

# AU SUJET DE L'AUTEUR

## Luis Murguia-Favela, MD, FRCPC

Le Dr Murguia-Favela est immunologiste pédiatrique à l'Hôpital pour enfants de l'Alberta et professeur agrégé de clinique à l'Université de Calgary. Il a obtenu son diplôme en médecine à l'Université nationale autonome du Mexique (Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM) puis a suivi une formation en pédiatrie et en immunologie et allergologie cliniques à l'Université de Toronto. En qualité de chercheur à l'institut de recherche de l'Hôpital pour enfants de l'Alberta, il consacre principalement ses activités à l'immunodéficience primaire et aux troubles de dérèglement immunitaire. Il est cochercheur de centre pour le PIDTC (Consortium pour le traitement des déficits immunitaires primaires), un membre fondateur et actuel président du réseau Clinical Immunology Network-Canada (CINC), un groupe pancanadien d'immunologistes cliniques dont le but est de créer et collaborer à des projets de recherche clinique, de formation et de sensibilisation dans le domaine de l'immunologie.



## TROUBLES MASTOCYTAIRES : SURVOL, PERLES CLINIQUES ET APPROCHES

La découverte des mastocytes remonte à près de 145 ans et nous continuons à étudier leur fonction et les conséquences de leur dérèglement. L'objectif du présent article est de fournir une vue d'ensemble de la classification actuelle, mais toujours en évolution, des troubles mastocytaires et de présenter des perles cliniques ainsi que les approches de leur prise en charge aux allergologues/immunologistes (A/I).

### LES SENTINELLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Les mastocytes, identifiés pour la première fois en 1878 par Paul Ehrlich, ont principalement été considérés comme des effecteurs de la réaction

allergique.<sup>1</sup> Au cours des dernières décennies, la recherche a révélé de nombreux autres processus dans lesquels les mastocytes jouent un rôle essentiel. Ils sont notamment des cellules sentinelles du système immunitaire et interviennent dans le maintien ainsi que le rétablissement de l'homéostasie.<sup>2</sup>

Les mastocytes se retrouvent surtout à l'interface hôte-environnement extérieure, mais pas dans la circulation sanguine, et, contrairement aux autres cellules hématopoïétiques, leur maturation ne s'effectue pas dans la moelle osseuse, mais plutôt dans les tissus. Ils sont ainsi largement répartis dans la peau, la conjonctive, la muqueuse respiratoire, le tractus gastro-

intestinal, le tractus génito-urinaire, le myocarde, le tissu conjonctif entourant les vaisseaux sanguins, le système lymphatique, les nerfs, les cellules des muscles lisses, les glandes muqueuses et les follicules pileux.<sup>3</sup> Il convient de noter qu'ils sont également présents dans le cerveau (plexus choroïde, thalamus, hypothalamus, noyaux gris centraux, système vasculaire des méninges) où ils semblent servir de capteurs de stress environnemental et psychologique, et déclencher une réponse immunitaire au niveau des sites lésionnels.<sup>4</sup>

En tant que cellules du système immunitaire inné, les mastocytes peuvent rapidement détecter des micro-organismes, antigènes et toxines (venins) envahisseurs; recruter les éosinophiles, les neutrophiles et autres cellules aux sites inflammatoires; amplifier l'activation du complément; phagocyter les bactéries ou les immobiliser en éjectant des pièges d'ADN dans le milieu extracellulaire (« mast cell extracellular traps » ou MCET).<sup>2, 5, 6</sup> En ce qui concerne le système immunitaire adaptatif, les mastocytes agissent comme des cellules présentatrices d'antigène, contribuent à la défense contre les infections parasitaires et mènent à l'activation des réponses Th2. Ils ont également une fonction immunomodulatrice en limitant la durée et l'intensité des réponses immunitaires, et en contribuant à la réparation

tissulaire et à l'angiogenèse.<sup>1</sup> Leur rôle dans les réactions allergiques/anaphylactiques médiées par l'IgE est le plus largement connu et étudié.<sup>7</sup>

La connaissance des médiateurs des mastocytes (près de 100 médiateurs biologiquement actifs ont été décrits jusqu'à présent<sup>8</sup>) et de leurs cibles et effets physiologiques est essentielle pour la compréhension de la symptomatologie variée des troubles mastocytaires. Pour les besoins de cet article, le **Tableau 1** présente une vue d'ensemble non exhaustive des médiateurs les plus pertinents, de leurs effets physiologiques, des signes et symptômes associés, et des traitements actuellement utilisés pour les cibler.<sup>1, 6, 9, 10, 11, 12</sup>

