

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n

### **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 23 mai 2013  
par **JULIE FLEURY**

Mastocytose et intolérance alimentaire  
(37 patients)

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Gérard Guillet

**Membres** : Madame le Professeur Christine Sylvain  
Madame le Professeur Françoise Debiais  
Madame le Docteur Ewa Wierrzibicka-Hainault

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Ewa Wierrzibicka-Hainault

## INTRODUCTION

La prise en charge de la mastocytose est complexe et repose dans un premier temps sur une éducation thérapeutique, socle indispensable au traitement des patients atteints de pathologie chronique. La première étape de cette éducation repose sur une sensibilisation des patients aux différents facteurs pouvant déclencher les crises mastocytaires et les précautions à prendre afin d'optimiser au mieux leur qualité de vie par rapport à leur maladie.

Lors du diagnostic de mastocytose, des mesures diététiques sont systématiquement exposées au patient. Elles portent sur l'éviction raisonnable d'aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs considérés comme pouvant aggraver ou déclencher les symptômes, qu'ils soient digestifs, cutanés, généraux, de la mastocytose. Le praticien n'a pas à sa disposition d'éléments objectifs, cliniques ou biologiques, pour orienter ses conseils. Il sait par contre que les intolérances alimentaires sont plus fréquentes et sont souvent handicapantes pour ces patients et que les aliments riches en histamine et histamino-libérateurs sont connus comme favorisant les manifestations paroxystiques de la maladie. L'étude menée par l'Association Française pour les Initiatives de recherche sur le Mastocyte et la Mastocytose (AFIRMM) en 2008 sur 363 patients rapporte que pour 61% des patients, les intolérances/allergies alimentaires sont un facteur de handicap. Il faut signaler que ce handicap arrive quatrième en terme de fréquence après le retentissement psychologique, l'asthénie et le prurit.

L'absence d'élément objectif pouvant orienter les consignes diététiques données aboutit à un message souvent peu clair et mal compris par les patients qui ne savent pas trop comment se comporter par rapport à leur alimentation. Il arrive parfois qu'un patient qui ne rapportait aucune intolérance alimentaire et à qui l'on vient de diagnostiquer une mastocytose se mette à suivre un régime contraignant qu'il ne comprend pas bien et qui interfère avec son quotidien de façon significative sans pour autant qu'il puisse en tirer un bénéfice.

Nous avons donc voulu savoir s'il existait, parmi une population de patient atteint de mastocytose suivie dans un service de dermatologie, un profil de patient intolérant alimentaire. En nous intéressant plus particulièrement à la tolérance des aliments histamino-libérateurs et riche en histamine, nous avons voulu savoir s'il existait une réelle intolérance et si oui, nous avons cherché à déterminer le profil des patients rapportant des manifestations en lien avec la prise de tels aliments.

Ce travail s'articule autour de trois parties: le rappel des connaissances sur la mastocytose, le concept d'intolérance alimentaire et l'intolérance alimentaire chez les patients

atteints de mastocytose. Nous présenterons ensuite notre étude et ses résultats. L'analyse des résultats devrait nous aider à définir des facteurs prédictifs d'intolérance alimentaire, plus particulièrement aux aliments riches en histamine et histamino-libérateurs, nous permettant ainsi d'orienter notre éducation thérapeutique initiale.

# **PARTIE 1:**

## **MASTOCYTOSE: ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES**

### **Définition:**

La mastocytose est caractérisée par l'accumulation de mastocytes dans un ou plusieurs organes. Elles constituent un groupe hétérogène d'atteintes dont l'organe cible le plus souvent concerné est la peau.

Les manifestations cliniques sont dues, d'une part à l'infiltration par les mastocytes de différents organes, d'autre part à la libération des médiateurs mastocytaires favorisés par de multiples facteurs, notamment alimentaires.

L'objectif de ce travail est l'étude des différents facteurs alimentaires pouvant influencer les symptômes de la maladie.

