



HAL
open science

Syndrome d'activation mastocytaire en l'absence de signe de mastocytose : description d'une nouvelle entité pédiatrique

Josépha Pourchet

► **To cite this version:**

Josépha Pourchet. Syndrome d'activation mastocytaire en l'absence de signe de mastocytose : description d'une nouvelle entité pédiatrique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02327226

HAL Id: dumas-02327226

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02327226>

Submitted on 22 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2019

**SYNDROME D'ACTIVATION MASTOCYTAIRE EN L'ABSENCE DE SIGNE DE
MASTOCYTOSE : DESCRIPTION D'UNE NOUVELLE ENTITE PEDIATRIQUE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Josépha POURCHET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 11/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme la Professeure LECCIA Marie-Thérèse

Membres :

Mme la Professeure BOUILLET Laurence

Mme le Docteur PAGNIER Anne

Mme le Docteur RUBIO Amandine

Mme le Docteur BOCCON-GIBOD Isabelle

Mme le Docteur TARDIEU Mathilde, Directrice de thèse

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A la Présidente du Jury

A Madame la Professeure Leccia, d'avoir accepté la présidence de ce Jury. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour votre bienveillance au long de ces 4 années et pour m'avoir permis d'intégrer l'équipe de dermatologie de Grenoble. Soyez assurée de mon profond respect.

Aux membres du Jury

A Madame la Professeure Professeur Bouillet, d'avoir accepté d'être membre du Jury de ma thèse, c'est un réel honneur de nous faire part de vos connaissances à ce sujet.

Au Dr Mathilde Tardieu, d'avoir envisagé ce travail, de l'avoir dirigé et de m'avoir accordé ta confiance. Du fait de ta rigueur dans la prise en charge des patients, tu symbolises un véritable modèle de dermatologue.

A Madame le Docteur Anne Pagnier, pour votre engouement pour le sujet du SAMA et pour votre dévouement au sein de votre spécialité. Merci d'avoir participé à l'encadrement de ce travail.

A Madame le Docteur Amandine Rubio, et à Madame le Docteur Isabelle Boccon-Gibod, je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A mes enseignants et aux équipes de mon cursus

A Isabelle, si riche d'humanité et époustouflante de connaissances dans notre spécialité ; A Julie, pour ta gentillesse et le soutien des astreintes du samedi matin ; A Sabiha, pour ton accessibilité et ta considération ; A Marie, vive et joyeuse dans toute situation ; A Karima, à l'écoute lors de mon semestre au 11eC ; A Pauline pour ses instructions en allergologie. Je vous remercie toutes pour la transmission de vos valeurs et vos savoirs. Sachez que je vous admire pour votre engagement et votre respect des patients.

Aux internes enjoués avec qui j'aurai pu râler et rigoler, Elisa, Clémentine, Lisa, Pauline, Marie, Cédric, Jérémy, Amine, Aurélie. Big up à Margaux, binôme toujours sur la même longueur d'onde : Bravo à toi pour tout ce que tu as déjà fièrement accompli (Annecy et Chambéry ne sont pas loin !).

A l'équipe d'infirmières, et à Juliana, radieuses et jamais avaries d'un service.

A l'équipe d'oncologie, Julien et Delphine qui m'auront fait apprécier le réconfort d'une équipe hospitalière.

A Julia, étoile filante audacieuse qui aura su me guider et me motiver dans chaque virage un peu serré du parcours ! A Amélie, avec qui on peut bougonner et se soutenir.

A Marie Odile et Isabelle, de m'avoir initiée à votre pratique de la dermato. Merci de me faire une petite place dans votre équipe rayonnante, j'espère ne pas vous décevoir. A Estelle, Arnaud, Jean-Michel et toute l'équipe de Chambéry, que je suis ravie de rejoindre.

A Bénédicte, Julie et Anne-Claire, pour votre bienveillance et énergie au cours du semestre Annécien.

A mes proches

A Théo, d'être aussi pétillant, patient et énergique, au fil des différentes aventures dans lesquelles tu te lances et m'empportes. Merci d'entretenir nos skis de la vie avec autant d'optimisme, de faire scintiller nos pistes de rires et de desserts au chocolat. Tu es la précieuse pépite capable de nous éclairer vers toutes sortes de sommets et c'est du bonheur de savoir que les plus étincelants restent à découvrir, avec nos âmes d'enfants.

A mes Parents, pour vos encouragements sans faille au sein d'un univers inconnu. Merci de votre confiance et de la liberté dans les choix, toujours sous votre œil sécurisant. Merci pour toutes les petites cartes postées aux différentes adresses, et pour ce monde magique dans lequel vous nous avez fait grandir.

A Jonathan, le frère le plus persévérant de la Terre. Merci pour les fous-rires mémorables, depuis les cabanes sur le chemin du train, en passant par Tata Groseille, et par le balayeur d'Amsterdam. Je te dis souvent que tu es bruyant, mais heureusement ! Tes traits de caractère font de toi mon personnage préféré.

A mes grands-parents, pour leur soutien à distance et leurs petits mots toujours gentils.

A Flo et Pascal, Chloé et Kéké, pour votre accueil dans la joie et sous le soleil sans nuage de La Planée. Quelle chance j'ai, de débarquer dans une famille qui vénère le lac St Point autant que moi !

A mes amis

A toutes les rencontres de ces 4 années à Grenoble, Marie, Sophie (les meilleurs cochons), Hubert, Victor, Héloïse, Quentin, Toto, Léa : vous avez su chacun apporter une fleur et rendre mon internat multicolore. Bien sûr à Laura pour les vives séances de râleries arrosées de Spritz dans la dernière ligne droite, longue vie à nos conversations en terrasses malgré nos déménagements !

Aux lumineuses GM, car comme l'a dit un célèbre cardiologue : vous êtes des GM ! Vous êtes divines et inspirantes, surtout continuez. Vous seules avez la recette pour agrémenter de folie et chaleur nos retrouvailles éparpillées ou nos after-titis. Merci aux gros mecs (c'est acté) d'être venus modifier vers les graves la tonalité de nos piaillements, sacrés tontons !

Aux copains du Jura (et alentours), Ugo et Aurore (et princesse Louisa !), Alex et Jocelyn, Martin, Maxime, Tonin, qui me font adorer mes retours dans ce petit paradis. Merci à Marc et Julie, Alexis et Manon, Marie et Igor, qu'on souhaite continuer à retrouver avec grand plaisir.

A Camille, toujours partante pour une crêpe de réconfort, A Lise, disponible pour n'importe quel avis au bout du fil. J'ai hâte de me rapprocher de vous pour d'autres précieux instants.

A tous mes amis d'avant et de presque toujours, Angélique, Quentin et Cécé, Virgile...et toute la bande de radieux ! C'est toujours cool de parvenir à croiser nos routes, au fil des années qui passent.

Et enfin à Julon, qui a suivi le début et ne verra pas la fin, mais je suis sûre que depuis la cime du plus grand des sapins, tu reçois mon sourire-merci.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	9
ABREVIATIONS.....	11
LISTE DES ILLUSTRATIONS	12
RESUME.....	13
SUMMARY	14
INTRODUCTION	15
PATIENTS ET METHODES.....	17
I. Description de l'étude	17
II. Sélection de la population	17
III. Recueil de données	17
IV. Données analysées.....	17
V. Analyses statistiques.....	19
RESULTATS.....	20
I. Flow Chart.....	20
II. Description de la population d'étude.....	20
A. Caractéristiques démographiques	20
B. Antécédents	22
C. Signes cliniques	23
D. Fréquence des symptômes en fonction de l'âge	25
E. Facteurs déclenchants des crises	26
G. Retentissement sur la vie quotidienne.....	26
H. Examens paracliniques	27
I. Thérapeutique.....	29
J. Réponse thérapeutique	31
K. Effets indésirables des traitements du SAMA.....	33
DISCUSSION	35
I. Validité interne de l'étude	36
A. Forces	36
B. Limites.....	36
II. Classification du SAMA.....	38
III. Caractéristiques de la population d'étude	39
IV. Présentation clinique	40
A. Comparaison du profil de symptômes : SAMA idiopathique ou clonal de l'adulte et mastocytose pédiatrique	40

B. Risque de choc anaphylactique	42
C. Profils symptomatiques selon l'âge.....	42
D. Douleurs	43
E. Atteinte neurocognitive	43
F. Facteurs déclenchant des crises	44
G. Retard diagnostic	44
V. Biologie.....	45
VII. Retentissement sur la qualité de vie.....	45
VIII. Pathologies associées.....	46
A. SAMA et Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED)	46
B. SAMA et POTS	47
C. Association SAMA, POTS, SEDh	47
IX Traitement ciblant l'activation mastocytaire.....	48
A. Stratégie thérapeutique	48
B. Réponse au traitement	49
C. Effets indésirables	50
2. <i>Anti-leucotriènes</i>	50
3. <i>Omalizumab</i>	51
CONCLUSION	52
REFERENCES	56
ANNEXES	62

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique	ng/mL : nanogramme par millilitre
AE : Angioœdème	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ACAN : Anti Corps Anti Nucléaire	ORL : OtoRhinoLaryngologie
AFIRMM : Association Française pour les Initiatives de Recherche sur le Mastocyte et les Mastocytoses	PA : Pathologie Associée
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien	PAI : Projet d'Accueil Individualisé
BOM : Biopsie Ostéo Médullaire	POTS : Postural orthostatic tachycardia syndrome
CEREMAST : Centre de référence des mastocytoses	RGO : Reflux Gastro Oesophagien
Cf : Confer	sAM : symptôme d'Activation Mastocytaire
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	SMCA : signs of Mast Cell Activation
CREAK : Centre de référence des angioœdèmes à kinines	SAMA : Syndrome D'Activation Mastocytaire
CRP : Protéine C Reactive	SCF : Stem Cell Factor
DM : Donnée Manquante	SED (h) : Syndrome d'Ehlers-Danlos (hypermobile)
ECG : Electrocardiogramme	T3 : Triiodothyronine,
ETT : Echographie transthoracique	T4I : Thyroxine libre
FcεRI : Récepteur de forte affinité pour l'IgE	TAP : ThoracoAbdominoPelvien
FMF : Fièvre méditerranéenne Familiale	TDHA : Trouble de Déficit de l'Attention / Hyperactivité
GERSED : Groupe d'Etude et de Recherche du SED	TSH : Thyroid Stimulating Hormon
IgE : Immunoglobuline type E	TPO : Thyroperoxydase
KUI/L : kilo-Unité par Litre	UCARE : Urticaria Centers of Reference and Excellence
MCAS : Mast Cell Activation Syndrome	UCS : Urticair Chronique Spontanée
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin	UP : Urticair Pigmentaire
MS : Mastocytose Systémique	UR : Urticair Récidivante
mg / L : milligramme par Litre	UV : UltraViolets
NFS : Numération Formule Sanguine	Vs. : versus
	µg/L : microgramme par Litre

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1. Sélection de la population d'étude

Figure 2 Degré de réponse au traitement du SAMA

TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude

Tableau 2. Antécédents personnels et familiaux de la population d'étude

Tableau 3a. Signes cliniques rapportés dans la population d'étude

Tableau 3b. Fréquence des symptômes en fonction de l'âge

Tableau 4. Facteurs déclenchants des crises rapportés dans la population d'étude

Tableau 5. Douleurs chroniques rapportées dans la population d'étude

Tableau 6. Retentissement de la maladie dans la vie quotidienne

Tableau 7. Examens biologiques

Tableau 8. Examens d'imagerie

Tableau 9. Combinaisons de traitement ayant permis le meilleur contrôle des symptômes

Tableau 10. Combinaisons des traitements antalgiques associés (en DCI)

Tableau 11. Réponses au traitement maximal du SAMA, selon les symptômes

Tableau 12. Effets indésirables aux traitements du SAMA

Tableau 13. Fréquence des symptômes de SAMA dans notre étude, deux séries de SAMA adulte et de mastocytose pédiatrique

RESUME

Introduction Le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) est défini par l'association de signes cliniques et biologiques d'activation mastocytaire (sAM) répondant au traitement ciblant l'activation mastocytaire. Il peut être clonal (mastocytose), secondaire à une pathologie systémique, ou idiopathique. Chez l'enfant, le SAMA est décrit dans la mastocytose uniquement.

Objectif Décrire une cohorte de SAMA pédiatriques sans pathologie associée (PA) pouvant expliquer les symptômes.

Méthodes Etude rétrospective, patients < 18 ans vus au CHU de Grenoble de mars 2009 à février 2019, présentant au moins 2 sAM dont 1 cutanéomuqueux, sans PA.

Résultats 28 enfants : 64% filles, âge de début 5 ans [0,3-16], délai diagnostic 5 ans [1-10]. Antécédent familial de SAMA 25%, personnel de POTS 25%, hyper élasticité 36%. sAM observés: urticaire 100%, douleur abdominale 82%, angioœdème 71%, arthralgie 54%, diarrhée, nausée/vomissement, céphalée 50%, asthénie 47%, laryngite récidivante 43%, malaise 39%, reflux gastro-oesophagien 39%, myalgie 32%, trouble attentionnels, de la concentration ou de la mémoire 32%. Taux de tryptase basale 3,33ng/mL [1,68-11,1]. Retentissement sur la qualité de vie : déscolarisation 25%, syndrome anxiodépressif réactionnel 14%. Réponse thérapeutique dans tous les cas : complète (25%), partielle (64%) (Données manquantes 11%).

Conclusion

Un SAMA sans mastocytose ni autre PA peut être observé chez l'enfant. Il s'agit probablement de SAMA idiopathiques, mais notre étude ne permet pas d'exclure les SAMA clonaux. Le retard diagnostic et le retentissement sur la qualité de vie sont majeurs. Les pédiatres doivent savoir repérer et prendre en charge cette pathologie.

SUMMARY

Introduction Mast Cell Activation Syndrome (MCAS) is defined by the association of clinical and biological signs of mast cell activation (sMCA) with appropriate response to therapy targeting mast cell activation. MCAS may be clonal (mastocytosis), secondary to systemic disease or idiopathic. In children, MCAS has only been described in mastocytosis.

Objective To describe a cohort of paediatric MCAS with no evidence of associated condition (AC) explaining symptoms.

Methods Retrospective study, patients < 18 years old, seen at CHU de Grenoble, between March 2009 and February 2019, presenting with at least 2 sMCA including 1 cutaneous sMCA, without AC.

Results 28 children: 64% girls, age upon beginning of symptoms 5 [0,3-16], diagnostic delay 5 years[1-10]. Family history of MCAS 25%, personal history of POTS 25%, hyperelasticity 36%. Observed sMCA: urticaria 100%, abdominal pain 82%, angioedema 71%, arthralgia 54%, diarrhoea, nausea/vomiting, headache 50%, fatigue 47%, recurring laryngitis 43%, malaise 39%, gastric reflux 39%, myalgia 32%, altered attention, concentration or memory 32%. Basal tryptase levels 3.33ng/mL [1.68-11.1]. Quality of life impairment was major : schooling impairment 25%, reactional depression 14%. A therapeutic response was observed in all cases : complete 25%, partial 64% (missing data 11%).