Les mastocytes sont stimulés par de nombreux facteurs déclenchants tels que : allergènes, conditions physiques (froid, chaleur, pression, vibration), micro-organismes, aliments, médicaments, métaux lourds, neuropeptides, anticorps et cytokines. L'activité physique et le stress psychologique sont également des facteurs déclenchants bien connus, jouant souvent un rôle de co-facteurs dans l'augmentation de la libération d'histamine. Certains de ces facteurs déclenchants provoquent une dégranulation, mais contrairement à la notion classique, d'autres ne la provoquent pas et entraînent plutôt une libération sélective des médiateurs.<sup>9</sup>

## TROUBLES MASTOCYTAIRES

La classification des troubles mastocytaires porte généralement à confusion et continue à évoluer au fur et à mesure que la compréhension de ces affections s'approfondit.

**La Figure 1** présente la classification actuellement proposée pour les troubles mastocytaires de nature primaire, secondaire et idiopathique. Les troubles primaires résultent d'une prolifération clonale anormale des mastocytes, les troubles secondaires correspondent à une prolifération des mastocytes et/ou une libération des médiateurs en réaction à une pathologie, et les troubles idiopathiques ou troubles associés à la libération des médiateurs des mastocytes (TMMC) sont ceux pour lesquels aucune cause de prolifération n'a été identifiée et cependant la libération des médiateurs due à un facteur déclenchant inconnu mène à des symptômes cliniques<sup>9, 13, 14</sup>

## TROUBLES MASTOCYTAIRES PRIMAIRES

Aussi appelés simplement « mastocytose », ces troubles sont caractérisés par la prolifération clonale et l'activation des mastocytes, principalement dans la peau (cutanée) ou la moelle osseuse et d'autres tissus (systémique), surtout causée par des mutations dites mutations « gain de fonction » du gène *KIT*.