## Historique et épidémiologie:

La mastocytose a été décrite pour la première fois par Nettleship et Tay en 1869 sous la forme d'une dermatose maculo-papuleuse pigmentée devenant pseudo-urticarienne à la friction (1). Si la forme dermatologique typique a été décrite, le terme consacré d'*urticaria pigmentosa* n'a été introduit par Sangster qu'en 1878. Le mastocyte quant à lui a été décrit par von Recklinghausen, puis par Ehrlich, comme une cellule du tissu conjonctif contenant un fort contingent de granulations métachromatiques. Unna, en 1887, décrit l'histopathologie de l'*urticaria pigmentosa*, et reconnaît que les lésions cutanées sont dues à l'infiltration par les mastocytes (2). La première observation autopsique d'une infiltration polyviscérale par des mastocytes est rapportée en 1949 par Ellis (3). Le lien entre l'infiltration mastocytaire et le taux de tryptase sanguin est fait en 1987 par Schwartz (4). Plus récemment, la démonstration d'une mutation activatrice du proto-oncogène c-kit a apporté une compréhension nouvelle du mécanisme d'accumulation des mastocytes (5).

Les mastocytoses sont rares et qualifiées de maladies orphelines en raison d'une incidence de 2/300 000 patients/an, d'apparition le plus souvent sporadique, rarement familiale. Elles sont principalement observées dans les populations caucasiennes avec un sex ratio égal à 1 (6). L'âge moyen de début est de 32 ans. Selon l'AFIRMM, 400 nouveaux cas sont diagnostiqués en France chaque année.

La prévalence de la mastocytose dans la population générale n'est pas connue de façon précise. La prévalence mondiale a été estimée entre 200 000 et 300 000 patients (7).

Il faut distinguer deux formes de mastocytose: celle de l'enfant et celle de l'adulte.

Les mastocytoses concernent surtout les enfants dans près de 2/3 des cas, sous une forme cutanée pure le plus souvent. La régression spontanée de la maladie est présente chez près de 50% d'entre eux à la puberté.

Les adultes atteints d'une urticaire pigmentaire ont une atteinte systémique dans 10 à 30% des cas avec une évolution habituellement chronique de la maladie. Les formes agressives sont rares (moins de 10%) (6).

## **I. ASPECTS FONDAMENTAUX:**

### **1. Le mastocyte:**

Les mastocytes matures sont des cellules habituellement non circulantes principalement localisées dans les tissus conjonctifs autour des vaisseaux et des nerfs. Le mastocyte a initialement été caractérisé par ses granulations métachromiques et ses récepteurs de haute affinité pour les IgE (8). Il s'agit donc d'une cellule effectrice de l'hypersensibilité immédiate. D'autres fonctions ont par la suite été mises en évidence.

Les mastocytes sont issus de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse. Les progéniteurs mastocytaires de phénotype CD34+, c-kit+, CD13+ migrent et colonisent certains tissus sous l'influence des cytokines (IL-6, IL-10, SCF, IL-9, TGF bêta) où ils terminent leur différenciation en mastocytes matures (6). Ce processus, appelé mastopoïèse, est lent et peut prendre 2 à 3 mois. Selon le microenvironnement tissulaire, les mastocytes exprimeront essentiellement la tryptase (Mct ou mastocytes « muqueux » au niveau du tube digestif et des bronches) ou la tryptase et la chymase (Mctc ou mastocytes « séreux » au niveau de la peau, des ganglions et de la sous muqueuse digestive). Au niveau de la peau, ils sont principalement situés dans le derme autour des vaisseaux, des nerfs et des follicules pileux.