Conclusion MCAS with no evidence of mastocytosis or AC may be observed in children. These are probably idiopathic MCAS, but our study could not exclude clonal mastocytosis. Diagnostic delay and quality of life impairment were major. Paediatricians must be able to recognize and treat MCAS as early as possible.

INTRODUCTION

Le mastocyte est une cellule ubiquitaire mais principalement retrouvée dans la peau, le tractus respiratoire, le tube digestif et le tissu conjonctif (autour des nerfs, des vaisseaux, des muscles lisses)(1). Il contient au sein d'un cytoplasme basophile de multiples granulations, exprime le CD117, récepteur du Stem Cell Factor (SCF) ou récepteur tyrosine kinase C-KIT et le récepteur de haute affinité pour les immunoglobulines de type E(2).

La dégranulation des mastocytes peut résulter de deux principaux mécanismes(3):

- i)* immunologique, médié par les IgE ou certaines fractions du Complément (C3a, C4a ou C5a) ou encore certaines lymphokines,
- ii)* non immunologique : facteurs alimentaires, médicamenteux, émotionnels, physiques, ou autres, à l'origine de la sécrétion/activation de diverses molécules (anaphylatoxine, neuropeptides, polylysine) qui se lient aux récepteurs membranaires du mastocyte(4,5).

Lors de leur activation, les mastocytes libèrent des molécules qui peuvent être : pré-formées (enzymes et médiateurs dont l'histamine), néo-formés (dérivés lipidiques membranaires) ou synthétisés après activation, dits néo-synthétisés (cytokines, chimiokines)(4).

Le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) associe des signes cliniques d'activation mastocytaire touchant plusieurs organes de manière persistante ou récurrente(6). Les symptômes rentrant dans le spectre de l'activation mastocytaire sont cutanés (flush, prurit, urticaire, angioedème), gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées, nausées, reflux), cardio-vasculaires (palpitations, tachycardies, malaise, hypotension), respiratoire (dyspnée, asthme, rhinite), neurologiques (céphalées, paresthésies, difficultés de concentration)(7). Les critères diagnostiques de SAMA proposés sont les suivants :

- i)* signes cliniques d'activation mastocytaire typiques, persistants ou récurrents, touchant au moins deux organes
- ii)* signe biologique d'activation mastocytaire concomitant des symptômes cliniques
- iii)* réponse significative aux traitements ciblant l'activation mastocytaire(8).

Ces critères restent discutés. Pour certains auteurs, l'anaphylaxie récurrente est un critère obligatoire, tandis que d'autres estiment que l'utilisation de ce critère entraîne un sous diagnostic des tableaux plus modérés de SAMA(9,10). Le critère biologique d'activation mastocytaire n'est pas non plus consensuel. L'élévation de la tryptase sérique de

20%+2ng/mL par rapport au taux de base, au moment des symptômes ou jusqu'à 4 heures après la fin a été proposée, mais validée uniquement en contexte d'anaphylaxie(9,10). Une élévation de la N-méthyle-histamine dans les urines de 24 heures au moment des symptômes est également proposée(11), ainsi que les dosages plasmatiques d'héparine, chromogranine A, prostaglandine 2 et leucotriène C4(9).

Les classifications séparent trois catégories de SAMA :

- i)* primaire : résultant d'une prolifération clonale des mastocytes en lien avec une mutation de l'exon 17 du gène KIT, le plus souvent D816V. Elle regroupe l'ensemble des mastocytoses d'une part et le SAMA monoclonal d'autre part. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des mastocytoses distingue la mastocytose cutanée, la mastocytose systémique indolente, la mastocytose systémique agressive, la leucémie à mastocytes, et les tumeurs mastocytaires localisées (sarcome à mastocytes ou mastocytome extra-cutané)(8,12). Lorsqu'il existe une mutation C-KIT sur les cellules médullaires, sans que l'ensemble des critères de mastocytose systémique soient remplis (cf. Annexe 1), un SAMA monoclonal est retenu(13). A part, l'alpha-tryptasémie héréditaire est liée à l'augmentation du nombre de copie du gène TPSAB1 codant l'alpha-tryptase sur un allèle, transmis de manière autosomique dominante, entraînant un taux basal de tryptase élevé et des signes de SAMA inconstants(37).
- ii)* secondaire : résultant d'une activation anormale de mastocytes normaux soit Ig-E médiée(12), soit en réaction à une pathologie systémique (infection chronique, néoplasie, ou maladie auto-immune), qui serait responsable d'un excès de SCF entraînant une hyperplasie de mastocytes normaux. Ces états réactionnels restent rares(7).
- iii)* idiopathique : pour lequel aucune cause identifiable n'a été retrouvée, ce qui suggère que les deux catégories sus-citées ont été éliminées. Les mécanismes entraînant le SAMA idiopathique restent largement incompris(12,14). Le SAMA idiopathique est vraisemblablement sous diagnostiqué, et son incidence n'est pas connue(15).

Chez l'enfant, le SAMA a été décrit principalement dans la mastocytose cutanée ou systémique(16,17). Le SAMA en l'absence de signe de mastocytose ou de cause secondaire de SAMA n'a pas été décrit chez l'enfant à ce jour.

L'objectif de cette étude était de décrire une cohorte d'enfant atteints de SAMA et qui ne présentaient aucun signe de mastocytose ni d'autre pathologie associée pouvant expliquer les symptômes : *i*) caractéristiques cliniques, *ii*) caractéristiques biologiques, *iii*) thérapeutiques ayant permis le meilleur contrôle possible des SAM et leur tolérance.

PATIENTS ET METHODES

I. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective mono-centrique réalisée à l'Hôpital Couple-Enfant du CHU de Grenoble, centre de référence de prise en charge de l'urticaire chronique UCARE (Urticaria Centers of Reference and Excellence), centre de compétence de prise en charge des mastocytoses CEREMAST (Centre de référence des mastocytoses) et centre de référence national de prise en charge des angioœdèmes CREAK (Centre de référence des angioœdèmes à kinines).

II. Sélection de la population

La population étudiée était l'ensemble des patients âgés de moins de 18 ans, vus en consultation au CHU de Grenoble entre mars 2009 et février 2019, présentant au moins deux signes d'activation mastocytaire dont un cutanéomuqueux, sans pathologie associée pouvant expliquer les symptômes, mastocytose ou autre.

III. Recueil de données

Analyse des comptes rendus de consultation spécialisés (pédiatrie, allergologie, médecine interne, dermatologie), informatisés et issus des dossiers médicaux archivés.

IV. Données analysées

Le recueil de données a comporté :

-données épidémiologiques générales : âge, sexe

-données concernant le diagnostic de SAMA : motif de consultation initiale, date de début des symptômes, date du diagnostic de SAMA

-données concernant les antécédents :

* antécédents personnels : allergies, atopie, maladie auto-immune, maladie auto-inflammatoire, POTS, hyper-élasticité

* antécédents familiaux : allergies, atopie, urticaire chronique spontanée, maladie auto-inflammatoire, maladie auto-immune, mastocytose, SAMA

-données concernant le retentissement sur la qualité de vie : retentissement sur la scolarité ou les activités signalé au cours de la consultation, régime d'évictions multiples, diagnostic de syndrome dépressif réactionnel.

-données concernant les signes cliniques en crise :

*éléments cliniques cutanés : urticaire, angioœdème, prurit, dermatographisme, flushs, prurit sans urticaire

*éléments clinique cardio-vasculaires : coups de pompe, hypotension ou malaise, tachycardie ou palpitations

* éléments clinique digestifs : nausées ou vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, constipation, alternance diarrhées/constipation, RGO

* éléments clinique respiratoires et ORL, ophtalmologiques : stridor ou laryngite, wheezing ou asthme, congestion ou prurit nasal, conjonctivite

* éléments clinique neurologiques : céphalées, troubles de la concentration, de la mémoire ou attentionnels, troubles du sommeil, irritabilité ou troubles du comportement (rapportés par la famille, ou les professionnels du milieu scolaire), paresthésies ou douleurs neuropathiques.

* éléments clinique musculo-squelettiques : myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, antécédents de fracture spontanée ou à faible cinétique, arthrites

* éléments urogénitaux : cystalgies ou dysménorrhées (sans autre cause évidente)

* éléments généraux : asthénie chronique

* autre signe clinique

-données sur les caractéristiques des crises : facteur déclenchant, fréquence et durée des crises

-données biologiques et d'imagerie disponibles : tryptase sérique, CRP, TSH, T3 ou T4I, anticorps anti TPO, anticorps anti Thyroglobuline, taux d'IgE totales, taux de basophiles, taux d'éosinophiles, orosomucoïde, substance amyloïde A, ACAN, FR, examens d'imagerie (échographie ou radiographie).

-données concernant la thérapeutique :

*traitements prescrits avant la consultation au CHU (dont AINS, recours aux corticoïdes systémiques ou à l'adrénaline injectée), traitement prescrit au moment du diagnostic, traitement efficace (par combinaisons) : parmi anti-histaminiques type 1, anti-histaminiques type 2, montelukast, cromoglycate de sodium, acide tranexamique, omalizumab.

* traitement antalgique associé

* réponse thérapeutique : partielle ou complète, selon les organes touchés.

* effets indésirables des anti-H1, anti-leucotriènes, omalizumab et adaptations thérapeutiques en conséquence.

V. Analyses statistiques

Description des différentes variables par effectifs (pourcentages) pour les variables de classe et par médianes pour les variables continues.

RESULTATS

I. Flow Chart

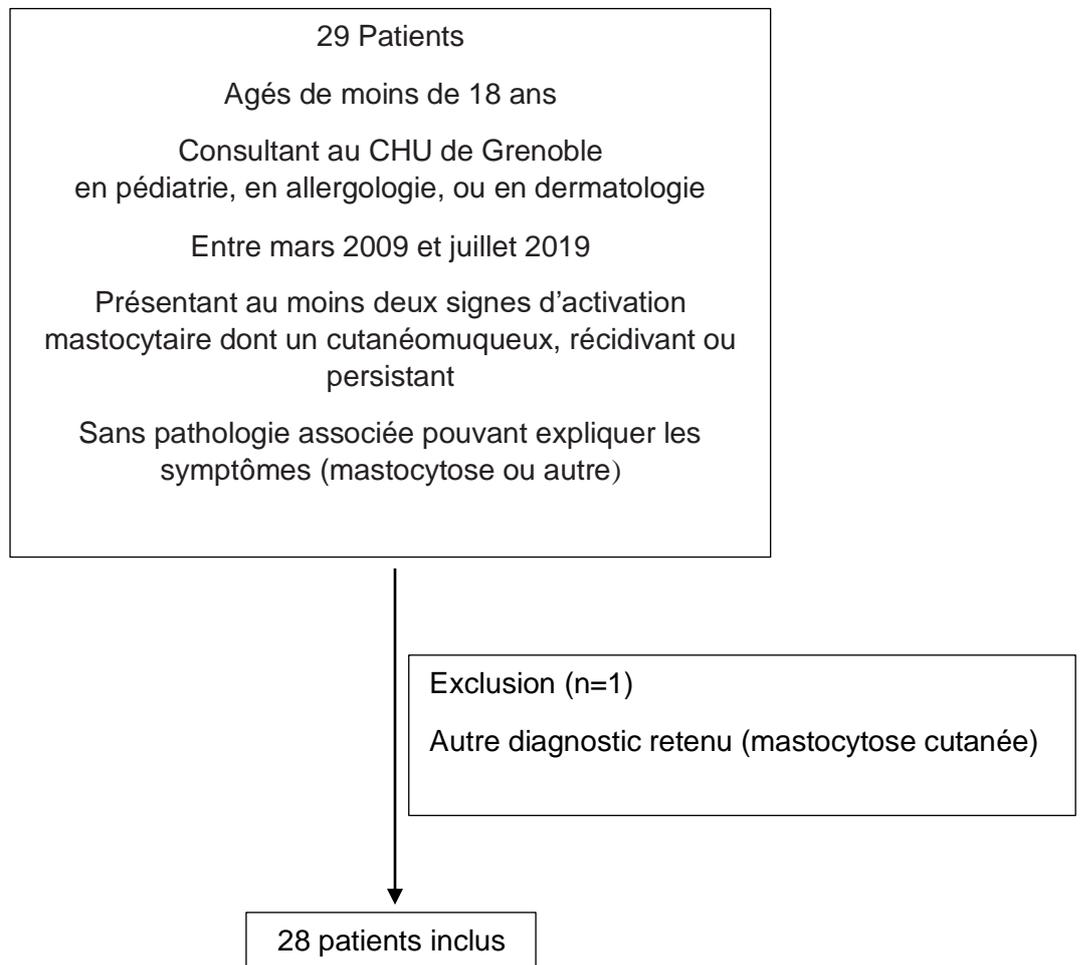


Figure 1. Sélection de la population d'étude

II. Description de la population d'étude

A. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques de la population sont indiquées dans le Tableau 1.

Dix-huit patients (64%) étaient de sexe féminin. L'âge médian au début des symptômes était de 5 ans [0,3-16], l'âge médian au diagnostic était de 11 ans [1-17]. Le délai diagnostique médian était de 5 années [1-10].

Le motif de consultation initiale était un angioœdème récidivant (39,3%), une urticaire récidivante (17.9%), des douleurs chroniques (10.7%), une asthénie chronique (7.1%), des troubles digestifs chroniques (3.6%), des flushs récidivants (3.6%), l'association de troubles digestifs et d'urticaire récidivants (3.6%), de laryngites et d'urticaire chroniques (3.6%), ou des malaises dans un contexte de POTS (3.6%).

Caractéristiques démographiques de la population	Population d'étude (N=28) N (%) médiane [ext]
Sexe féminin	18 (64,3)
Age médian du début des symptômes	5 [0,3-16]
Age au début des symptômes (années)	
0 à 5	16 (57,1)
6 à 12	6 (21,4)
13 à 18	6 (21,4)
Age médian au diagnostic	11 [1-17]
Délai diagnostic médian (années)	5 [1-10]
Motif clinique de consultation initiale	
AE récidivant	11 (39,3)
Urticaire récidivante	5 (17,9)
Douleurs chroniques	3 (10,7)
Asthénie	2 (7,1)
Troubles digestifs chroniques	1 (3,6)
Flushs	1 (3,6)
Troubles digestifs + UR	1 (3,6)
Laryngites + UR	1 (3,6)
Malaises, prise en charge de POTS	1 (3,6)

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude

AE : Angioedème, UR : urticaire récidivante, POTS : Postural orthostatic tachycardia syndrome

B. Antécédents

L'ensemble des antécédents sont résumés dans le Tableau 2. Treize patients présentaient une atopie (46,4%), 7 présentaient au moins une allergie immédiate confirmée mais n'expliquant pas l'ensemble des symptômes (25%). Deux patients présentaient une maladie auto-immune (7,1%), (une spondylarthropathie juvénile et une thyroïdite de Hashimoto) et un patient une maladie auto inflammatoire (fièvre méditerranéenne familiale contrôlée). Sept patients présentaient un antécédent de POTS (25%) et 10 un tableau d'hyper élasticité (35,7%).