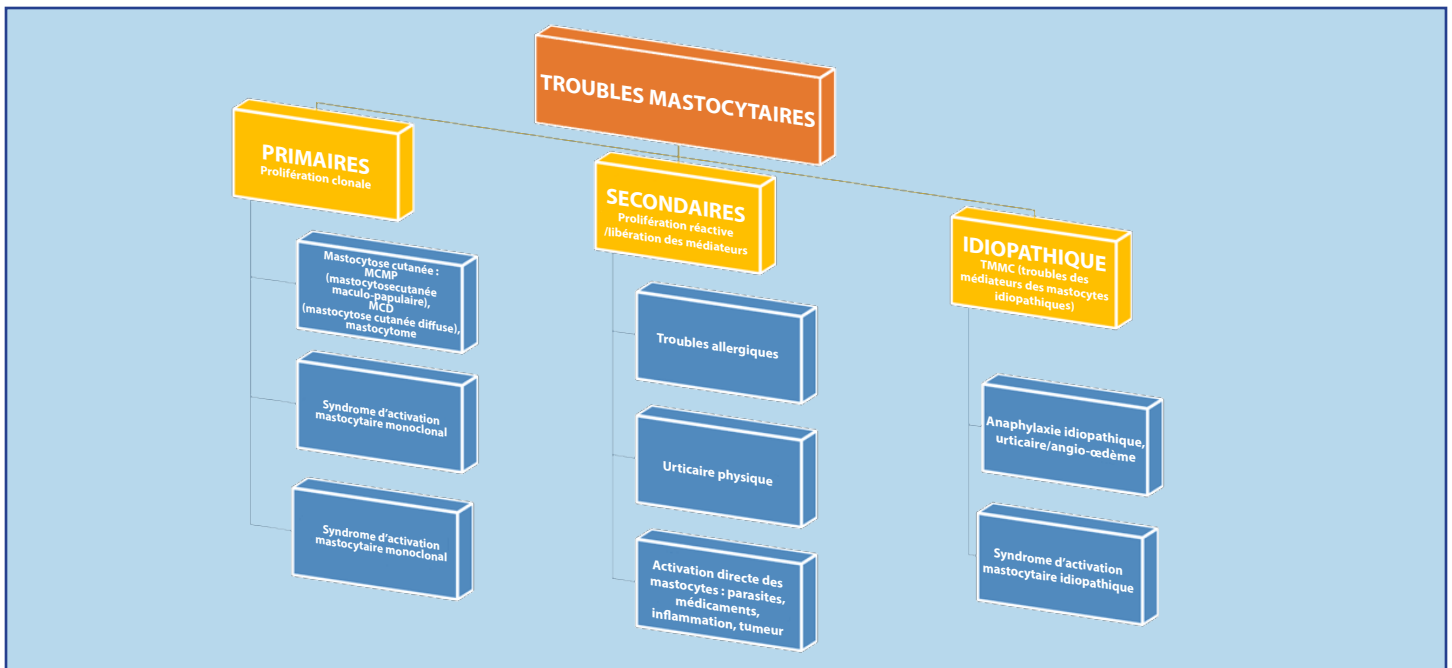


Figure 1. Classification des troubles mastocytaires; (adapté de Theoharides TC et al. 2019<sup>9</sup>, Valent P et al. 2012<sup>13</sup>, et Valent P et al. 2013<sup>14</sup>)  
 Abréviations. MCMP : mastocytose cutanée maculopapulaire, MCD : mastocytose cutanée diffuse, TMMC : troubles associés à la libération des médiateurs des mastocytes.

## Mastocytose cutanée (MC)

La MC est la prolifération clonale anormale des mastocytes dans la peau et elle observée le plus généralement chez l'enfant; toutefois, il n'est pas rare que des patients adultes atteints de mastocytose systémique (MS) aient des manifestations cutanées de la maladie. Celle-ci se présente sous 3 formes : 1) mastocytose cutanée maculopapuleuse (MCMP) ou urticaire pigmentaire (UP), présentée à la **Figure 2**, avec deux variantes (monomorphe et polymorphe), 2) mastocytose cutanée diffuse (MCD), et 3) mastocytome cutané. Les lésions peuvent être très hétérogènes (maculaires, nodulaires, plaques et parfois formation de cloques) et elles diffèrent également entre enfants (polymorphes) et adultes (monomorphes).<sup>15</sup> Le mastocytome est souvent décrit comme une « peau d'orange » ou une peau dont l'aspect a celui de la « pelure d'orange ».

Le diagnostic de la MC est principalement clinique, mais il peut être utile d'obtenir la confirmation histologique d'une infiltration des mastocytes et, chez 35 % (enfants) à 80 % (adultes) des patients, on décèle une mutation activatrice de *KIT* (D816V chez l'adulte et d'autres chez l'enfant).<sup>15, 16</sup> Un outil diagnostique clinique très spécifique est le signe de Darier (**Figure 3**), qui se manifeste sous forme de papules et l'apparition d'un érythème après friction de la lésion cutanée.<sup>17</sup>

Même lorsque l'accumulation anormale des mastocytes est limitée à la peau, une MCD et une MCMP peuvent être associées à des symptômes systémiques dus à la libération de médiateurs des mastocytes dans la circulation sanguine (voir **Encadré 1**). Il est très important de ne pas les confondre avec une MS, qui est extrêmement rare dans la

population pédiatrique (seulement deux cas rapportés dans la littérature).<sup>18</sup>

Chez les enfants, la MC disparaît le plus souvent spontanément à la puberté et, contrairement aux adultes, moins de 10 % des patients pédiatriques présentent une anaphylaxie. Par conséquent, la prescription d'un auto-injecteur d'épinéphrine chez l'enfant est laissée à la discrétion de chaque clinicien plutôt que d'être exigée.<sup>15, 16, 18</sup> (voir **Encadré 2**)

## Mastocytose systémique (MS)

La MS est caractérisée par la prolifération oligoclonale et néoplasique extracutanée des mastocytes.<sup>19</sup> Le diagnostic de MS est posé en présence d'un critère majeur et d'un critère mineur ou de trois critères mineurs, selon la classification des néoplasmes et leucémies aiguës myéloïdes établie par l'Organisation mondiale de la santé. Le critère majeur est la

présence d'infiltrats denses et multifocaux de mastocytes ( $\geq 15$  cellules en agrégats) dans la moelle osseuse et/ou d'autres organes. Les critères mineurs sont : 1) présence dans une biopsie de moelle osseuse et/ou d'autres organes d'un taux  $> 25\%$  de mastocytes fusiformes ou ayant une autre morphologie atypique; ou présence d'un taux  $> 25\%$  de mastocytes immatures ou atypiques dans une ponction-biopsie de moelle osseuse, 2) présence d'une mutation D816Vg du gène *KIT* dans la moelle osseuse, le sang ou d'autres organes extracutanés, 3) expression de CD2 et/ou CD25 dans les mastocytes de la moelle osseuse, du sang ou d'autres organes extracutanés, et 4) taux persistant de tryptase totale sérique  $> 20$  ng/mL.<sup>20</sup>

La classification et la stratification du risque de MS reposent sur la corrélation entre les évaluations cliniques et de laboratoire. Cette classification comporte la mastocytose systémique indolente (MSI), la mastocytose systémique type

smouldering (MSS), la mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne (MS-AHM), la mastocytose systémique agressive (MSA), la leucémie à mastocytes (LMC) et le sarcome mastocytaire (SM).<sup>19, 20</sup> Les informations détaillées sur chacune des mastocytoses dépassent la portée du présent article.