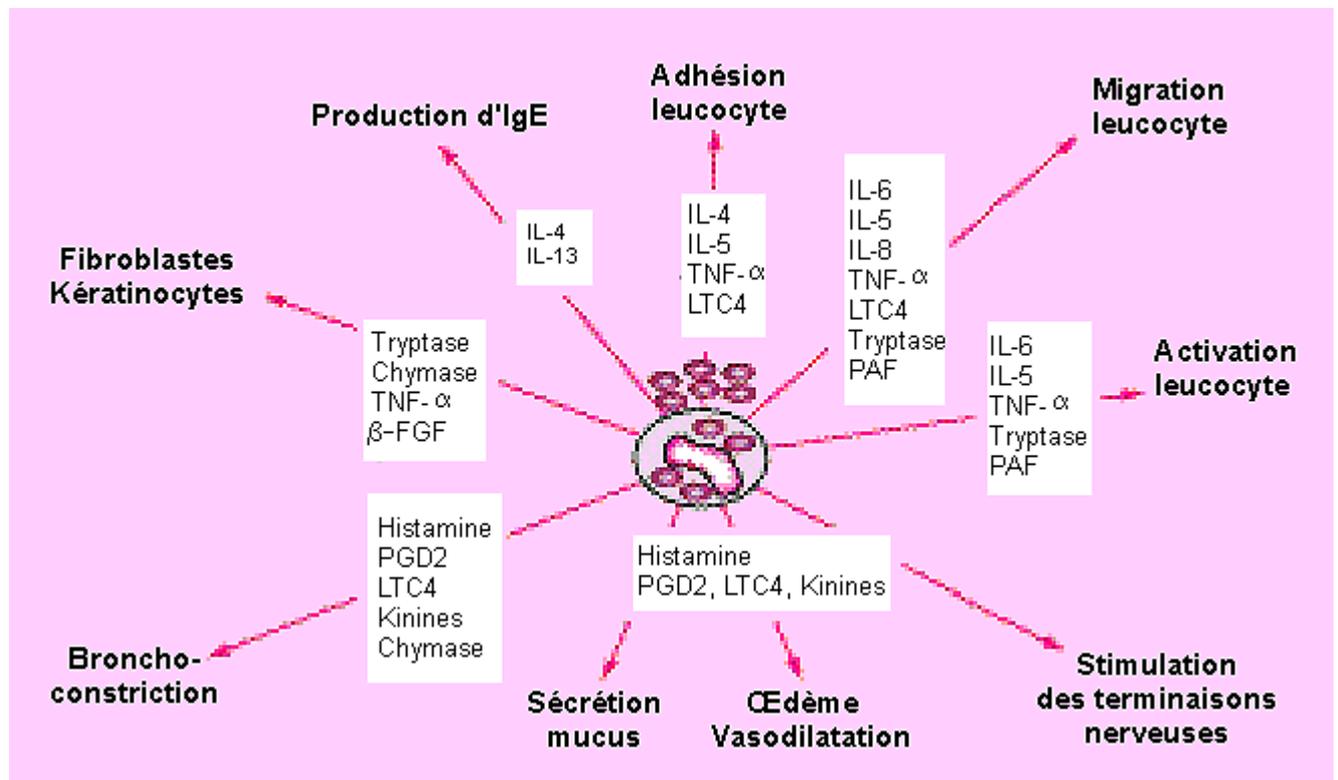
Ainsi, les mastocytes se distinguent des autres cellules hématopoïétiques, et notamment des polynucléaires basophiles dont la maturation est entièrement intramédullaire, par leur différenciation tissulaire, étape après laquelle ils deviennent morphologiquement identifiables (8).

C'est une cellule mononucléée de 8 à 20 µm de diamètre de forme variable (ronde, ovale, polygonale ou fusiforme). Le noyau est rond central ou légèrement excentré avec un cytoplasme basophile riche en granulations denses de teinte violet foncé après coloration par le May-Grünwald Giemsa. Après stimulation, ces granulations sont vides et apparaissent comme des lacunes non colorées (8).

On distingue les médiateurs préformés ou stockés (histamine, protéoglycanes, protéases neutres) et les médiateurs qui requièrent une synthèse de novo (médiateurs lipidiques dérivant du métabolisme de l'acide arachidonique dont le principal est la prostaglandine D2 ou PGD2). Les mastocytes vont également produire des cytokines (TNF- $\alpha$ , IL4, IL5, IL6, IL13, IL16, GM-CSF, PDGF) et des chimiokines (IL8, MCP-1, MIP1a). Les médiateurs vont avoir

des actions différentes (figure 1) et leur libération est directement responsable de certaines manifestations cliniques rencontrées au cours de la mastocytose.

**Figure 1.** Effets biologiques des médiateurs mastocytaires sur différentes cellules et sur les tissus. D'après Boissan M, Arock. Mastocytes et mastocytoses. Hématologie 1999, 5; 348-60 (8).