Sur le plan familial, on notait un antécédent de pathologie mastocytaire chez au moins un membre de la famille dans 20 cas (71,41%). Sept patients avaient un antécédent familial de SAMA (25%) : chez 6 patients (21,4%) on retrouvait un SAMA chez le frère ou la sœur, également inclus dans la cohorte (3 fratries de 2). Chez un patient, on retrouvait un SAMA chez sa sœur (non incluse dans la cohorte) et chez sa mère). Un patient présentait un antécédent familial de mastocytose cutanée (3,6%), (mastocytose cutanée isolée chez la sœur). Dix-sept patients présentaient un antécédent familial d'urticaire chronique spontané (UCS) (60,7%).

On retrouvait un antécédent familial d'atopie dans 24 cas (85,7%), de maladie auto-immune dans 13 cas (46,4%), de dysthyroïdies d'origine non précisée dans 7 cas (25%). Une maladie auto-inflammatoire familiale était confirmée chez 2 patients (7,1%). Trois patients avaient une histoire familiale de MICI (10,7%).

Antécédents PERSONNELS	Population d'étude (N=28) N (%) médiane [ext]
Allergie immédiate	7 (25,0)
Atopie	13 (46,4)
Maladie auto-immune	2 (7,1)
Spondylarthrite juvénile	1 (3,6)
Thyroïdite de Hashimoto	1 (3,6)
Maladie auto inflammatoire	1 (3,6)
FMF	1 (3,6)
Syndrome néphrotique d'étiologie indéterminée	1 (3,6)
POTS	7 (25,0)
Certain (test positif)	5 (17,9)
Probable	2 (7,1)
Hyper élasticité	10 (35,7)

Antécédents FAMILIAUX	Population d'étude (N=28) N (%) médiane [ext]
SAMA	7 (25,0)
Mastocytose cutanée	1 (3,6)
UCS	17 (60,7)
Pathologie mastocytaire chez ≥1 membre	20 (71,4)
Allergie immédiate	3 (10,7)
Atopie	24 (85,7)
Maladie auto-immune	13 (46,4)
Thyroïdite auto immune	4 (14,3)
SpAnkylosante	2 (7,1)
SEP	1 (3,6)
Hépatite auto-immune	1 (3,6)
Maladie auto inflammatoire	
FMF	2 (7,1)
MICI	3 (10,7)
Dysthyroïdie non précisée	7 (25,0)

Tableau 2. Antécédents personnels et familiaux de la population d'étude
FMF : Fièvre Méditerranéenne Familiale ; POTS : Postural orthostatic tachycardia syndrome ; SAMA : Syndrome d'Activation Mastocytaire; UCS : urticaire chronique spontanée ; SpAnkylosante Spondylarthrite Ankylosante ; SEP : Sclérose en plaques ; MICI : Maladie inflammatoire Chronique Intestinale

C. Signes cliniques

L'ensemble des signes cliniques rapportés par appareil est répertorié dans le Tableau 3a. Des douleurs chroniques justifiaient une prise en charge spécifique chez 28,6% des patients. Le nombre médian de signes clinique était 10 [2-16] et celui d'appareil touchés (extra-cutanés) de 4 [1-7].

SIGNES CLINIQUES	Population d'étude (N=28) N (%) médiane [ext]
Signes CUTANES	
Flushs	4 (14,3)
Urticaire	28 (100,0)
Angioœdèmes	20 (71,4)
Dermographisme	15 (53,6)
Signes CARDIOVASCULAIRES	
Coup de pompe	2 (7,1)
Malaise ou Hypotension	11 (39,3)
Tachycardie ou Palpitations	2 (7,1)
Utilisation d'adrénaline injectable	0 (0,0)
Signes DIGESTIFS	
Nausées ou vomissement	14 (50,0)
Douleur abdominales	23 (82,1)
Diarrhées	14 (50,0)
Constipation	3 (10,7)
Alternance Diarrhées - Constipation	2 (7,1)
Reflux Gastro Œsophagien	11 (39,3)
Signes RESPIRATOIRES	
Stridor ou Laryngite récidivante	12 (42,9)
Wheezing ou Asthme	7 (25,0)
Asthme grave	2 (7,1)
Signes ORL	
Congestion ou Prurit Nasal	7 (25,0)
Signes OPHTALMOLOGIQUES	
Conjonctivite récidivante	4 (14,3)
Signes NEUROLOGIQUES	
Céphalées	14 (50,0)
Troubles attentionnels ou de la concentration ou de la mémoire	9 (32,1)
Irritabilité ou Trouble du comportement	6 (21,4)
Troubles du sommeil	8 (28,6)
Paresthésies ou douleurs neuropathiques	4 (14,3)
ENMG réalisé et normal	2 (7,1)
Signes MUSCULO-SQUELETTIQUES	
Myalgies	9 (32,1)
Arthralgies	15 (53,6)
Horaire mécanique	6(21,4)
Horaire inflammatoire	7(25)
Mal systématisées	2(7,1)
Rachialgies	1 (3,6)

Douleur osseuses	4 (14,3)
Signes UROGENITAUX	
Cystalgies	1 (3,6)
Dysménorrhées	8 (28,6)
Signes GÉNÉRAUX	
Asthénie chronique	13 (46,4)
Nombre médian de signes	10 [2-16]
Nombre médian d'appareil extra-cutané touché	4 [1-7]

Tableau 3a. Signes cliniques rapportés dans la population d'étude
ENMG : ElectroNeuroMyogramme

D. Fréquence des symptômes en fonction de l'âge

Le tableau 3b montre la fréquence des symptômes digestifs, neuropsychologiques et musculo-squelettiques dans chaque groupe d'âge. Le tableau, semblait dominé par les troubles digestifs avant 6 ans, les troubles cognitifs entre 6 et 12 ans et les troubles musculo-squelettiques après 12 ans.

	0 à 5 ans (N = 17)	6 à 11 ans (N = 6)	12 à 18 ans (N = 6)
Troubles digestifs			
Nausées/vomissements	41,2	66,7	50,0
Douleurs abdominales	70,6	100,0	83,3
Diarrhées	52,9	66,7	16,7
Troubles neuropsychologiques			
Céphalées	35,3	66,7	66,7
Trouble de la concentration/l'attention/la mémoire	23,5	33,3	50,0
Trouble du sommeil	17,6	50,0	33,3
Irritabilité - Trouble du comportement	23,5	33,3	0,0
Troubles musculo-squelettiques			
Douleurs musculaires	29,4	33,3	33,3
Douleurs articulaires	41,2	50,0	83,3
Douleurs osseuses non localisées	11,8	33,3	0,0

Tableau 3b. Fréquence des symptômes en fonction de l'âge

E. Facteurs déclenchants des crises

Les facteurs déclenchants identifiés sont détaillés dans le tableau 4. Chez 10 enfants (35,7%), aucun facteur déclenchant n'a été retrouvé.

Facteurs déclenchants des crises	Population d'étude (N=28) N (%) médiane [ext]
Alimentation	7 (25,0)
Stress ou Emotions	7 (25,0)
Effort	5 (17,9)
Infection	4 (14,3)
Contact avec l'eau	3 (10,7)
Menstruations	3 (10,7)
Médicaments	3 (10,7)
Dont AINS	3 (10,7)
Piqures (insecte sans précision)	3 (10,7)
Chaleur	2 (7,1)
Froid	1 (3,6)
Expositions aux UV	1 (3,6)
Traumatisme physique	1 (3,6)
Fièvre	1 (3,6)
Aucun facteur identifié	10 (35,7)

Tableau 4. Facteurs déclenchants des crises rapportés dans la population d'étude
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

G. Retentissement sur la vie quotidienne

Les données sont collectées dans le tableau 6.

Concernant la scolarité, un PAI a été mis en place au CHU de Grenoble chez 12 enfants (42,9%), un absentéisme répété était rapporté chez 5 enfants (17,9%), une déscolarisation pendant un mois chez 1 enfant (3,6%) et complète chez 7 enfants (25%), une diminution des activités extrascolaire chez 10 enfants (35,7%), des évictions alimentaires multiples chez 10 enfants (35,7%) et un syndrome dépressif réactionnel chez 4 patients (14,3%).

Retentissement sur la scolarité	Population d'étude (N=28)
	N (%) médiane [ext]
PAI	12 (42,9)
Absentéisme répété	5 (17,9)
Déscolarisation > 1 mois	1 (3,6)
Déscolarisation complète	7 (25,0)
Retentissement sur les activités extra scolaires	
Diminution activités	10 (35,7)
Retentissement autre	
Evictions alimentaires multiples	10 (35,7)
Syndrome anxio-dépressif réactionnel	4 (14,3)

Tableau 6. Retentissement de la maladie dans la vie quotidienne

PAI = Projet d'Accueil Individualisé

H. Examens paracliniques

1. Examens biologiques

L'ensemble des résultats biologiques sont collectés dans le tableau 7. Aucun argument pour un diagnostic différentiel, un SAMA primaire ni secondaire n'était retrouvé.

La tryptase plasmatique basale était dosée et normale chez 16 patients (57,1%), avec un taux médian de 3,33 µg/L [1,68-11,1].

L'ensemble des bilans thyroïdiens réalisés étaient normaux, excepté un patient (3,6%) présentant des anticorps anti Thyroglobuline dans un contexte connu de thyroïdite de Hashimoto.

Le dosage des IgE totaux était réalisé chez 14 patients (50%), avec un taux normal chez 10 d'entre eux (35,7%). Le taux d'IgE était élevé chez 4 patients (14,3%). La médiane des taux d'IgE chez ces 4 patients était de 886,5 kUI/L ([340-1268]).

BIOLOGIE		Population d'étude (N=28)
		N (%) médiane [ext]
Tryptase		
Tryptase basale (N adulte <11,4µg/L)		
	Tryptase dosée	16 (57,1)
	Tryptase normale	16 (57,1)
	Taux médian µg/L (DM =1)	3,33 [1,68-11,1]
Thyroïde		
TSH	Dosée	20 (71,4)
dont	Normale	20 (71,4)
T3 ou T4I	Dosés	20 (71,4%)
dont	Normale	20 (71,4%)
Anti TPO	Dosés	6 (21,4)
dont	Positifs	0 (0,0)
Anti Thyroglobuline	Dosés	2 (7,1)
dont	Positifs	1 (3,6)
Autres		
IgE (kUI/L)	Dosés	14 (50,0)
dont	N <150	10 (35,7)
	Augmentée	4 (14,3)
	Médiane des taux élevés	886,5 [340-1268]
Basophiles (G/L)	Dosés	22 (78,6)
dont	Normaux	22 (78,6)
Eosinophiles (G/L)	Dosés	23 (82,1)
dont	Normaux	23 (82,1)
Orosomucoïde	Dosée	6 (21,4)
dont	Normale	6 (21,4)
Subst. Amyloïde A.	Dosée	4 (14,3)
dont	Normale	4 (14,3)
Auto-Immunité		
ACAN	Dosés	5 (17,9)
dont	Positifs (1/320 sans spécificité)	1 (3,6)
Facteur Rhumatoïde	Dosés	5 (17,9)
dont	Normaux	5 (17,9)

Tableau 7. Examens biologiques

DM : Données Manquantes, TSH : Thyroid Stimulating Hormon, N : normale, T4I : Thyroxine libre, T3 : Triiodothyronine, SAA : Substance Amyloïde A, ACAN : Anticorps Anti Nucléaires, FR : Facteur Rhumatoïde, G/L : Giga/Litre.

2. Examens d'imagerie

L'ensemble des résultats des examens d'imagerie sont recueillis dans le tableau 8.

Aucun argument pour un diagnostic différentiel, un SAMA primaire ni secondaire n'était retrouvé.

IMAGERIE	Population d'étude (N=28) (N (%) médiane [ext])
Echographie abdominale	
Echo abdominale réalisée	5 (17,9)
Echo abdominale normale	3 (10,7)
Adénopathies mésentériques	1 (3,6)
Aérocolie	1 (3,6)
Radiographie / Echographie articulaire périphérique	
Réalisée	11 (39,3)
Normale	9 (32,1)
Arthrite	2 (7,1)
Radiographie articulaire axiale	
Scoliose	1 (3,6)

Tableau 8. Examens d'imagerie

I. Thérapeutique

1. Traitement antérieur inadapté

Les traitements inadaptés avant le diagnostic de SAMA étaient des AINS pour 9 patients (32,1%), une corticothérapie générale (per os) pour 7 patients (25%). Une injection d'adrénaline a été réalisée aux urgences lors d'une crise pour 2 patients (7,1%), pour des tableaux d'angioœdème du visage sans signe respiratoire ni hypotension artérielle.

2. Traitement ciblant l'activation mastocytaire

Les combinaisons de traitement ayant permis le meilleur contrôle des symptômes sont résumés dans le tableau 9. Le traitement reposait sur les anti-histaminiques de type 1 (100%), seuls (28,6%) ou en association avec des anti-histaminiques de type 2 (53,6%), et/ou un antileucotriène (46,4%), et/ou l'acide tranexamique (21,4%), et/ou le cromoglycate de sodium (17,9%), et/ou l'omalizumab (14,3%).

Traitement maximal entrepris (combinaisons) (dont dose d'anti-H1 en italique)	Population d'étude (N=28) N (%) médiane [ext]
Anti H1 seul	8 (28,6)
<i>1 dose / jour</i>	3 (10,7)
<i>2 doses / jour</i>	2 (7,1)
<i>3 doses / jour</i>	2 (7,1)
<i>prescrit mais non pris</i>	1 (3,6)
Anti H1 + Anti H2	3 (10,7)
<i>2 doses / jour</i>	1 (3,6)
<i>3 doses / jour</i>	2 (7,1)
Anti H1 + Montelukast (MTL)	2 (7,1)
<i>1 dose / jour</i>	1 (3,6)
<i>3 doses / jour</i>	1 (3,6)
AntiH1 + Acide Tranexamique (AT)	1 (3,6)
<i>1 dose / jour</i>	1 (3,6)
Anti-H1 + Omalizumab	1 (3,6)
<i>2 doses / jour</i>	1 (3,6)
Anti-H1 + Anti-H2 + MTL	3 (10,7)
<i>1 dose / jour</i>	1 (3,6)
<i>2 doses / jour</i>	1 (3,6)
<i>3 doses / jour</i>	1 (3,6)
Anti H1 + MTL + AT	1 (3,6)
<i>2 doses / jour</i>	1 (3,6)
Anti-H1 + Anti-H2 + Cromoglycate de Sodium (CS)	1 (3,6)
<i>1 doses / jour</i>	1 (3,6)
Anti-H1 + Anti-H2 + MTL. + AT	2 (7,1)
<i>2 doses / jour</i>	2 (7,1)
Anti-H1 + Anti-H2 + AT+ Omalizumab	1 (3,6)
<i>2 doses / jour</i>	1 (3,6)
Anti-H1 + Anti-H2 + MTL. + CS	3 (10,7)
<i>1 dose / jour</i>	2 (7,1)
<i>2 doses / jour</i>	1 (3,6)
Anti-H1 + Anti-H2 + MTL + CS + Omalizumab	1 (3,6)
<i>4 doses / jour</i>	1 (3,6)
Anti-H1 + Anti-H2 + MTL + AT+ Omalizumab	1 (3,6)
<i>2 doses / jour</i>	1 (3,6)

Tableau 9. Combinaisons de traitement ayant permis le meilleur contrôle des symptômes

Anti-H1 : Anti histaminique de type 1, Anti-H2 : Anti histaminique de type 2, Cromoglycate de S. : Cromoglycate de sodim, Montel. : Montelukast, Acide T. : Acide Tranexamique, cp/ jour : comprimé(s) par jour.