La prise en charge de la MS est très individualisée et implique l'utilisation d'inhibiteurs de kinase (imatinib pour la MS sans mutation D816V; midostaurine et avapritinib en présence de la mutation) et traitement symptomatique en présence de libération des médiateurs des mastocytes causée par d'autres facteurs.<sup>19</sup> (voir **Encadré 1, Encadré 2, et Tableau 1**)

Une collaboration avec des hématologistes spécialisés dans les troubles mastocytaires est essentielle pour examiner et traiter correctement les patients atteints de MS. En cas de mastocytose systémique, tous les centres de soins tertiaires

pour adultes dotés d'un service d'hématologie peuvent généralement recevoir ces patients. En cas de mastocytose cutanée, il existe une importante variabilité quant au diagnostic et au traitement de ces patients. Certains sont exclusivement examinés par des dermatologues, d'autres par des allergologues de services de proximité, et d'autres encore (le plus souvent atteints de mastocytose cutanée diffuse) sont examinés par des immunologistes dans les centres de soins tertiaires.

### **Syndrome d'activation mastocytaire monoclonal (SAMA clonal)**

Le SAMA clonal est caractérisé par des épisodes intermittents de libération des médiateurs des mastocytes sans identification d'un facteur déclenchant. Les patients présentant un SAMA clonal sont généralement identifiés en raison de réactions systémiques aux piqûres d'hyménoptères ou d'épisodes inexplicables d'anaphylaxie.<sup>18, 21</sup> Les patients,



Figure 2. Urticaire pigmentaire chez un patient pédiatrique; photo fournie par aboutkidshealth.ca



Figure 3. Signe de Darier positif; photo fournie par aboutkidshealth.ca



- **Peau:** prurit, urticaire, angio-œdème, bouffées vasomotrices, dermatographisme
- **Cardiovasculaire:** hypotension, tachycardie, syncope
- **Respiratoire:** toux, respiration sifflante, stridor, enrrouement, congestion nasale, rhinorrhée
- **Gastro-intestinal:** nausées/vomissements, douleur/crampes abdominales, ballonnement, diarrhée
- **Musculosquelettique:** douleur osseuse/musculaire, ostéoporose/ostéopénie
- **Neurologique:** mal de tête, troubles de la mémoire et difficultés de concentration (« obnubilation de la conscience »), irritabilité
- **Systémique:** fatigue, malaise

Encadré 1. Symptômes systémiques associés à une libération des médiateurs des mastocytes

surtout adultes, ne présentent ni lésion cutanée ni agrégats de mastocytes dans la moelle osseuse, et manifestent les signes et symptômes cliniques d'une libération des médiateurs des mastocytes.<sup>22</sup> (voir

**Encadré 1)**

Pour être considéré comme SAMA clonal, la mutation D816V du gène *KIT* et l'expression anormale de CD25 et CD2 doivent être présentes dans quelques mastocytes clonaux de la moelle osseuse.<sup>21, 22</sup>

Si ces critères sont absents, un syndrome d'activation mastocytaire idiopathique (SAMA idiopathique) peut alors être envisagé. Chez les patients atteints de SAMA clonal, le taux initial de tryptase sérique est généralement faible mais une élévation peut survenir durant les exacerbations aiguës, de 30 minutes à 2 heures après l'apparition des symptômes. Afin d'établir l'importance clinique et d'appuyer le diagnostic de SAMA clonal, **l'élévation du taux de tryptase devrait être**

**≥ à 1,2 fois le taux initial plus 2 ng/ml.**<sup>22</sup> La commande d'un test c-kit D816V peut être effectuée par l'une ou l'autre des deux méthodes suivantes :

1. Dans une ponction-biopsie de moelle osseuse en cas de mastocytose systémique : le service d'hématologie demande directement le test au service d'hétopathologie qui évalue l'échantillon.
2. Dans le sang périphérique pour tous les troubles mastocytaires si cela est

