L'Echelle de Dépression de Hamilton** est couramment utilisée pour identifier la dépression chez les patients dans les essais cliniques (y compris ceux de la mastocytose) et reste donc une mesure de référence pour évaluer la dépression dans la recherche concernant les patients somatiques. Elle est composé de 17 items notés 0-4 (humeur dépressive, culpabilité, pensées suicidaires, anxiété psychique et somatique, ralentissement psychomoteur, agitation, hypochondrie et perte de l'intérêt pour le travail les activités) ou 0-2 (insomnie de début, milieu et fin de nuit, symptômes gastro-



intestinaux, symptômes somatiques généraux, troubles de la sexualité et de la libido, perte de poids et diminution de l'insight<sup>14</sup>) selon l'absence, la présence et la gravité du symptôme. Ces éléments reflètent deux groupes de symptômes: Les principaux symptômes de la dépression (humeur dépressive, culpabilité, perte de l'intérêt pour le travail les activités, anxiété psychique, ralentissement psychomoteur et symptômes somatiques généraux) et les symptômes reflétant des aspects secondaires et connexes des sphères cognitive (hypocondrie, pensées suicidaires, diminution de l'insight, agitation) et somatique (anxiété somatique, symptômes gastro-intestinaux, troubles de la sexualité et de la libido, perte de poids, insomnie de début, de milieu et de fin de nuit) [218, 219]. **L'échelle de Dépression de Beck**, est un questionnaire d'auto-évaluation composé de 21 items conçus pour mesurer la sévérité des symptômes de dépression [216, 219, 220]. Cette échelle fournit une structure tridimensionnelle relativement stable selon les études avec un pôle affectif (tristesse, pleurs, indécision, agitation, perte de plaisir, perte d'intérêt), un pôle cognitif (pessimisme, sentiment d'échec dans le passé, des sentiments de culpabilité, des sentiments de dévalorisation, une attitude négative et critique envers soi, des pensées suicidaires ou des désirs de mort) et un pôle somatique (perte d'énergie, troubles du sommeil, modification de l'appétit, fatigue, difficultés de concentration, irritabilité, troubles de la libido) [221-223]. Le degré de sévérité du symptôme est rapporté par le sujet (0 (aucun), 1 (léger), 2 (modéré), 3 (sévère)) pour

---

14

chaque affirmation. Le score total, va de 0 à 63 et indique la sévérité des symptômes de dépression: absent/minime (0-9), légère (10-18), modérée (19-29) ou sévère (30-63). Même si les échelles d'évaluation ne remplacent pas la finesse d'un entretien diagnostique pour la détection d'un Episode Dépressif caractérisé, les qualités psychométriques de la Beck pour la détection de la dépression ont été largement démontrées [220, 224, 225]. Pour distinguer les patients souffrant de dépression, le score de 19 est habituellement adopté comme point de coupure à partir duquel nous pouvons parler de dépression clinique.

#### L'évaluation de l'alexithymie

L'alexithymie peut être évaluée à l'aide de différents outils. L'Echelle d'Alexithymie de Toronto (TAS) est sans doute l'outil le plus utilisé en recherche et en clinique. Cette échelle, est un outil d'auto-évaluation validé en langue française et composée de 20-items [130, 226]. Le sujet doit évaluer son degré d'accord avec 20 états à l'aide d'une échelle de Likert de cinq points, allant de 1 («fortement en désaccord») à 5 («fortement d'accord»). La TAS fournit un score global d'alexithymia allant de 20 à 100. La valeur seuil clinique de 61 TAS est utilisée pour la détection des sujets alexithymiques.

#### L'évaluation de la Suppression expressive et de la Réévaluation cognitive

Le Questionnaire de Régulation Emotionnelle ou *Emotion Regulation Questionnaire* (ERQ) est un outil d'autoévaluation de 10 items qui permet d'obtenir une mesure de ces deux stratégies de régulation: la Réévaluation cognitive (c.-à réinterpréter une situation d'une manière qui modifie son impact émotionnel) en 6 items et la suppression expressive (c.-à

réprimer ou cacher manifestations comportementales de états intérieurs) en 4 items [227]. La version française de la ERQ possède des bonnes qualités psychométriques [228]. Les sujets évaluent sur une échelle de Likert à sept points dans quelle mesure ils sont d'accord avec chacune des dix propositions concernant la manière dont ils gèrent généralement leurs émotions. Les patients ont deux scores moyens, allant de 1 à 7, qui reflètent chacun leur utilisation des différentes stratégies. Comme le nombre de points de mesure réévaluation (6) et de suppression (4) sont différentes nous avons divisé le score obtenu pour chaque stratégie par le nombre d'items ayant servi à leur évaluation. Cela nous a permis d'obtenir pour chaque échelle des scores allant de 0 à 7.

Evaluation des Troubles de l'attention et de la mémoire

**Les outils d'évaluation de la mémoire et de l'attention** sont nombreux. L'Echelle Clinique de Mémoire de Weschsler (MEM-III) est largement utilisée en recherche et en clinique et possède des bonnes qualités psychométriques [229, 230]. Sa troisième édition présente une structure à huit facteurs et a été étalonnée sur un échantillon représentatif de la population française de 450 sujets adultes de 16 à 89 ans. Il s'agit d'une batterie de 11 subtests qui permet le calcul d'indices de mémoire et d'attention utilisant des stimuli auditifs et visuels. Il y a huit indices primaires : Auditif Immédiat, Visuel Immédiat, Mémoire Immédiate, Auditif Différé, Visuel Différé, Reconnaissance auditive Différée, Mémoire Générale et Mémoire de Travail. L'administration des tests est d'une durée d'environ 60 minutes. Les Indices sont calculés à l'aide de tables standardisées qui permettent un classement et une comparaison des

performances individuelles par rapport à son groupe d'âge. Un Indice de 100 correspond à une performance moyenne. L'écart-type des Indices est de 15.