3. Combinaisons des traitements antalgiques associés

Le tableau 10 recense les traitements antalgiques prescrits en association au traitement ciblant l'activation mastocytaire (en association avec les antalgiques de palier 1).

Traitements antalgiques médicamenteux utilisés en plus des paliers 1 et des mesures de rééducation	Population d'étude (N=28) N (%) médiane [ext]
Sodium alginate - bicarbonate de sodium	1 (3,6)
Paracétamol - opium	1 (3,6)
Phloroglucinol + Trimébutine	1 (3,6)
AINS + Amitriptyline + Phloroglucinol + Néfopam	1 (3,6)
AINS + Gabapentine + Lamaline + Amitriptyline	1 (3,6)
Tramadol + Néfopam + Amitriptyline + Ketamine + Clorzépaté + Diazépam	1 (3,6)
TENS + Amitriptyline	1 (3,6)
TENS	1 (3,6)

Tableau 10. Combinaisons des traitements antalgiques associés (en DCI)

AINS : AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien, TENS : Neurostimulation Electrique Transcutanée

J. Réponse thérapeutique

1. Degré de réponse au traitement du SAMA

Une réponse au moins partielle était observée chez 100% des patients (données manquantes 3 patients (10.7%)). On observait une réponse complète maintenue à l'arrêt des traitements chez 3 patients (10.7%), une réponse complète sous traitement chez 4 patients (14.3%), une réponse partielle ou complète selon les symptômes chez 13 patients (46.4%). Une réponse partielle pour tous les symptômes chez 5 patients (17.9%) (Figure 2). Le délai médian d'obtention de la meilleure réponse était de 2 ans [0-3.6]

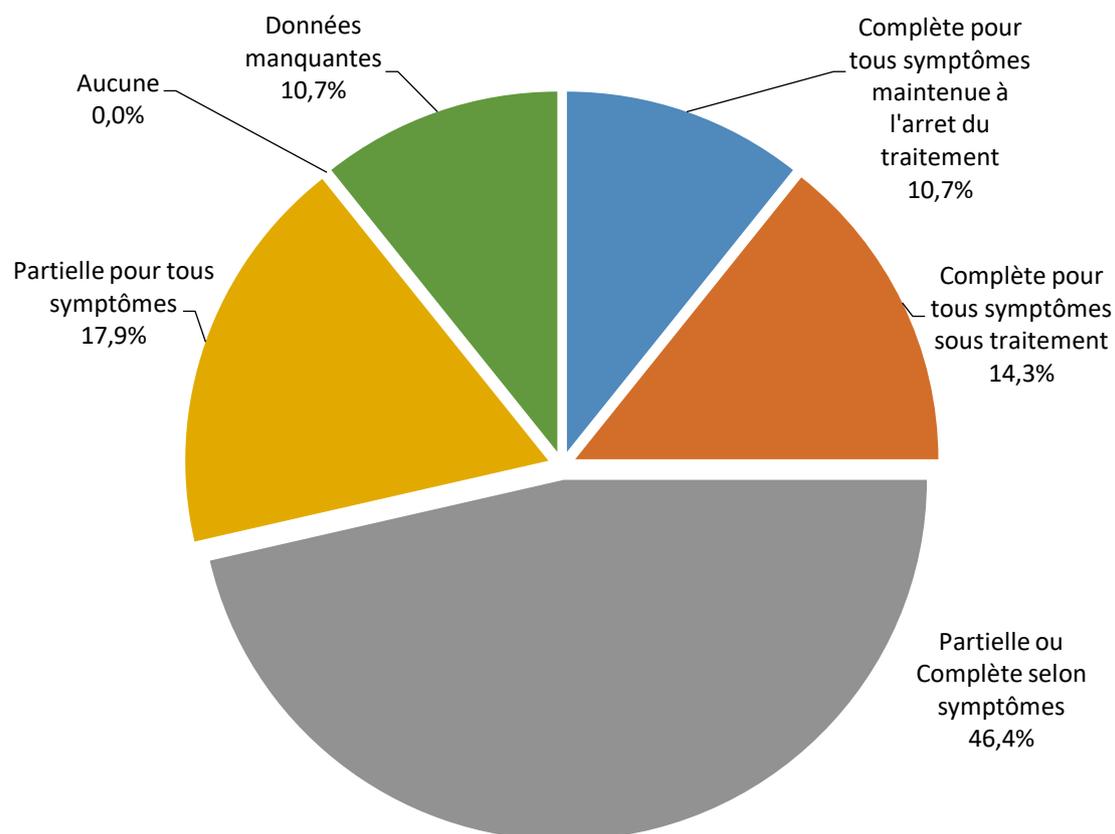


Figure 2 Degré de réponse au traitement du SAMA

2. Réponse selon les symptômes

La réponse au traitement selon les symptômes est recueillie dans le tableau 11.

Les signes cutanés répondaient au traitement dans 50% des cas, les signes cardiovasculaires dans 27.2%, les signes respiratoires ou ORL dans 31.6% des cas, les troubles digestifs dans 25% des cas, les troubles musculo squelettiques dans 22.2% des cas. Sur les 10 patients ayant des évictions alimentaires injustifiées (36%), tous ont pu reprendre une alimentation normale sans réaction sous traitement. Sept patients (25%) ont présenté une réponse sur l'ensemble de leurs symptômes (hors troubles neurologiques et POTS). Trois patients vus une première fois en consultation n'avaient pas été revus après la consultation.

Réponse au traitement maximal efficace selon symptôme	Population d'étude (N=28) N (%) médiane [ext]
Réintroduction alimentaire sans réaction	10/10 (100)
Urticaire / AE	14/28 (50)
ORL et Respiratoire	6/19 (31,6)
Cardio-vasculaire	3/11 (27,2)
Troubles digestifs	6/24 (25)
Musculo-Squelettique	4/18 (22,2)
Ensemble des symptômes (hors neuro et POTS)	7 (25)

Tableau 11. Réponses au traitement maximal du SAMA, selon les symptômes
AE : Angioedèmes, POTS : Postural orthostatic tachycardia syndrome

K. Effets indésirables des traitements du SAMA

L'ensemble des données concernant les effets indésirables sous traitement du SAMA est collecté dans le tableau 12.

EI médicamenteux	Type d'EI	Population d'étude (N=28) N (%) médiane [ext]
EI sous antiH1		
	Nombre de patients	8 (28,6)
	Sédation	5 (17,9)
	Hyperexcitabilité	1 (3,6)
	Irritabilité	1 (3,6)
	Troubles digestifs	1 (3,6)
	Cauchemars / insomnies	1 (3,6)
	Céphalées	1 (3,6)
	Asthénie	2 (7,1)
	Rétention Aigue Urines	1 (3,6)
	Prise pondérale	1 (3,6)
Solution proposée		
	Switch	1 (3,6)
	Réduction des doses	3 (10,7)
	Arrêt complet des antiH1	4 (14,3)

EI sous anti-Leucotriènes		
	Nombre de patients	3 (10,7)
	Céphalées	2 (7,1)
	Nausées	1 (3,6)
	Troubles sommeil / cauchemars	1 (3,6)
Solution proposée		
	Réduction des doses	1 (3,6)
	Arrêt complet des anti-Leucotriènes	2 (7,1)
<hr/>		
EI sous Omalizumab		
	Céphalées	1 (3,6)
	Exacerbations signes SAMA	1 (3,6)
Solution proposée	Poursuite	2(7,1)

Tableau 12. Effets secondaires aux médicaments du SAMA

EI : Effets Indésirables

DISCUSSION

Nous rapportons une série de 28 enfants pris en charge au CHU de Grenoble entre mars 2009 et février 2019, présentant l'association de signes d'activation mastocytaire cutanés et extra cutanés permanents ou récidivants. La recherche de l'élévation des dérivés mastocytaires en poussée, non validée chez l'enfant, n'avait pas été réalisée. On retenait le diagnostic de SAMA devant la réponse au moins partielle au traitement ciblant l'activation mastocytaire chez tous les enfants. Il n'existait aucun signe de mastocytose ni autre pathologie systémique pouvant expliquer l'ensemble des symptômes (allergie, pathologie auto-immune, néoplasie, autre). Le SAMA pédiatrique peut donc être observé en dehors du contexte de mastocytose bien connu.

Il existait une prédominance féminine (64.3%). L'âge médian au début des symptômes était de 5 ans [0.3-16]. Les antécédents familiaux de pathologie mastocytaire étaient fréquents (71,4%) : SAMA 25%, UCS 60,7%, mastocytose cutanée 3,6%. Un antécédent personnel d'hyperélasticité était noté dans 35,7% des cas, de POTS dans 25% des cas, d'atopie dans 46,4% des cas, d'auto-immunité dans 7,1% des cas.

Les signes cliniques les plus fréquents étaient : urticaire (100%), douleurs abdominales (82%), angioœdème récidivant (71,4%), arthralgies (53,6%), diarrhées (50%), nausées/vomissements (50%), céphalées (50%), asthénie chronique (46,4%), stridor ou laryngite récidivante (42,9%), malaise sans hypotension (39,3%), reflux gastro œsophagien (39,3%), myalgies (32,1%), troubles attentionnels, de la concentration ou de la mémoire (32,1%), troubles du sommeil (28,6%), dysménorrhées (28,6%), wheezing ou asthme (25%), congestion ou prurit nasal (25%), irritabilité ou trouble du comportement (21,4%). Des douleurs chroniques justifiaient une prise en charge spécifique chez 28,6% des patients. Le nombre médian de signes cliniques était 10 [2-16]. Le nombre médian d'appareils touchés en plus de la peau était de 4 [1-7]. Le tableau, toujours polymorphe, semblait dominé par les troubles digestifs avant 6 ans, les troubles cognitifs entre 6 et 12 ans et les troubles musculo-squelettiques après 12 ans. Le taux de tryptase basale médian était de 3,33ng/mL [1,68-11,1] (données manquantes=12). Le délai diagnostique était de 5 ans [1-10].

Le retentissement sur la qualité de vie était majeur : 35,7% des enfants suivaient un régime d'évictions alimentaires injustifié, 25% étaient déscolarisés, 14,3% présentaient un syndrome anxio-dépressif réactionnel.

Le traitement reposait sur les anti-histaminiques de type 1 (100%), seuls (28,6%) ou en association avec des anti-histaminiques de type 2 (53,6%), et/ou un anti-leucotriène (46,4%), et/ou l'acide tranexamique (21,4%), et/ou le cromoglycate de sodium (17,9%), et/ou l'omalizumab (14,3%).

Le traitement des symptômes d'activation mastocytaire permettait une réponse complète chez 25% des patients, une réponse partielle ou complète selon les symptômes chez 46,4% des patients, une réponse partielle de tous les symptômes chez 17,9% des patients (données manquantes 10,7%).

I. Validité interne de l'étude

A. Forces

Cette étude a permis de décrire une population pédiatrique de SAMA en dehors du contexte habituel de mastocytose.

Il s'agit d'une étude réalisée au sein de l'Hôpital Couple Enfant du CHU de Grenoble, centre de référence national CREAK (angioœdèmes), centre de référence UCARE (UCS) et centre de compétence CEREMAST (mastocytose). Les cliniciens impliqués étaient donc spécialisés et entraînés dans le diagnostic de SAMA, la recherche des causes primaires et secondaires chez l'enfant, et la prise en charge des symptômes.

La durée prolongée de l'étude sur plus de 10 ans (entre mars 2009 et juillet 2019), a permis d'augmenter l'effectif dans cette pathologie rare.

Cette durée d'étude a également permis un suivi prolongé, avec un recul important sur l'évolution des symptômes et la réponse au traitement.

B. Limites

Les limites principales de cette étude étaient son caractère rétrospectif et l'absence d'utilisation d'outils d'évaluation standardisée des symptômes et de la réponse au traitement. En effet, les signes d'activation mastocytaire sont pour la plupart subjectifs et fluctuants dans le temps. Dans notre étude, l'évaluation des symptômes et de la réponse au traitement, rétrospective et non standardisée, n'était pas reproductible d'un patient à l'autre. Il n'existe pas d'outil d'évaluation des symptômes d'activations mastocytaire validé chez l'enfant.

De même, aucun outil d'évaluation du retentissement sur la qualité de vie du SAMA n'a été validé chez l'enfant. Nous avons analysé des marqueurs indirects de retentissement sur la qualité de vie (déscolarisation, syndrome dépressif).

Pour porter le diagnostic de SAMA chez l'adulte, la démonstration d'une élévation transitoire des dérivés de médiateurs mastocytaires dans un liquide biologique concomitante des symptômes est nécessaire. Dans notre étude, nous n'avons pas recherché ce critère pour plusieurs raisons. Premièrement, le critère biologique le plus pertinent chez l'adulte reste débattu. L'élévation transitoire du taux de tryptase sérique (hausse du taux total de tryptase sérique d'au moins 20% + 2ng/mL par rapport au taux basal, pendant ou dans les quatre heures suivant les symptômes) a été étudiée dans le cadre de manifestations d'anaphylaxie, mais pas dans les SAMA hors anaphylaxie(7,18–20). Les autres critères (élévation de la N-méthyle-histamine dans les urines de 24 heures, dosages plasmatiques d'héparine, chromogranine A, prostaglandine 2 urinaire ou plasmatique et leucotriène C4 plasmatique(9)) et leur seuils de significativité ont été étudiés mais non validés, et ne font pas consensus(1,11). Chez l'enfant, seule l'élévation du taux de tryptase a été étudiée dans le cadre de l'anaphylaxie(21), les autres critères n'ont pas été étudiés à notre connaissance.