- **Antihistaminiques H1 de seconde génération sans effets sédatifs :** cétirizine, rupatadine, bilastine, fexofénadine, desloratadine
- **Antihistaminiques H1 inhibiteurs du facteur d'activation plaquettaire (PAF) et de l'accumulation des éosinophiles :** rupatadine, kétotifène
- **Antihistaminique H1 inhibiteur de la sérotonine :** cyproheptadine
- **Antihistaminique H1 antidépresseur tricyclique :** doxépine
- **Antihistaminique H2 :** famotidine, cimétidine, ranitidine
- **Stabilisateurs des mastocytes:** kétotifène, cromolyne sodique (cromoglycate de sodium), rupatadine, flavonoïdes (quercétine, lutéoline)
- **Antagoniste des leucotriènes :** montélukast
- **Antispasmodiques (vessie hyperactive) :** oxybutynine, fésotérodine

Encadré 2. Traitement symptomatique de la libération des médiateurs des mastocytes

MÉDIATEUR DES MASTOCYTES	EFFET PHYSIOLOGIQUE	SIGNES/SYMPTÔMES	TRAITEMENT
<b>Histamine</b>	<b>Récepteurs H1</b> Vaisseaux sanguins et nerfs sensitifs de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peau : augmentation de la perméabilité vasculaire</li> <li>• Muscle lisse bronchique, intestinal et cardiaque : contraction</li> </ul> Cerveau : cortex cérébral et structures infralimbiques dans les régions concernées avec régulation neuro-endocrinienne, de l'humeur et de l'appétit.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaire, bouffées vasomotrices, prurit</li> <li>• Toux, respiration sifflante</li> <li>• Diarrhée</li> <li>• Accélération du rythme cardiaque et du débit cardiaque</li> <li>• Maux de tête, troubles de la mémoire et de la concentration (« obnubilation de la conscience »), fatigue, malaise, perte de poids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihistaminiques H1 de seconde génération sans effets sédatifs : cétirizine, bilastine, fexofénadine, loratadine, desloratadine</li> <li>• Antihistaminique H1 inhibiteur du facteur d'activation plaquettaire : rupatadine</li> <li>• Antihistaminique H1 stabilisateur des mastocytes : kétotifène</li> <li>• Antihistaminique H1 antidépresseur tricyclique : doxépine</li> </ul>
	<b>Récepteurs H2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muqueuse gastrique : augmentation de la sécrétion acide</li> <li>• Glandes muqueuses des voies aériennes : production accrue</li> <li>• Cerveau : noyaux gris centraux, hippocampe, amygdale</li> <li>• Chondrocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrite, ulcères gastriques ou duodénaux, douleur abdominale</li> <li>• Congestion</li> <li>• Potentialisation de l'excitation des synapses</li> </ul>	Pour les effets gastriques* : famotidine, cimétidine, ranitidine
	<b>Récepteurs H3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerveau (cortex, thalamus, noyaux gris centraux, hypothalamus) : régulation de la libération sérotoninergique, noradrénergique, cholinergique et dopaminergique</li> <li>• Nerfs présynaptiques du système sympathique adrénérgique périphérique : suppression de la libération de la norépinéphrine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles du sommeil</li> <li>• « obnubilation de la conscience » : troubles de la mémoire, de la concentration et de l'attention</li> <li>• Fatigue/léthargie</li> <li>• Troubles du sommeil</li> </ul>	Aucun disponible pour cet usage clinique*  (le pitolisant est le premier antihistaminique H3 disponible, mais n'est autorisé que pour le traitement de la narcolepsie chez les adultes aux États-Unis)
	<b>Récepteurs H4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éosinophiles, mastocytes, basophiles, neutrophiles et cellules dendritiques : chimiotactisme puissant et libération de cytokines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponses inflammatoires</li> </ul>	Aucun disponible pour l'usage clinique