## 2. Le proto-oncogène c-kit:

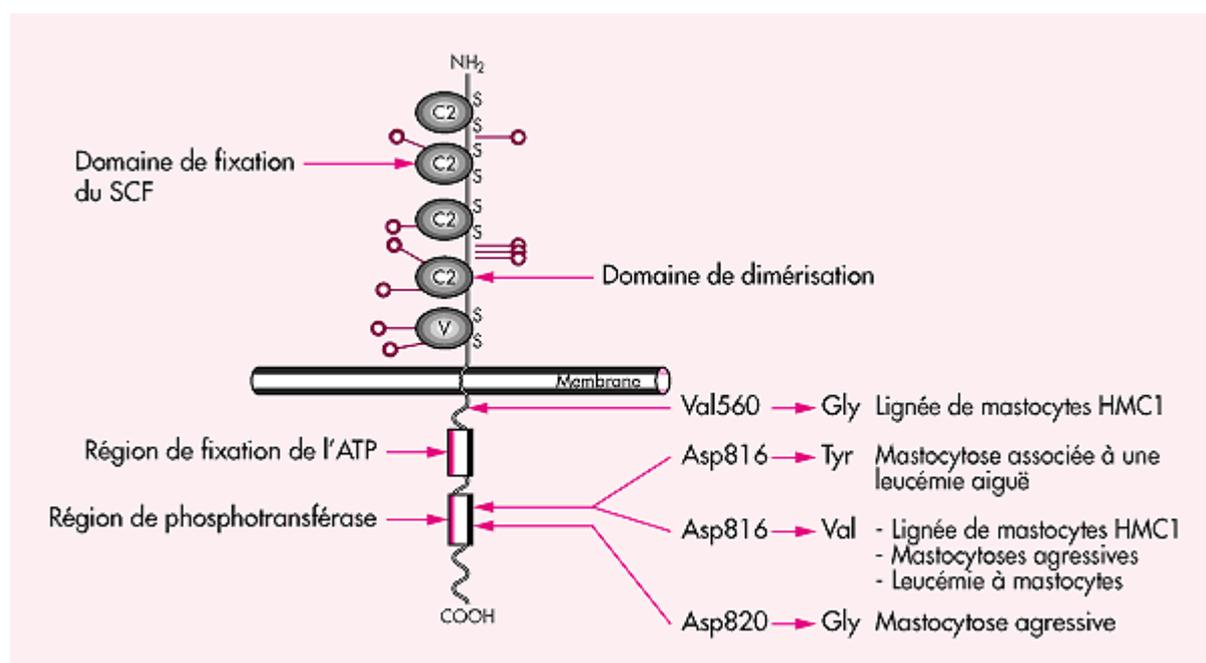
Le c-kit, ou CD117 est un récepteur trans-membranaire à activité tyrosine kinase de 145 Kda dérivé du proto-oncogène c-kit situé sur le chromosome 4q12. Il est également exprimé par les mélanocytes, les cellules germinales, les cellules hématopoïétiques et les cellules de Cajal. Les mastocytes sont les seuls à exprimer le c-kit tout le long de leur maturation.

Le récepteur c-kit est composé de 3 domaines: 1 domaine transmembranaire, 1 domaine intracytoplasmique ayant une activité phospho transférase aboutissant à l'activation de la voie Ras/Map kinase et de nombreuses protéines (Ras, Raf, MapK), 1 domaine extra-cellulaire impliqué dans la liaison au stem cell factor (SCF) et la dimérisation du récepteur (9).

Le SCF est une cytokine jouant un rôle clé dans la maturation et la différenciation terminale des mastocytes. Les effets du SCF sur les mastocytes et leurs progéniteurs sont liés à la liaison du SCF à son récepteur cellulaire spécifique, le c-kit (10). D'autres cellules, comme les hépatocytes, les kératinocytes, les cellules stromales médullaires, les cellules stromales thymiques, les cellules endothéliales ou encore les cellules de Langerhans synthétisent du SCF (10).

L'activation du récepteur c-kit provoque la dimérisation et la phosphorylation du récepteur aboutissant à l'activation de différentes voies de signalisation telles les voies Ras/Map kinase, Src kinase, STATs et PI3kinase/AKT, à l'origine des signaux de prolifération, de survie ou d'activation du mastocyte. La mutation activatrice du c-kit aboutit in vitro à une prolifération mastocytaire.(11,12) (figure 2).