La réalisation de ces dosages est contraignante en pratique clinique (prise de sang ou recueil d'urines sur 24 heures à faire au moment des crises imprévisibles). Dans une population d'enfants en errance diagnostique depuis de nombreuses années, conditionner l'administration du traitement anti-histaminique à la réalisation d'un tel dosage, de surcroît non validé, ne semblait pas raisonnable. La nature des symptômes et leur réponse au traitement anti-histaminique étaient donc les seuls arguments en faveur d'une activation mastocytaire. Dans une prochaine étude, l'analyse d'un de ces marqueurs au moment des symptômes, lorsque possible, serait intéressante.

Malgré une durée d'étude prolongée, l'effectif de la population reste faible, ce qui est dû à la rareté de la pathologie et au caractère monocentrique de l'étude.

Il existait pour certaines variables un grand nombre de données manquantes, notamment les taux de tryptase sérique, expliqué d'une part par le schéma rétrospectif, et d'autre part par la période prolongée d'étude.

Enfin, il existe un possible biais de recrutement. En effet, l'Hôpital Couple Enfant de Grenoble étant centre national de référence de la prise en charge des angioœdèmes, il est possible que la fréquence des angioœdèmes dans notre série soit plus élevée que celle de la population générale d'enfants atteints de SAMA.

II. Classification du SAMA

Chez l'adulte, devant un SAMA, l'élimination d'une cause primaire passe par la recherche de signes de mastocytose cutanée (urticaire pigmentaire, rarement mastocytome). En l'absence de mastocytose cutanée, le bilan de mastocytose systémique comporte un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une ostéodensitométrie et un myélogramme à la recherche des critères diagnostics de mastocytose systémique (Annexe1)(22). En l'absence d'atteinte viscérale, la présence d'une mutation C-KIT sur les mastocytes médullaires sans critère suffisant pour affirmer une mastocytose systémique permet d'affirmer un SAMA primaire clonal. En l'absence de mutation, un SAMA secondaire doit être éliminé. Les causes de SAMA secondaire (néoplasie, infection chronique, maladies inflammatoires chroniques, allergies) sont éliminées par l'interrogatoire, l'examen clinique et les explorations réalisées pour rechercher un SAMA primaire(7).

Chez l'enfant, la recherche d'un SAMA primaire passe par la recherche de signes de mastocytose cutanée (urticaire pigmentaire, mastocytome, mastocytose cutanée diffuse) et d'arguments pour une mastocytose systémique : hépatosplénomégalie, retard staturopondéral ou psychomoteur, douleurs osseuses fixes, tryptase basale >20ng/ml(23,24). Dans l'étude de Carter *et al.* sur 105 enfants suivis pour mastocytose cutanée, une biopsie médullaire était pratiquée en cas de SAMA sévère, de tryptase > 20ng/ml ou d'organomégalie. Sur les 53 patients chez qui une BOM était réalisée, les 19 présentant une organomégalie présentaient une mastocytose systémique, tandis que les 34 sans organomégalie ne réunissaient pas les critères OMS de mastocytose systémique. Dans notre étude, aucun enfant ne présentait de signe de mastocytose cutanée, d'organomégalie, de retard staturopondéral ou psychomoteur, de douleurs osseuses fixes ni de tryptase basale >20ng/ml. Il est donc raisonnable d'exclure aussi bien le diagnostic de mastocytose cutanée que de mastocytose systémique, même indolente, malgré l'absence de biopsie médullaire(25).

Les causes de SAMA secondaire (néoplasie, infection chronique, maladies inflammatoires chroniques, allergies) ont été éliminées par l'interrogatoire, l'examen clinique et les explorations guidées par l'examen clinique. Un patient présentait un antécédent de FMF associé, mais dont les symptômes étaient contrôlés par colchicine au moment du diagnostic de SAMA. Un patient présentait un antécédent de thyroïdite de Hashimoto, avec un bilan thyroïdien normalisé lors des consultations pour les symptômes de SAMA. Une patiente au tableau d'hyperélasticité et de POTS associés au SAMA, présentait un antécédent de spondylarthrite juvénile contrôlée sous Méthotrexate ne pouvant expliquer les symptômes de SAMA décrits. Une patiente présentait un antécédent syndrome néphrotique traité et en rémission, ne pouvant pas non plus expliquer les symptômes de SAMA.

Enfin, en l'absence d'analyse des mastocytes médullaires avec recherche de mutation C-KIT, notre étude n'a pas permis de distinguer les SAMA idiopathiques des SAMA clonaux. Bien que, comme discuté plus haut, le diagnostic de mastocytose cutanée indolente soit très peu probable chez ces enfants sans autre point d'appel, ce diagnostic ne peut pas être éliminé avec certitude. La recherche de la mutation CKIT sur le sang périphérique, qui n'est pour l'instant pas d'utilisation courante en France, ni chez l'adulte, ni chez l'enfant, permettrait de mieux classer ces tableaux de SAMA de manière moins invasive.

III. Caractéristiques de la population d'étude

Dans notre étude, 18 enfants (64,3%) étaient de sexe féminin. De la même manière, chez l'adulte, le SAMA idiopathique et le SAMA clonal touchent plus fréquemment les femmes(10,26). Dans la mastocytose pédiatrique en revanche, il existe des disparités selon les études, mais dans la plupart le sex-ratio est à 1(27,28). L'âge de début des symptômes dans notre étude était de moins de 5 ans pour la majorité (57,1%) mais les symptômes pouvaient apparaître à tout âge (6-12 ans (21.4%), 13-18 ans (21.4%)). A l'inverse, dans la mastocytose pédiatrique, on observe une répartition bimodale, avec une prédominance avant 2 ans (55%) et après 15 ans (35%)(16), ces derniers tableaux étant à rapprocher des mastocytoses de l'adulte, plus fréquemment systémiques. Les antécédents familiaux d'atopie et d'auto-immunité dans notre étude étaient plus fréquents que dans la population générale (85.7% et 46,4% respectivement). Ce terrain est décrit dans le SAMA idiopathique de l'adulte et l'UCS de l'adulte et de l'enfant, mais n'est pas retrouvé dans la mastocytose pédiatrique (10,29–33).

L'âge d'apparition, le sexe ratio et le terrain familial diffèrent entre le SAMA et la mastocytose pédiatrique, ce qui suggère que ce sont deux entités bien distinctes plutôt que deux formes d'un même processus.

Dans notre étude, les antécédents familiaux de pathologie mastocytaire étaient plus fréquents que dans la population générale : 71,4% d'antécédent de pathologie du spectre mastocytaire, 25% de SAMA (vs. une fréquence non connue mais estimée entre 1 et 10% dans la population générale), 60,7% d'UCS (vs. 0,5-1%), 3,6% de mastocytose cutanée (vs. 0,5–1 pour 10,000 habitants) (15,34). La fréquence des formes familiales de pathologies du spectre mastocytaire a été décrite dans une étude de Molderings *et al.*. Chez 84 sujets atteints de SAMA (clonal, idiopathie ou Mastocytose Systémique(MS)), la prévalence de SAMA chez les apparentés au premier degré, retenue par un auto questionnaire validé (non annexé car

en allemand), était d'environ 46%, versus 17% avec le même questionnaire dans la population générale(35,36).

Des facteurs environnementaux communs peuvent être suspectés, mais une prédisposition génétique est probable. Il existe des cas de mastocytose familiales (11%), en général liées à des mutation germinatives, rarement à des mutations somatiques(37). Une forme de SAMA héréditaire bien caractérisée est l'alpha-tryptasémie héréditaire, relativement fréquente, liée à l'augmentation du nombre de copie du gène TPSAB1 codant l'alpha tryptase sur un seul allèle, transmis de manière autosomique dominante. Les patients présentent un taux basal de tryptase élevé et dans certains cas, des signes de SAMA. Il existe une corrélation entre le taux basal de tryptase, les signes cliniques et le nombre de copies de TPSAB1 en excès, de manière gène/dose-dépendante(37). Dans notre étude, les patients ne présentaient pas un taux basal de tryptase élevé. Cependant, dans l'alpha-tryptasémie héréditaire, les taux les plus bas constaté étaient de 8ng/mL, tandis que dans notre étude le taux maximal était de 11.1ng/mL. L'analyse du gène TPSAB1 chez les enfants de notre cohorte présentant une tryptase >8ng/ml serait intéressante.

D'autres cas de SAMA familiaux avec analyse génétiques ont été rapportés. De manière intéressante, l'analyse de 8 familles atteintes de SAMA a montré l'association dans une même famille de formes variables en type et en intensité. Dans 4 de ces familles, une mutation activatrice était mise en évidence dans les cellules mastocytaire. Etant homotypique, cette mutation était probablement germinative et transmise(36). A l'inverse, Molderings *et al.* ont publié 3 familles dont les membres étaient atteints de diverses formes de SAMA, avec des mutations KIT différentes et non corrélées au phénotype, parfois présentes chez les sujets sains. Le rôle de ces mutations somatiques reste à définir(36)(38).

Il est à noter que la fréquence élevée d'antécédents familiaux de pathologie mastocytaire dans notre étude pourrait être surestimée par un biais de recrutement, le CHU de Grenoble étant centre de référence pour la prise en charge d'angioedème héréditaires comme l'angioedème bradykinique.

IV. Présentation clinique

A. Comparaison du profil de symptômes : SAMA idiopathique ou clonal de l'adulte et mastocytose pédiatrique

Le tableau 13 montre la comparaison des profils symptomatiques entre notre série et 2 séries rétrospectives de mastocytoses pédiatriques(16,39) et 2 séries rétrospectives de SAMA idiopathiques ou clonaux de l'adulte(10,40). La symptomatologie dermatologique dans

notre étude se rapprochait de celle observée dans le SAMA idiopathique ou clonal adulte : l'urticaire et les angioœdèmes étaient plus fréquents que des flushs. Dans la mastocytose pédiatrique à l'inverse, les flushs et le prurit isolés prédominent, tandis que les angioedème ne sont pas décrits. L'ensemble des signes extra cutanés étaient plus fréquents dans notre étude et dans les séries de SAMA adulte que dans les séries de mastocytose pédiatrique. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'un grand nombre d'enfants atteints de mastocytose cutanée ne présentent aucun signe de SAMA.

Symptômes cliniques	Notre étude (Grenoble, N=28)	Mastocytose de l'enfant (USA, NIH, N=17)	Mastocytose cutanée pédiatrique (Pologne, N=101)	SAMA idiopathique de l'adulte (Boston, N=18)	SAMA clonaux et idiopathiques de l'adulte (USA, N = 413)
Urticaire	100			89	63
Prurit isolé		83	68		
Flushs	14,3	65	29	89	31
Angioœdèmes	71,4				56
Douleurs abdominales	82,1	41		94	48
Nausées vomissements	50			33	57
RGO	39,3			44	50
Diarrhées	50		22	67	27
Malaise/ Syncope	37,1		16		71
Palpitations	7,1				47
Wheezing respiratoire	25			39	15
Obstruction et prurit nasaux	25			39	17
Rougeur conjonctivale	14,3			39	53
Douleurs osseuses	14,3	18			
Céphalées	50	12		83	63
Troubles cognitifs	32,1			67	49
Asthénie	46,4				83

Tableau 13. Pourcentages de patient présentant les symptômes cliniques de SAMA dans notre étude, des séries de SAMA adulte et de mastocytose pédiatrique

Les symptômes extra cutanés répertoriés dans notre étude étaient retrouvés à des fréquences comparables dans les séries de SAMA adulte, à l'exception des malaises/synopes.

B. Risque de choc anaphylactique

Dans notre étude, seuls 37,1% des enfants rapportaient des antécédents de malaise n'ayant nécessité aucune intervention médicale. Les patients étaient équipés de stylo d'adrénaline uniquement en cas d'allergie immédiate identifiée. Aucun enfant ne présentait de choc anaphylactique sur la période d'étude. Deux enfants rapportaient à l'interrogatoire avoir eu des injections d'adrénaline pour des manifestations pharyngée en dehors de notre centre, avant que le diagnostic de SAMA soit porté et que le traitement anti mastocytaire soit introduit. La pertinence de ces injections était difficile à établir de manière rétrospective.

Dans la mastocytose cutanée pédiatrique, le risque de choc anaphylactique est plus élevé que dans la population générale, estimé entre 1.5 et 9%, mais bien moins élevé que dans la mastocytose systémique de l'adulte (entre 13 et 56%)(41–45).

Le risque de choc anaphylactique dans le SAMA idiopathique de l'adulte n'est pas connu. Dans la série de 413 SAMA adultes clonaux et idiopathiques, 71% des patients présentaient des symptômes de syncope ou présyncope, sans que le pourcentage de choc ayant justifié une injection d'adrénaline soit précisé.

Le risque d'anaphylaxie dans le SAMA pédiatrique isolée, qui semble faible en l'absence d'évènement sur une période de 10 ans, reste à déterminer sur un effectif plus important.

C. Profils symptomatiques selon l'âge

L'analyse de la fréquence des symptômes en fonction de l'âge semble indiquer des profils variables de présentation selon l'âge. Avant 5 ans, les signes digestifs sont au premier plan, conduisant à la confusion avec des allergies alimentaires et à des évictions multiples inutiles. Chez les enfants en âge scolaire à partir de 6 ans, aux signes digestifs viennent s'ajouter les troubles cognitifs, entraînant des suspicions de TDAH. Enfin, les douleurs chroniques ou troubles musculo-squelettiques étaient retrouvées principalement chez les 12-18ans. A notre connaissance, ce profil symptomatique différent selon l'âge n'a pas été décrit dans la mastocytose de l'enfant.

D. Douleurs

Dans notre étude, les symptômes douloureux étaient très fréquents et justifiaient une prise en charge spécifique chez 28,6% des patients, avec des thérapeutiques antalgiques complexes nécessaires (Tableau10). Des douleurs sont fréquentes dans tous les types de SAMA. Dans une série de 420 patients atteints de mastocytose cutanée, mastocytose systémique, ou SAMA, 63% présentaient des céphalées, 61% d'arthralgies, 56% des douleurs abdominales basses, 46% de douleurs abdominales hautes, 50% de myalgies, 56% de douleurs osseuses(46). Les dysménorrhées très fréquentes dans notre série (42% des filles), semblent moins fréquentes chez l'adulte (non rapportées dans de nombreuses séries, et à hauteur de 16% dans l'étude d'Afrin *et al.*)(10).

L'implication des mastocytes dans les céphalées et les douleurs abdominales a été décrite chez l'enfant comme chez l'adultes(47,48). Les mastocytes résident à proximité des fibres nerveuses et libèrent des médiateurs tels que l'histamine, la sérotonine et les prostaglandines qui induisent des signaux de douleur(49,50).

Les traitements visant l'activation mastocytaire doivent être associés à une prise en charge spécifique et spécialisée de la douleur, en prenant en compte le caractère histaminolibérateur de nombreux antalgiques(51).

E. Atteinte neurocognitive

Dans notre étude, 32,1% des enfants étaient atteints de troubles attentionnels, de la mémoire ou de la concentration, 28,6% de troubles du sommeil et 21,4% de troubles du comportement.