MÉDIATEUR DES MASTOCYTES	EFFET PHYSIOLOGIQUE	SIGNES/SYMPTÔMES	TRAITEMENT
<b>Tryptase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraction du muscle lisse bronchique</li> <li>• Prolifération des fibroblastes et dégradation du collagène</li> <li>• Chimiotactisme des éosinophiles</li> <li>• Anticoagulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux, respiration sifflante</li> <li>• Fibrose et remodelage tissulaire</li> <li>• Ostéopénie/ostéoporose</li> <li>• Hémorragie</li> </ul>	Aucun disponible pour l'usage clinique*
<b>Sérotonine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tractus gastro-intestinal : régulation de la motricité intestinale</li> <li>• SNC : régulation de l'humeur, de l'appétit et du sommeil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée</li> <li>• Bouffées vasomotrices</li> <li>• Troubles du sommeil et de l'appétit</li> </ul>	Cyproheptadine
<b>Prostaglandines (D2 et E2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatation et augmentation de la vasoperméabilité</li> <li>• Bronchoconstriction du muscle lisse (voies aériennes)</li> <li>• Activation des cellules nerveuses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angio-œdème, bouffées vasomotrices</li> <li>• Toux, respiration sifflante, sécrétion de mucus</li> <li>• Favorise le sommeil</li> </ul>	Aucun disponible pour cet usage clinique. Les AINS sont des facteurs déclenchants bien connus de libération des médiateurs et doivent être évités, si possible.
<b>Leucotriènes (B4 and C4)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de la perméabilité microvasculaire</li> <li>• Constriction du muscle lisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angio-œdème, bouffées vasomotrices</li> <li>• Réactions érythémato-papuleuses prolongées</li> <li>• Bronchoconstriction</li> </ul>	Montélukast
<b>Facteur d'activation plaquettaire (PAF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasoperméabilité</li> <li>• Bronchoconstriction</li> <li>• Fixation et transmigration des neutrophiles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurit</li> <li>• Urticaire</li> <li>• Bronchoconstriction</li> </ul>	Rupatadine kétotifène
<b>Héparine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulation</li> <li>• Autres effets mal définis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragie (rapporté dans les cas graves de MS)</li> </ul>	Protamine
<b>Cytokines Th1 (IL-6, TNFα) et Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-31), chimiokines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cibles et fonctions cellulaires multiples</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflammation allergique et non allergique</li> <li>• IL-31 : particulièrement pruritogène</li> </ul>	Les traitements anti-cytokines spécifiques n'ont que rarement été utilisés dans les troubles mastocytaires.

Tableau 1. Médiateurs des mastocytes, effets physiologiques, signes et symptômes, et traitement ciblé.<sup>1, 6, 9, 10, 11, 12</sup>

Abréviations. PAF : facteur d'activation plaquettaire, SNC : système nerveux central, AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, MS: mastocytose systémique.

\* Les agents complémentaires comprennent : stabilisateurs des mastocyte prévenant la libération de la plupart des médiateurs; préparations topiques à base de cromolyne sodique pour les manifestations cutanées; cromolyne sodique orale pour les symptômes gastro-intestinaux; flavonoïdes pour les symptômes gastro-intestinaux et du SNC; compléments nutritionnels à base de calcium et de vitamine D pour l'ostéopénie/l'ostéoporose; antispasmodiques pour la vessie hyperactive.

indiqué : le test est demandé, après approbation préalable du centre de ressources génétiques local, à l'une quelconque des entreprises de test génétique sous forme d'un simple test génétique.

## **TROUBLES MASTOCYTAIRES SECONDAIRES (RÉACTIFS)**

Dans ces troubles, des stimuli externes entraînent une prolifération polyclonale réactive, une hyperplasie et/ou une libération des médiateurs des mastocytes. Ces troubles mastocytaires secondaires sont notamment les réactions d'hypersensibilité classiques à médiation IgE en réponse à des allergènes (aliments, médicaments, venins d'insectes et autres facteurs environnementaux); les urticaires physiques (chaleur, froid, vibration, stress); et l'activation directe des mastocytes due aux infections (parasites, tuberculose, syphilis), médicaments (vancomycine, opioïdes, AINS, myorelaxants, produits de contraste), inflammation (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde), et tumeurs (mélanome, tumeurs gastro-intestinales).<sup>1, 16</sup>

## **TROUBLES DES MÉDIATEURS DES MASTOCYTES IDIOPATHIQUES (TMMC)**

Dans ces troubles, la cause de l'activation anormale des mastocytes est inconnue. Dans une large mesure, on pense que la libération des médiateurs survient sans prolifération ou même sans dégranulation des mastocytes. Une façon de

décrire l'état des mastocytes est de considérer ces cellules comme « instables » et sujettes à une stimulation aberrante.<sup>9</sup> L'anaphylaxie idiopathique (non expliquée par un SAMA clonal), l'urticaire/ l'angio-œdème idiopathique, et le SAMA idiopathique font partie de ce groupe (voir la section suivante).

## **Syndrome d'activation mastocytaire idiopathique (SAMA idiopathique)**

Les critères diagnostiques du SAMA idiopathique (les trois sont obligatoires) sont : 1) signes et symptômes épisodiques et objectifs d'une activation des mastocytes dans au moins deux systèmes d'organes. Les cliniciens devraient noter que les symptômes subjectifs (par exemple, fatigue, obnubilation de la conscience) en l'absence des signes et symptômes dans deux autres systèmes d'organes **n'interviennent pas**, 2) preuve de libération systémique des médiateurs des mastocytes correspondant temporairement à la présence de symptômes, et 3) réponse clinique aux médicaments inhibiteurs des médiateurs des mastocytes.<sup>14</sup>

D'autres troubles qui peuvent souvent être signalés par les patients atteints de SAMA idiopathique sont par exemple : syndrome de tachycardie orthostatique posturale et dystonie neurovégétative<sup>23</sup>, syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile et autres pathologies liées à une hypermobilité<sup>23, 24</sup>, psoriasis<sup>25</sup>, fibromyalgie et syndrome de fatigue chronique<sup>23</sup>, cystite

interstitielle/ vessie hyperactive<sup>26</sup>, syndrome du côlon irritable<sup>27</sup>, trouble de stress post-traumatique, et troubles neuropsychiatriques<sup>4, 28</sup>, pour ne citer que les plus importants. Davantage d'études sont nécessaires pour clarifier ces associations et le rôle spécifique des mastocytes. Étant donné le type de symptômes et, très souvent, le manque de preuve objective d'une libération systémique des médiateurs des mastocytes, le diagnostic de SAMA idiopathique est susceptible d'être mal posé par les parents/ patients (auto-diagnostic en ligne et autres raisons), les médecins (en présence de diagnostics compliqués et souvent de patients/ familles difficiles), et de façon plus inquiétante par des personnes qui ne sont pas médecins et tirent profit du parcours souvent très long que beaucoup de ces patients endurent et qui affecte lourdement leur qualité de vie.<sup>29</sup>



## Perles cliniques et approches

- La connaissance des effets des médiateurs des mastocytes est essentielle à la compréhension de la présentation clinique des patients atteints de troubles mastocytaires et à la personnalisation de leur traitement.
- La classification, la nomenclature et les critères diagnostiques des troubles mastocytaires portent à confusion. Il est important que les allergologues/immunologistes (A/I) restent au fait de ce sujet.
- La distinction entre la MS et la MC grâce aux symptômes systémiques est très importante et souvent à l'origine de l'orientation d'un patient vers un A/I.
- Les patients atteints de MC, particulièrement de MCD, peuvent parfois présenter des taux initiaux de tryptase > 20 ng/mL. En ce qui concerne les enfants, et en l'absence de cytopénie et/ou d'autres pathologies infiltrantes telles qu'une lymphadénopathie, une hépatomégalie, ou une fonction hépatique anormale, il n'est **pas nécessaire** de les orienter vers un service d'hématologie pour une ponction médullaire/biopsie. Un suivi de ces taux au fil des ans et un traitement symptomatique adéquat mènent généralement à une normalisation.
- La MS est extrêmement rare chez l'enfant. Comme indiqué ci-dessus, les mêmes règles devraient s'appliquer quant à l'orientation vers un service d'hématologie.
- Le SAMA clonal et le SAMA idiopathique sont des diagnostics d'exclusion qui ne sont posés qu'après avoir écarté d'autres diagnostics graves, notamment MS, tumeur carcinoïde, phéochromocytome, vipome, gastrinome et carcinome médullaire de la thyroïde, le cas échéant.
- La façon la plus objective, quoique difficile, pour évaluer les troubles mastocytaires est la mesure correcte des médiateurs dans le sang et l'urine.
- Actuellement, il n'existe aucun médicament qui cible uniquement et sélectivement les mastocytes.
- Il est important, tant pour le patient que le médecin traitant, d'accepter qu'une limitation des facteurs déclenchants et le ciblage des symptômes spécifiques de libération des médiateurs présentés par le patient sont actuellement les meilleures approches thérapeutiques dont on dispose.
- Le traitement recommandé est une approche associant au moins un ou des anti-histaminiques H1 + H2 + un ou des stabilisateurs de mastocytes, outre l'utilisation d'autres agents selon les symptômes spécifiques. Les doses doivent être maximisées selon l'indication/la tolérance afin d'obtenir un contrôle total des symptômes puis de diminuer progressivement la posologie à des doses plus faibles aptes à maintenir le contrôle des symptômes.
- Il est nécessaire d'utiliser des traitements plus ciblés (par exemple antihistaminiques H3 et H4, inhibiteurs de la tryptase, inhibiteurs de prostaglandines autres que les AINS, inhibiteurs de l'IL-31, et stabilisateurs des mastocytes plus efficaces.
- Des précautions prophylactiques peuvent se justifier chez certains patients avant et pendant les actes chirurgicaux.
- Les soins idéaux des patients atteints de troubles mastocytaires, ou présentant une suspicion de troubles mastocytaires, peuvent faire appel à la participation des A/I, dermatologues, hématologues ainsi que des services de psychologie clinique et sociaux.
- Lors de l'évaluation de troubles mastocytaires, particulièrement du SAMA clonal et du SAMA idiopathique, il convient de rechercher la présence d'autres troubles de santé mentale, concomitants ou non.