Dans la mastocytose systémique, une série de 1986 a montré, par une évaluation neuropsychiatrique standardisée chez 10 patients une atteinte de la fonction neurocognitive, fluctuante, parfois améliorée par les anti-histaminiques ou le cromoglycate de sodium. L'atteinte était décrite comme un « brain fog », associant une diminution de l'attention et la mémoire, des changements d'affects ou une irritabilité, et un syndrome dépressif(52). En 2008, l'étude d'Hermine *et al.* montrait une prévalence de dépression supérieure à 70% dans les mastocytoses toutes formes confondues(53). Dans une étude plus récente, chez 57 patients atteints de mastocytose avec SAMA, une déficience cognitive est retrouvée chez 38,6%, non liée à l'âge ni au niveau de l'éducation des patients(54). Chez l'enfant, en contexte

de mastocytose, on retrouve une durée d'attention brève, des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire, et une irritabilité chez 15% des malades(55).

Dans les séries de SAMA de l'adulte, les troubles cognitifs sont également rapportés dans 49 à 67% des cas (voir Tableau 13)(10,40).

L'histamine est le neuromédiateur produit en plus grande quantité par le mastocyte au niveau du cerveau. Elle est impliquée dans la thermorégulation, la prise alimentaire, l'excitation, l'agitation, l'anxiété, les circuits de récompense et la mémoire(55,56).

Une évaluation neuropsychologique est indispensable devant un SAMA de l'enfant, afin de mettre en place une prise en charge pharmacologique, psychothérapeutiques et rééducatives adaptée(49).

F. Facteurs déclenchant des crises

Dans notre étude, les facteurs déclenchant les crises identifiés étaient l'alimentation (25%), le stress ou les émotions (25%), effort physique (17,9%), les épisodes infectieux (14,3%), le contact avec l'eau, les AINS et les menstruations (10,7% chacun), la chaleur (7,1%). Aucun facteur n'avait pu être identifié dans 10 cas (35,7%).

Dans le SAMA de l'adulte, le profil de facteur déclenchant est différent : chaleur (82%), stress (82%), effort physique (63%), alcool (54%), médicaments (53%) odeurs (48%) (26,46). L'absence de facteur déclenchant identifié est rare.

G. Retard diagnostic

Dans notre étude, le délai pour aboutir au diagnostic de SAMA était en moyenne de 5 ans [1-10]. Cette errance diagnostique est retrouvée chez l'adulte, notamment dans l'étude de Afrin *et al.*(10) avec un délai diagnostique médian de 30 ans [1-85] et dans l'étude de Hamilton(40) avec un délai de 4,6 ans [1-9]. Ce délai majeur provient de l'absence de spécificité des symptômes(57), de la méconnaissance de la pathologie, l'absence de critères diagnostics validés(16). Les patients subissent en conséquence de multiples examens et consultent différents spécialistes avant d'arriver au diagnostic définitif(17).

V. Biologie

Le taux de tryptase basale médian dans notre étude était de 3,33 ng/mL [1,68-11,1] (données manquantes=12).

Chez l'adulte, la norme admise est < 11.3 ng/mL, et un taux > 20 ng/mL est un critère mineur pour le diagnostic de mastocytose systémique. Chez l'enfant, ces normes n'ont pas été validées.

Dans une série de 137 enfants français sans pathologie mastocytaire, les nourrissons de moins de 12 mois présentent les taux de tryptase sérique les plus élevés, avec un maximum entre zéro et trois mois ($8,36 \pm 2,93$ mg/L, [3.93-12.5]). Entre 12 mois et 14 ans, les valeurs moyennes étaient stables et basses (3,5 à 4 mg/L, [0.5 à 13.7])(58). Des normes pour les nourrissons de moins de 12 mois seraient donc à établir.

Dans une série d'enfants atteints de mastocytoses, le taux médian de tryptase basale dans le groupe urticaire pigmentaire était de 5.9ng/mL (écart type 4,7-12), dans le groupe mastocytose cutanée disséminée 67ng/mL (écart-type 24,9-154) et dans le groupe mastocytose systémique, 111,5ng/mL (écart-type 42-187) vs. 3,5 dans le groupe contrôle (écart-type 2,3-4,7)(59).

Dans une série de SAMA clonal ou idiopathique de l'adulte, le taux médian de tryptase basale était de 3,45 ng/mL [2,04-67,56]. Seulement (16%) étaient > 11,3 ng/mL et 3% > 20 ng/mL(10). Le taux de tryptase basale dans notre étude se rapproche donc bien du profil constaté dans le SAMA de l'adulte, à savoir généralement normal. La recherche de l'élévation du taux de tryptase au moment des symptômes d'activation mastocytaire serait intéressante.

VII. Retentissement sur la qualité de vie

Dans notre étude, le retentissement du SAMA sur la qualité de vie était majeur. En absence d'outil d'évaluation de la qualité de vie adapté, notre évaluation reposait sur des critères témoignant d'un retentissement très sévère (déscolarisation complète, syndrome anxio-depressif) et donc peu sensibles.

L'Association Française pour les Initiatives de Recherche sur le Mastocyte et les Mastocytoses (AFIRMM) a établi un score de qualité de vie pour l'évaluation du retentissement des symptômes dans la mastocytose adulte (cf. Annexe 2). Dans une étude réalisée par le CEREMAST, étudiant la qualité de vie avec cet outil chez 342 adultes atteints de mastocytose

(toutes formes), il existait une différence significative avec le groupe contrôle pour 32 symptômes sur les 38 du score(53). Les plus invalidants étaient par ordre décroissants : l'impact psychologique de lésions cutanées, l'asthénie, le prurit, l'intolérance alimentaire, les flushs, les douleurs musculaires et articulaires, les crampes, la dysurie, les intolérances médicamenteuses, les douleurs abdominales, et la broncho-réactivité. Il n'existait pas de différence de retentissement entre les formes de mastocytoses, le retentissement étant donc plutôt liée aux phénomènes de dégranulation mastocytaire(53).

Dans la mastocytose de l'enfant, Heide *et al.* ont proposé une évaluation de l'atteinte cutanée par le score SCORMA(60) (cf Annexe 3), basé sur une analyse semi-quantitative de l'étendue, et de l'intensité de l'atteinte cutanée et des plaintes subjectives (dont diarrhées et douleurs osseuses). Dans une étude sur 101 patients de moins de 16 ans, le SCORMA médian observé était de 42.76 ± 16.1 (total maximum du score = 100)(39).

Dans le SAMA idiopathique de l'adulte, le retentissement sur la qualité de vie a uniquement été attesté par l'amélioration de la qualité de vie sous traitement ciblant l'activation mastocytaire rapportée par les patients(10).

Des scores de qualité de vie spécifique du SAMA pédiatrique sont à développer pour assurer une prise en charge adéquate.

VIII. Pathologies associées

A. SAMA et Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED)

Dans notre étude, nous avons retrouvé une hyper-élasticité chez 35,7% des patients. Le lien entre SAMA et le Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) a récemment été décrit, par le GERSSED (Groupe d'Etude et de Recherche du SED)(61,62). Le SED est une maladie du tissu conjonctif, touchant le collagène principalement, encore actuellement largement sous-diagnostiquée car méconnue des soignants(63). Récemment, une échelle clinique somato-sensorielle a été validée, à partir des symptômes principaux : douleurs rebelles multiples, asthénie, troubles du sommeil, troubles proprioceptifs moteurs, dystonie, fragilité cutanée, désordres neurovégétatifs, tendance hémorragique, dysfonction respiratoire, troubles de la vision binoculaire, troubles digestifs, altérations bucco-dentaires, troubles vésico-sphinctériens, dyspareunie, troubles cognitifs contrastant avec une intelligence développée(64). A noter que l'étirabilité cutanée excessive et l'hypermobilité articulaire sont

fréquentes mais peuvent être absentes sans remettre en cause le diagnostic.

La fréquence estimée du SED est de 1 sur 5000. Il est décrit sous 13 formes différentes, dont le SEDh (pour hypermobile) est la plus commune, mais génétiquement encore mal déterminée(65,66). Dans les séries de SAMA idiopathique, une prévalence élevée des SEDh est notée (4% dans la série d'Afrin)(10,63). On sait que le mastocyte mature est présent dans les tissus conjonctifs, et qu'il participe aux phénomènes de fibrose, cicatrisation, inflammation et de remaniement de la matrice extra-cellulaire(4). L'hypothèse serait celle de fibre de collagène normales, mais de fonction perturbée par l'activation aberrante du mastocyte. Certains auteurs proposent de renommer l'association de ces deux syndromes sous le terme de « SAMED » (Syndrome d'Activation Mastocytaire du Syndrome d'Ehlers-Danlos)(61). Les prises en charges de chaque syndrome sont complémentaires, et il est essentiel devant l'un des deux syndromes, de dépister des éléments en faveur du second.

B. SAMA et POTS

Vingt-cinq pourcent des patients de notre étude présentaient un tableau de POTS associé. Le POTS est un syndrome chronique multifactoriel d'intolérance à l'orthostatisme. Les critères diagnostiques du POTS chez l'enfant sont(69,70):

- i)* élévation du nombre de pulsations cardiaques lors du passage de la station déclive en orthostatisme, d'au moins 40 battements par minute
- ii)* association à d'autres symptômes évocateurs : syncope, malaise, palpitations, asthénie, avec notion de récurrence.
- iii)* exclusion des autres causes de tachycardie : (désadaptation à l'effort, hyperthyroïdie, médicaments, hypotension orthostatique, syndrome anémique)
- iv)* chronicité : symptômes depuis plus de 6 mois.

C. Association SAMA, POTS, SEDh

Le lien SEDh et POTS est connu et certains symptômes sont communs : palpitations, douleurs thoraciques, syncopes, malaises(68,69). Ce sont des symptômes également retrouvés dans le SAMA de l'adulte et depuis peu, l'intrication des trois pathologies (SED, SAMA, POTS) est discutée(70). Cheung et Vadas ont proposé au sein d'une cohorte de 15 patients atteints de SED et POTS, un questionnaire recherchant les signes de SAMA : 66% ont rapportés de tels symptômes (71). SED et POTS ont également été décrits en association à l'alpha-tryptasémie héréditaire(72). La physiopathologie de l'association SAMA + POTS +

SED semble impliquer le mastocyte, et plus précisément la tryptase, mais des études cliniques sont nécessaires à la précision d'une éventuelle entité nouvelle(68) (73).

IX Traitement ciblant l'activation mastocytaire

A. Stratégie thérapeutique

Dans notre centre, le traitement proposé aux patients associait une éducation thérapeutique, l'identification et l'éviction des facteurs déclenchants et un traitement médicamenteux ciblant l'activation mastocytaire.

Une escalade progressive des thérapeutiques était proposée comme suit : anti histaminiques de type 1 (anti-H1) à dose progressivement croissante jusqu'à 4 doses par jour ou jusqu'à l'apparition d'effets indésirables. Les anti-H1 sont des agonistes inverses des récepteurs de l'histamine de type 1 qui se localisent sur les cellules endothéliales (urticaire/angioœdème) et nerveuses (prurit). Ils bloquent l'activation mutuelle des mastocytes et les symptômes induits par l'histamine de type 1(74). Ils ont montré leur efficacité dans le contrôle du SAMA. Dans une étude de 33 adultes présentant une mastocytose cutanée ou systémique, une amélioration significative du prurit, flush, des céphalées et de la tachycardie étaient rapportés(75).

En cas de signes digestifs, l'association d'anti-H2 ou de chromoglycate de sodium est recommandée. Les anti-H2 sont des agonistes inverse des récepteurs de l'histamine de type 2 qui se localisent dans le tube digestif. Ils bloquent l'activation mutuelle des mastocytes et les signes digestifs(74). Le chromoglycate de sodium est un agoniste du récepteur de la protéine G exprimé sur les mastocytes. Il modifie les échanges calciques nécessaires à la libération des granules cytoplasmiques lors de l'activation mastocytaire. En raison d'une faible absorption intestinale, il est efficace principalement localement, sur les symptômes digestifs(26).

En cas d'échec, l'association d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (Montelukast) peut être proposée. Ce dernier a montré son efficacité dans le contrôle de l'urticaire en association avec les anti-H1(76), et son utilisation, bien que non validée, est recommandée dans le SAMA(26). L'acide tranexamique, peut également être associé. Utilisé dans les urticaires résistantes au traitement anti-histaminiques, il a peu été étudié dans le SAMA(77). Enfin, en cas d'échec de ces différentes associations, l'association de l'Omalizumab est recommandée. Il s'agit est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines. Le taux d'IgE libres diminuant, les mastocytes expriment moins de FcεRI à leur surface et leur réactivité s'en trouve amoindrie.

Ce traitement est recommandé dans l'urticaire chronique spontanée ou l'asthme allergique(78). L'efficacité dans la mastocytose est désormais reconnue, sans que le mécanisme soit bien compris (78,2% de réponse globale dans une série de 55 patients) (79,80).

Au total, dans notre étude, le traitement reposait sur les anti-histaminiques de type 1 dans tous les cas, seuls (28,6%) ou en association avec des anti-histaminiques de type 2 (53,6%), et/ou un anti-leucotriène (46,4%), et/ou l'acide tranexamique (21,4%), et/ou le cromoglycate de sodium (17,9%), et/ou l'omalizumab (14,3%).

L'escalade thérapeutique était progressive avec un délai médian d'obtention de la meilleure réponse de 2 ans [0-3.6]. Des associations complexes de traitements étaient nécessaires : 46,4% étaient contrôlés avec l'association de 3 traitements ou plus.

B. Réponse au traitement

Une réponse au moins partielle était notée chez tous les enfants évaluables (perdus de vue 10,7%). Une réponse complète était obtenue dans 25% des cas, une réponse partielle ou complète selon les symptômes dans 46,4% des cas, une réponse partielle pour tous les symptômes dans 17,9% des cas.

Ce profil de réponse est comparable au profil observé chez l'adulte : dans l'étude de Hamilton *et Al.*, un tiers des patients présentaient une réponse complète au traitement, un tiers une régression majeure des symptômes et le dernier tiers une réponse partielle. Un seul patient avait pu arrêter son traitement sans récurrence des symptômes, contre 3 (10,7%) dans notre étude (40).

La réponse au traitement était différente selon les organes touchés. Une réponse était observée pour 50% (14/28) des symptômes d'urticaire, 27,2% (3/11) des symptômes cardiovasculaires, 31,6% (6/19) des symptômes ORL ou respiratoires, 25% (6/24) des troubles digestifs, 22,2% (4/18) des douleurs musculo-squelettiques.

Cette notion est également décrite chez l'adulte, avec un pourcentage global de réponse au traitement de 82% pour les douleurs abdominales, 80% pour les céphalées, 75% pour les diarrhées, 58% pour les troubles de concentration et mémoire et 38% pour les flushs(40,81).