## Références

1. da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem.* 2014 Oct;62(10):698-738.
2. Varricchi G, de Paulis A, Marone G, Galli SJ. Future needs in mast cell biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:4397.
3. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CMM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu. Rev. Immunol.* 2005;23:749-86.
4. Hendriksen E, van Bergeijk D, Oosting RS, Redegeld FA. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;79:119-133.
5. Gilfillan AM, Austin SJ, Metcalfe DD. Mast cell biology: introduction and overview. *Adv Exp Med Biol.* 2011;716:2-12.
6. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):163-72.
7. Siraganian RP. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. *Curr Opin Immunol.* 2003 Dec;15(6):639-46.
8. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. *Immunol Rev.* 2018 March;282(1):121-150.
9. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation – or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev of Clin Immunol* 2019;15(6):639-656.
10. Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WLS, Stark H, Thurmond RL, Haas HL. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2015 Jul;67:601-655.
11. Zhang T, Finn DF, Barlow JW, Walsh JJ. Mast cell stabilisers. *Eur J Pharmacol.* 2016;778:158-168.
12. Gülen T, Akin C. Pharmacotherapy of mast cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17:295-303
13. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, Castells M, Escribano L, Hartmann K, Lieberman P, Nedoszytko B, Orfao A, Schwartz LB, Sotlar K, Sperr WR, Triggiani M, Valenta R, Horny HP, Metcalfe DD. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215-225.
14. Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy* 2013; 68:417.
15. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, Matito A, Broesby-Olsen S, Siebenhaar F, Lange M, Nedoszytko M, Castells M, Oude Elberink JNG, Bonadonna P, Zanotti R, Hornick JL, Torrelo A, Grabbe J, Rabenhorst A, Nedoszytko B, Butterfield JH, Gotlib J, Reiter A, Radia D, Hermine O, Sotlar K, George TI, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Yavuz S, Hagglund H, Sperr WR, Schwartz LB, Triggiani M, Maurer M, Nilsson G, Horny HP, Arock M, Orfao A, Metcalfe DD, Akin C, Valent P. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
16. Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S, Arkwright PD. Mast cell disorders: from infancy to maturity. *Allergy.* 2019;74:53-63.
17. Galen BT, Rose MG. Darier's sign in mastocytosis. *Blood* 2014;123:1127.
18. Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:80.
19. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2019;94:363-377.
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
21. Picard M, Giavina-Bianchi P, Mezzano V, Castells M. Expanding spectrum of mast cell activation disorders: monoclonal and idiopathic mast cell activation syndromes. *Clin Ther.* 2013;35(5):548-562
22. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:349-355.
23. Kohn A, Chang C. The relationship between hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS), Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS), and Mast Cell Activation Syndrome (MCAS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58:273-297.
24. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175C:226-236.
25. Conti P, Gallenga CE, Ronconi G, Caraffa A, Kritas SK. Activation of mast cells mediates inflammatory response in psoriasis: potential new therapeutic approach with IL-37. *Dermatologic Therapy.* 2019;32:e12943.
26. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology.* 2001;57:47-55.
27. Hsieh FH. Gastrointestinal involvement in mast cell activation syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018 Aug;38(3):429-441.
28. Afrin LB, Pöhlau D, Raithel M, Haenisch B, Dumoulin FL, Homann J, Mauer UM, Harzer S, Molderings GJ. Mast cell activation disease: an underappreciated cause of neurologic and psychiatric symptoms and diseases. *Brain Behav. Immun.* 2015;50:314-321.
29. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, Lee P, Castells MC. Patient perceptions in mast cell disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018 Aug;38(3):505-525.