C. Effets indésirables

Le profil de tolérance des traitements ciblant l'activation mastocytaire était globalement bon.

1. *Anti-H1*

Des effets indésirables des anti-H1 étaient notés chez 8 patients (28,6%). Il s'agissait de sédation pour 5 patients (17,9%), d'asthénie pour 2 patients (7,1%) et d'hyperexcitabilité, irritabilité, troubles digestifs, cauchemars / insomnies, céphalées, rétention aigue d'urines et prise pondérale pour 1 patient (3,6%). L'arrêt complet des anti-H1 était nécessaire dans 4 cas (14,3%), la réduction des doses dans 3 cas (10,7%) un changement d'anti-H1 dans un cas (3,6%).

Dans la littérature, on retrouve une très bonne tolérance globale des anti-H1 de seconde génération chez l'enfant, notamment sur le plan sédatif puisqu'ils ne traversent pas la barrière-hématoencéphalique(82). Une étude prospective randomisée, en double aveugle, contre placebo chez 510 enfants atopiques âgés de 12 à 24 mois, a confirmé la bonne tolérance de la Levocétirizine, sans différence significative d'effet indésirable entre les 2 groupes d'étude. Les effets indésirables rapportés les plus fréquents étaient infections des voies respiratoires supérieures, symptômes de gastro-entérite aigue ou exacerbations de maladies allergiques(83). L'imputabilité des anti-H1 dans ces effets indésirables est peu probable.

Toutefois, dans une étude Néerlandaise rapportant les principaux effets indésirables des anti-H1 de seconde génération chez 148 enfants, les plus fréquents étaient les éruptions cutanées (22,3%), les céphalées (10,8%) et la somnolence (8,1%)(84).

Les doses d'anti-H1 utilisées dans notre étude allaient de 1 à 4 doses standard par jour. L'innocuité de 4 doses d'anti-H1 par jour a été montrée chez l'adulte dans la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée(85). Chez l'enfant, l'utilisation de doses croissantes d'anti-H1 est de pratique courante mais non validée.

2. *Anti-leucotriènes*

Sous anti-leucotriènes, 3 patients (10,7%) présentaient des effets indésirables : céphalées (2), nausées (1), troubles du sommeil ou cauchemars (1). Le traitement a été interrompu dans 2 cas et poursuivi à doses réduites dans 1 cas.

Dans une étude rétrospective rapportant les effets indésirables du Montelukast chez les enfants et adultes traités pour asthme, les principaux effets secondaires étaient des symptômes dépressifs, l'agressivité et les cauchemars(86).

3. Omalizumab

Sous Omalizumab, 1 patient a présenté des céphalées et 1 patient des réactions d'exacerbations de la maladie au moment de l'injection. Le traitement n'a pas été interrompu dans les 2 cas. Ces effets indésirables sont décrits. Dans une série de 55 patients adultes traités par Omalizumab pour SAMA, 29% avaient présenté des effets secondaires, 9% avaient dû interrompre le traitement : 5,5% d'exacerbation des symptômes aux injections, et 3% avaient présenté des céphalées(79,87).

CONCLUSION

Cette étude a permis de décrire une cohorte d'enfants présentant au moins deux signes cliniques d'activation mastocytaire dont un cutanéomuqueux, sans argument pour une pathologie associée pouvant expliquer les symptômes (mastocytose, autre), pris en charge entre mars 2009 et février 2019 au CHU de Grenoble.

Durant cette période, 28 enfants présentaient ce tableau: 64% étaient des filles, l'âge médian de début des symptômes était de 5 ans [0,3-16], tandis que l'âge médian au diagnostic était de 11 ans [1-17]. Les antécédents familiaux de pathologie mastocytaire étaient fréquents : SAMA 25%, UCS 60,7%, mastocytose cutanée 3,6%. Un antécédent personnel d'atopie était noté dans 46,4% des cas, d'auto-immunité dans 7,1% des cas, d'hyperélasticité dans 35,7% des cas, de POTS dans 25% des cas.

Les signes cliniques les plus fréquents étaient : urticaire (100%), douleurs abdominales (82%), angioœdèmes récidivants (71,4%), arthralgies (53,6%), diarrhées (50%), nausées/vomissements (50%), céphalées (50%), asthénie chronique (46,4%), stridor ou laryngite récidivante (42,9%), malaise (39,3%), reflux gastro oesophagien (39,3%), myalgies (32,1%), troubles attentionnels, de la concentration ou de la mémoire (32,1%), troubles du sommeil (28,6%), dysménorrhées (28,6%), wheezing ou asthme (25%), congestion ou prurit nasal (25%), irritabilité ou trouble du comportement (21,4%). Le nombre médian de signes clinique était 10 [2-16] et celui d'appareil touchés (extra-cutanés) de 4 [1-7]. Le tableau, toujours polymorphe, semblait dominé par les troubles digestifs avant 6 ans, les troubles cognitifs entre 6 et 12 ans et les troubles musculo-squelettiques après 12 ans. Une prise en charge spécifique des douleurs chroniques était nécessaire chez 28,6% des enfants. Le taux de tryptase basale médian était de 3,33ng/mL [1,68-11,1] (données manquantes=12). Aucun dosage n'était réalisé en poussée.

Le retentissement sur la qualité de vie était majeur : 25% des enfants étaient déscolarisés, 35,7% suivaient un régime d'éviction alimentaire injustifié, 14,3% présentaient un syndrome anxio-dépressif réactionnel.

Le traitement reposait sur les anti-histaminiques de type 1 (100%), seuls (28,6%) ou en association avec des anti-histaminiques de type 2 (53,6%), et/ou un anti-leucotriène (46,4%), et/ou l'acide tranexamique (21,4%), et/ou le cromoglycate de sodium (17,9%), et/ou l'omalizumab (14,3%).

Une réponse thérapeutique au moins partielle était observée dans tous les cas : réponse complète maintenue à l'arrêt du traitement (10,7%), maintenue sous traitement (14,3%), réponse partielle ou complète selon les symptômes (46,4%), partielle pour tous les symptômes (17,9%), (données manquantes 3 patients (10,7%).

Les SAMA décrits dans cette cohorte correspondent le plus probablement à des SAMA idiopathiques, mais en l'absence d'analyse des mastocytes médullaire avec recherche de clonalité (mutation C-KIT), notre étude ne permet pas d'exclure des SAMA clonaux ni des mastocytoses systémiques indolentes.

Comme chez l'adulte, la fréquence de l'hyperélasticité et du POTS associés au SAMA dans notre cohorte souligne le rôle essentiel du mastocyte dans la régulation du tissu conjonctif.

La définition du SAMA chez l'adulte repose sur la démonstration d'une activation mastocytaire biologique concomitante des signes cliniques. Dans notre étude, en l'absence de critère biologique d'activation mastocytaire validé chez l'enfant, le diagnostic de SAMA a été retenu uniquement sur la réponse au traitement. L'exploration et la validation de critères biologiques d'activation mastocytaire chez l'enfant seraient essentielles pour conforter la compréhension de ce tableau.

Une des limites principales de l'étude était l'absence d'outil d'évaluation standardisée de l'activité des symptômes, du retentissement sur la qualité de vie et de l'efficacité des traitements. Ces outils restent à développer et valider, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

La meilleure connaissance du SAMA pédiatrique et de ses particularités doit permettre aux pédiatres, dermatologues, allergologues et autres spécialistes de diagnostiquer précocement cette entité et de la prendre en charge de manière adaptée pour limiter au maximum l'errance diagnostique et le retentissement sur la qualité de vie. Elle permettra également de mieux comprendre la physiopathologie de l'ensemble des pathologies mastocytaires.

Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective avec évaluation standardisée des symptômes, du retentissement sur la qualité de vie, de la réponse au traitement et exploration des marqueurs biologiques d'activation mastocytaire.

CONCLUSION :

Cette étude a permis de décrire une cohorte d'enfants présentant au moins deux signes cliniques d'activation mastocytaire dont un cutanéomuqueux, sans argument pour une pathologie associée pouvant expliquer les symptômes (mastocytose, autre), pris en charge entre mars 2009 et février 2019 au CHU de Grenoble.

Durant cette période, 28 enfants présentaient ce tableau: 64% étaient des filles, l'âge médian de début des symptômes était de 5 ans [0,3-16], tandis que l'âge médian au diagnostic était de 11 ans [1-17]. Les antécédents familiaux de pathologie mastocytaire étaient fréquents : SAMA 25%, UCS 60,7%, mastocytose cutanée 3,6%. Un antécédent personnel d'atopie était noté dans 46,4% des cas, d'auto-immunité dans 7,1% des cas, d'hyperelasticité dans 35,7% des cas, de POTS dans 25% des cas.

Les signes cliniques les plus fréquents étaient : urticaire (100%), douleurs abdominales (82,1%), angioœdème récidivant (71,4%), arthralgies (53,6%), diarrhées (50%), nausées/vomissements (50%), céphalées (50%), asthénie chronique (46,4%), stridor ou laryngite récidivante (42,9%), malaise ou hypotension (39,3%), reflux gastro oesophagien (39,3%), myalgies (32,1%), troubles attentionnels, de la concentration ou de la mémoire (32,1%), troubles du sommeil (28,6%), dysménorrhées (28,6%), wheezing ou asthme (25%), congestion ou prurit nasal (25%), irritabilité ou trouble du comportement (21,4%). Le nombre médian d'appareils touchés était de 4 [1-7], le nombre médian de signes extra-cutanés de 8 [1-16]. Le tableau, toujours polymorphe, semblait dominé par les troubles digestifs avant 6 ans, les troubles cognitifs avant 12 ans et les troubles musculo-squelettiques après 12 ans. Une prise en charge spécifique des douleurs chroniques était nécessaire chez 28,6% des enfants. Le taux de tryptase basale médian était de 3,33ng/mL [1,68-11,1] (données manquantes = 12). Aucun dosage n'était réalisé en poussée.

Le retentissement sur la qualité de vie était majeur : 25% des enfants étaient déscolarisés, 35,7% suivaient un régime d'éviction alimentaire injustifié, 14,3% présentaient un syndrome anxio-dépressif réactionnel.

Le traitement reposait sur les anti-histaminiques de type 1 (100%), seuls (28,6%) ou en association avec des anti-histaminiques de type 2 (53,6%), et/ou un antileucotriène (46,4%), et/ou l'acide tranexamique (21,4%), et/ou le cromoglycate de sodium (17,9%), et/ou l'omalizumab (14,3%). Une réponse thérapeutique au moins partielle était observée dans tous les cas : réponse complète maintenue à l'arrêt du traitement (10,7%), maintenue sous traitement (14,3%), réponse partielle ou complète selon les symptômes (46,4%), partielle pour tous les symptômes (17,9%). (données manquantes = 3 patients (10,7%)).

Les SAMA décrits dans cette cohorte correspondent le plus probablement à des SAMA idiopathiques, mais en absence de recherche systématique de clonalité (mutation C-KIT sur cellules médullaires), notre étude ne permet pas d'exclure des mastocytoses systémiques indolentes.

Comme chez l'adulte, la fréquence de l'hyperélasticité et du POTS associés au SAMA dans notre cohorte souligne le rôle essentiel du mastocyte dans la régulation du tissu conjonctif.

La définition du SAMA chez l'adulte repose sur la démonstration d'une activation mastocytaire biologique concomitante des signes cliniques. Dans notre étude, en l'absence de critère biologique d'activation mastocytaire validé chez l'enfant, le diagnostic de SAMA a été retenu uniquement sur la réponse au traitement. L'exploration et la validation de critères biologiques d'activation mastocytaire chez l'enfant seraient essentielles pour conforter la compréhension de ce tableau.

Une des limites principales de l'étude était l'absence d'outil d'évaluation standardisée de l'activité des symptômes, du retentissement sur la qualité de vie et de l'efficacité des traitements. Ces outils restent à développer et valider, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Enfin, dans la mesure où le CHU de Grenoble est centre de référence national pour la prise en charge de l'angioedème notamment bradikinique héréditaire, un biais de recrutement pourrait expliquer la fréquence élevée de l'angioedème, ainsi que des antécédents familiaux de pathologie mastocytaire dans notre cohorte.

La meilleure connaissance du SAMA pédiatrique et de ses particularités doit permettre aux pédiatres, dermatologues, allergologues et autres spécialistes de diagnostiquer précocement cette entité et de la prendre en charge de manière adaptée pour limiter au maximum le retentissement sur la qualité de vie. Elle permettra également de mieux comprendre la physiopathologie des pathologies mastocytaires.

Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective avec évaluation des critères biologiques d'activation mastocytaire, mais surtout évaluation standardisée des symptômes, du retentissement sur la qualité de vie de la réponse au traitement

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

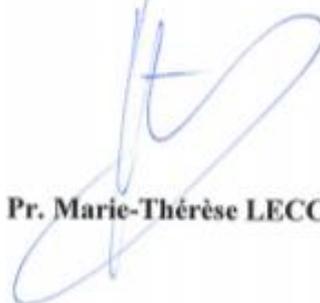
Grenoble, le : 20/09/2019

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND
Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Marie-Thérèse LECCIA

REFERENCES

1. Cardamone C, Parente R, Feo GD, Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. *Immunol Lett.* 2016;178:10-4.
2. Rivera J, Gilfillan AM. Molecular regulation of mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2006;117(6):1214-25; quiz 1226.
3. Bérard F, Saint-Mezard P, Cousin F, Mecheri S, Nicolas J-F. [Immunological and non immunological mechanisms in urticaria]. *Ann Dermatol Venereol.* mai 2003;130 Spec No 1:1S10-15.
4. da Silva EZM, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* oct 2014;62(10):698-738.
5. Nosbaum A, Augéy F, Nicolas J-F, Bérard F. [Pathophysiology of urticaria]. *Ann Dermatol Venereol.* nov 2014;141 Suppl 3:S559-564.
6. Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy.* avr 2013;68(4):417-24.
7. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. 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(3):215-25.
8. Molderings GJ, Homann J, Brettner S, Raithel M, Frieling T. [Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. juill 2014;139(30):1523-34; quiz 1535-8.
9. Weiler CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bonadonna P, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast Cell Activation Syndrome (MCAS) Diagnosis and Management. *J Allergy Clin Immunol.* août 2019;S0091674919311169.
10. Afrin LB, Self S, Menk J, Lazarchick J. Characterization of Mast Cell Activation Syndrome. *Am J Med Sci.* mars 2017;353(3):207-15.
11. Hogan AD, Schwartz LB. Markers of mast cell degranulation. *Methods San Diego Calif.* sept 1997;13(1):43-52.
12. Petra AI, Panagiotidou S, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Spectrum of mast cell activation disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* juin 2014;10(6):729-39.
13. Frieri M. Mast Cell Activation Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* juin 2018;54(3):353-65.
14. Cardet J-C, Castells MC, Hamilton MJ. Immunology and clinical manifestations of non-clonal mast cell activation syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* févr 2013;13(1):10-8.
15. Haenisch B, Nöthen MM, Molderings GJ. Systemic mast cell activation disease: the role of molecular genetic alterations in pathogenesis, heritability and diagnostics. *Immunology.* nov 2012;137(3):197-205.
16. Frieri M, Quershi M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 1 déc 2013;26(4):175-80.

17. Frieri M, Patel R, Celestin J. Mast cell activation syndrome: a review. *Curr Allergy Asthma Rep.* févr 2013;13(1):27-32.
18. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: An observational study. *Allergy.* 21 mars 2019;all.13752.
19. Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, Melchior C, Mohamed O, Ekbote A, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: A perioperative perspective. *Allergy.* déc 2017;72(12):2031-4.
20. Nassiri M, Eckermann O, Babina M, Edenharter G, Worm M. Serum levels of 9 α ,11 β -PGF 2 and cysteinyl leukotrienes are useful biomarkers of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2016;137(1):312-314.e7.
21. De Schryver S, Halbrich M, Clarke A, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfar R, et al. Tryptase levels in children presenting with anaphylaxis: Temporal trends and associated factors. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2016;137(4):1138-42.
22. Metcalfe DD. The Treatment of Mastocytosis: An Overview. *J Invest Dermatol.* mars 1991;96(3):S55-9.
23. Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* juin 2000;14(3):625-40.
24. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* avr 2019;7(4):1125-1133.e1.
25. Lange M, Zawadzka A, Schrörs S, Słomka J, Ługowska-Umer H, Nedoszytko B, et al. The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: a single-center experience. *Adv Dermatol Allergol.* 2017;4:306-12.
26. Hamilton MJ. Nonclonal Mast Cell Activation Syndrome: A Growing Body of Evidence. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(3):469-81.
27. Barete S. Les mastocytoses. *Ann Dermatol Vénéréologie.* nov 2014;141(11):698-714.
28. Klaiber N, Kumar S, Irani A-M. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* nov 2017;17(11):80.
29. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr.* déc 2019;45(1):101.
30. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2012;129(5):1307-13.
31. Müller U, Helbling A, Hunziker T, Wüthrich B, Pécoud A, Gilardi S, et al. Mastocytosis and atopy: a study of 33 patients with urticaria pigmentosa. *Allergy.* nov 1990;45(8):597-603.
32. Kiszewski A, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Gutierrez-Castrellon P, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mai 2004;18(3):285-90.

33. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peufeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* mars 2015;172(3):642-51.
34. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report1: Unmet clinical needs in chronic urticaria. *Allergy.* mars 2011;66(3):317-30.
35. Molderings G, Kolck U, Scheurlen C, Brüß M, Frieling T, Raithel M, et al. Die systemische Mastzellerkrankung mit gastrointestinal betonter Symptomatik - eine Checkliste als Diagnoseinstrument. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* sept 2006;131(38):2095-100.
36. Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M, Fimmers R, Nöthen MM. Familial Occurrence of Systemic Mast Cell Activation Disease. Wallace GR, éditeur. *PLoS ONE.* 30 sept 2013;8(9):e76241.
37. Broesby-Olsen S, Carter M, Kjaer HF, Mortz CG, Møller MB, Kristensen TK, et al. Pediatric Expression of Mast Cell Activation Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(3):365-77.
38. Tefferi A, Levine RL, Lim K-H, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, et al. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFR α correlates. *Leukemia.* mai 2009;23(5):900-4.
39. Lange M, Niedozytko M, Renke J, Gleń J, Niedozytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases: Clinical aspects of paediatric mastocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* janv 2013;27(1):97-102.
40. Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, Castells MC, Greenberger NJ. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2011;128(1):147-152.e2.
41. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients: Anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Allergy.* 4 janv 2008;63(2):226-32.
42. Matito A, Carter M. Cutaneous and Systemic Mastocytosis in Children: A Risk Factor for Anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep.* mai 2015;15(5):22.
43. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy.* juin 2012;67(6):813-21.
44. Barnes M, Van L, DeLong L, Lawley LP. Severity of Cutaneous Findings Predict the Presence of Systemic Symptoms in Pediatric Maculopapular Cutaneous Mastocytosis. *Pediatr Dermatol.* mai 2014;31(3):271-5.
45. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy.* 28 août 2007;0(0):070831211107005-???

46. Russell N, Jennings S, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, et al. The Mastocytosis Society Survey on Mast Cell Disorders: Part 2—Patient Clinical Experiences and Beyond. *J Allergy Clin Immunol Pract.* avr 2019;7(4):1157-1165.e6.
47. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* mars 2004;126(3):693-702.
48. Levy D. Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. *Curr Pain Headache Rep.* juin 2009;13(3):237-40.
49. Afrin LB, Pöhlau D, Raithel M, Haenisch B, Dumoulin FL, Homann J, et al. Mast cell activation disease: An underappreciated cause of neurologic and psychiatric symptoms and diseases. *Brain Behav Immun.* nov 2015;50:314-21.
50. Kempuraj D, Mentor S, Thangavel R, Ahmed ME, Selvakumar GP, Raikwar SP, et al. Mast Cells in Stress, Pain, Blood-Brain Barrier, Neuroinflammation and Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci.* 19 févr 2019;13:54.
51. Wirz S, Molderings GJ. A Practical Guide for Treatment of Pain in Patients with Systemic Mast Cell Activation Disease. *Pain Physician.* 2017;20(6):E849-61.
52. Rogers MP, Bloomingdale K, Murawski BJ, Soter NA, Reich P, Austen KF. Mixed organic brain syndrome as a manifestation of systemic mastocytosis. *Psychosom Med.* août 1986;48(6):437-47.
53. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C, et al. Case-Control Cohort Study of Patients' Perceptions of Disability in Mastocytosis. *Soyer HP, éditeur. PLoS ONE.* 28 mai 2008;3(5):e2266.
54. Georjin-Lavialle S, Gaillard R, Moura D, Hermine O. Mastocytosis in adulthood and neuropsychiatric disorders. *Transl Res.* août 2016;174:77-85.e1.
55. Theoharides TC. Autism Spectrum Disorders and Mastocytosis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* oct 2009;22(4):859-65.
56. Dere E, Zlomuzica A, De Souza Silva MA, Ruocco LA, Sadile AG, Huston JP. Neuronal histamine and the interplay of memory, reinforcement and emotions. *Behav Brain Res.* déc 2010;215(2):209-20.
57. Petra AI, Panagiotidou S, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Spectrum of mast cell activation disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* juin 2014;10(6):729-39.
58. Ibrahim Z, Bongrand P, Carayon P, Vitte J. Détermination du taux sérique de tryptase dans une population pédiatrique. *Rev Fr Allergol.* nov 2009;49(7):524-7.
59. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D, et al. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2015;136(6):1673-1679.e3.
60. Heide R, Hup MAM, Mulder PGH, Oranje AP. Clinical Scoring of Cutaneous Mastocytosis. *Acta Derm Venereol.* 1 sept 2001;81(4):273-6.
61. Grossin D, Daens S. Le Syndrome d'Ehlers-Danlos et le Syndrome d'Activation Mastocytaire : le SAMED ?

62. Daens S, Grossin D, Hermanns-Lê T, Peeters D, Manicourt D. [Severe Mast Cell Activation Syndrome in a 15-year-old patient with an hypermobile Ehlers-Danlos syndrome]. *Rev Med Liege*. févr 2018;73(2):61-4.
63. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. mars 2017;175(1):48-69.
64. Hamonet C. Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) type III (hypermobile): validation d'une échelle clinique somatosensorielle (ECSS-62), à propos de 626 cas. 28 févr 2017;405-15.
65. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. mars 2017;175(1):8-26.
66. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 28 avr 1998;77(1):31-7.
67. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. avr 2011;21(2):69-72.
68. Bonamichi-Santos R, Yoshimi-Kanamori K, Giavina-Bianchi P, Aun MV. Association of Postural Tachycardia Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome with Mast Cell Activation Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. août 2018;38(3):497-504.
69. Wallman D, Weinberg J, Hohler AD. Ehlers–Danlos Syndrome and Postural Tachycardia Syndrome: A relationship study. *J Neurol Sci*. mai 2014;340(1-2):99-102.
70. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):226-36.
71. Cheung I, Vadas P. A New Disease Cluster: Mast Cell Activation Syndrome, Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome, and Ehlers-Danlos Syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2015;135(2):AB65.
72. Lyons JJ. Hereditary Alpha Trypsinemia. *Immunol Allergy Clin North Am*. août 2018;38(3):483-95.
73. Doherty TA, White AA. Postural orthostatic tachycardia syndrome and the potential role of mast cell activation. *Auton Neurosci*. déc 2018;215:83-8.
74. Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, Homann J, Menzen M, Dumoulin FL, et al. Pharmacological treatment options for mast cell activation disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. juill 2016;389(7):671-94.
75. Siebenhaar F, Förtsch A, Krause K, Weller K, Metz M, Magerl M, et al. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. juill 2013;68(7):949-52.
76. de Silva N, Damayanthi H, Rajapakse A, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):24.

77. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and Tranexamic Acid Therapy May Be Effective in Treatment-Resistant Chronic Urticaria with Elevated D-Dimer: A Pilot Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(4):384-9.
78. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med.* 7 mars 2013;368(10):924-35.
79. Molderings GJ, Raithel M, Kratz F, Azemar M, Haenisch B, Harzer S, et al. Omalizumab Treatment of Systemic Mast Cell Activation Disease: Experiences from Four Cases. *Intern Med.* 2011;50(6):611-5.
80. Hinojosa T, Lewis DJ, Vangipuram R, Safeer L, Mui UN, Haley C, et al. The efficacy of omalizumab in Cutaneous Mastocytosis: A case series. *Dermatol Ther.* mai 2019;32(3):e12848.
81. 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.* mai 2013;35(5):548-62.
82. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, Dávila I, et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17 Suppl 2:28-40.
83. Simons FER, on Behalf of the Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group*. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* sept 2007;18(6):535-42.
84. de Vries TW, van Hunsel F. Adverse drug reactions of systemic antihistamines in children in the Netherlands: Table 1. *Arch Dis Child.* oct 2016;101(10):968-70.
85. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2010;125(3):676-82.
86. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* oct 2017;5(5):e00341.
87. Lemal R, Fouquet G, Terriou L, Vaes M, Livideanu CB, Frenzel L, et al. Omalizumab Therapy for Mast Cell-Mediator Symptoms in Patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract.* avr 2019;S2213219819303228.

ANNEXES

Annexe 1. Critères diagnostiques de Mastocytose systémique

d'après Barete, Lange et al., Valent et al. (7,28,89)

Critère majeur
Infiltrats denses et multifocaux de mastocytes au niveau de la moelle osseuse ou d'autres organes extracutanés (>15 mastocytes/agrégats, confirmés par immunohistochimie et par colorations spécifiques)
Critères mineurs
1. Présence de mastocytes atypiques de forme allongés dans la moelle (>25%) 2. Coexpression du CD2 et/ou du CD25 par les mastocytes médullaires, sanguins ou d'autres organes extracutanés 3. Mutation du C-KIT sur le codon 816 dans la moelle osseuse, le sang ou d'autres organes extracutanés 4. Tryptase sérique > 20µg/L

Le diagnostic est établi en présence d'un critère majeur et un critère mineur ou de trois critères mineurs.

Annexe 2. Symptômes associés à la mastocytose selon le score AFIRMM, et méthode de calcul du score

d'après Hermine et al.(53)

Previously identified symptoms^a	Symptoms not previously reported
Fatigue (asthenia)	Food and drug allergy/intolerance
Anaphylaxis	Muscle/joint pain and cramps
Sweating	Aerophagia/eructation
Flushing	Reduced sexual relations
Pruritus	Ocular discomfort
Erythematous crises	Tinnitus
Epigastric pain	Pseudo-occlusive syndrome
Diarrhea	Infections (bronchitis, rhinitis, and conjunctivitis)
Dyspnea/bronchoreactivity	Olfactive intolerance
Nausea/vomiting	Reduced mobility
Bone pain	Hemorrhoidal inflammation
Headache	Cough
Memory loss	Ear/nose/throat inflammation
Difficulty with social interactions	General pain
Reduced performance status	
Depression	

Chaque handicap reçoit une note comprise entre 0 et 4 (0, aucun; 1, léger; 2, modéré; 3, sévère; 4, intolérable).

Puis chaque catégorie d'invalidité reçoit une pondération de 1 à 5 afin de refléter l'impact de la sévérité du symptôme sur la qualité de vie.

Le score AFIRMM a ensuite été calculé comme suit:

$$\text{AFIRMM Score} = \sum_{n=1}^{38} \text{Grade}_n \times \text{Weight}_n,$$

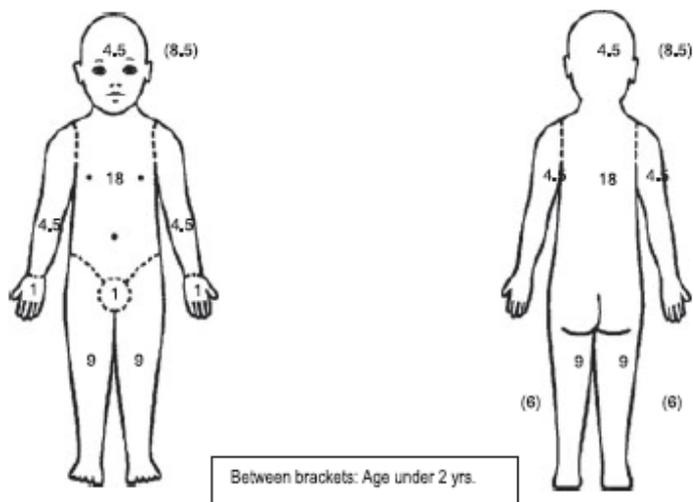
où n est le numéro du symptôme, Grade est la gravité auto-évaluée du symptôme (0–4), et Weight est la pondération.

Le score AFIRMM peut aller d'un minimum de 0 (aucun handicap) jusqu'à un maximum de 760 (invalidité la plus sévère).

Annexe 3. Score SCORMA

d'après Heide et al. (60)

SCORMA INDEX			
Institution	:	Name of patient	:
Physician	:	Date of birth	:
Date of visit	:	Patient number	:



A: Extent please indicate the area involved []

B: Intensity average representative area []

Criteria	Intensity	Intensity items
1. Pigmentation / erythema	[]	0 = absent
2. Vesiculation	[]	1 = mild
3. Elevation	[]	2 = moderate
4. Positive Darier's sign	[]	3 = severe

C: Subjective Symptoms []

	Visual Analog Scale (by parents if child < 5 years)	
1. Provoking Factor(s)	0 -----	10
2. Flushing	0 -----	10
3. Diarrhea	0 -----	10
4. Pruritus	0 -----	10
5. Localized Bone Pain	0 -----	10

Scorma index: A/5 + 5B + 2C/5 []