**Figure 2.** Structure simplifiée du récepteur du SCF (c-Kit) et principales anomalies de structure du c-Kit impliquées dans la prolifération des mastocytes humains. D'après Boissan M, Arock. Mastocytes et mastocytoses. Hématologie 1999, 5; 348-60.(8).



La dimérisation du c-kit normal est un événement clé, indispensable à la transmission du signal intracellulaire. Il faut donc savoir si les mutations en cause touchent le domaine du récepteur ou ceux de la transduction du signal.

### **3. Fonctions des mastocytes et dégranulation mastocytaire:**

Les fonctions des mastocytes sont liées d'une part à l'expression de récepteurs membranaires particuliers, et d'autre part à la libération de nombreux médiateurs après stimulation. Leur activation peut être due à l'interaction d'une molécule avec son récepteur de membrane, ou à la stimulation directe des voies de signalisation intracellulaire.

Outre leur rôle bien connu de dégranulation dans les réactions allergiques spécifiques des IgE, les mastocytes peuvent également être activés par plusieurs stimuli non immunologiques, tels que les neuropeptides, les facteurs du complément (C3a et C5a), des cytokines, l'hyperosmolarité, les lipoprotéines, l'adénosine, les facteurs de l'hypoxie, certains composés chimiques et physiques (par exemple, des températures extrêmes, traumatismes), ou l'alcool et certains aliments et médicaments (13,14).

#### **3.1 REACTIONS ALLERGIQUES:**

##### **– mécanismes immunologiques:**

- hypersensibilité immédiate:

Le pontage de ces récepteurs par le couple IgE spécifique-antigène est responsable de l'activation mastocytaire et de la réaction allergique. L'antigène est le plus souvent un allergène.

La première étape est représentée par l'agrégation des FcεRI, récepteurs à haute affinité pour les IgE, à l'IgE après pontage des IgE par un antigène. Cette agrégation induit de façon rapide l'association de la partie intracytoplasmique du récepteur à des protéines tyrosine kinase, comme syk et lyn. Une fois activées, ces protéines tyrosine kinase vont recruter d'autres protéines entraînant la phosphorylation de la phospholipase C (PLC). L'activation de la PLC va induire la synthèse de seconds messagers comme l'inositol triphosphate et le diacylglycérol responsables de la mobilisation intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> et de l'activation de la protéine kinase C. Ces événements aboutissent à l'activation de la phospholipase A2 qui va permettre la

synthèse de médiateurs lipidiques (15), et conduisent également à l'exocytose des granulations et à la sécrétion de cytokines (14).

L'activation des mastocytes libère des protéases et des médiateurs qui vont avoir une action directe sur différents organismes: poumon, tractus digestif, vaisseaux, fibroblastes, kératinocytes et vont donc être responsables des manifestations paroxystiques de la mastocytose.

Les cytokines et les chimiokines vont quant à elles jouer un rôle important dans le recrutement de cellules effectrices (neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes) au niveau du site de dégranulation mastocytaire (16).

- hypersensibilité par activation immunologique du complément:

Il peut y avoir formation d'un complexe immunitaire entre l'antigène (sérum, médicament, agent infectieux par exemple) et son anticorps de type IgG ou IgM qui se fixe sur la paroi des vaisseaux et active le complément par la voie classique. Différents facteurs comme les anaphylatoxines C3a et C5a sont libérés et entraînent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire par action directe ou par l'intermédiaire d'une dégranulation mastocytaire (13).

#### – Mécanismes non immunologiques:

- mécanisme pharmacologique:

Certaines substances sont capables de provoquer la libération de médiateurs mastocytaires en exerçant une action pharmacologique directe sur les mastocytes. C'est le cas de certains aliments ( fraises, blanc d'œuf), de médicaments (curares, opiacés, produits de contraste iodés, anti-inflammatoires non stéroïdiens), de facteurs physiques comme le froid, la chaleur ou les vibrations.(14,17).

- activation non immunologique du complément:

Des toxines bactériennes ou des médicaments peuvent également activer le complément et aboutir à une stimulation mastocytaire (13).

### **3.2. AUTRES FONCTIONS:**

– réaction chronique inflammatoire: certains médiateurs libérés par la dégranulation (surtout TNF  $\alpha$  et IL8) sont chimiotactiques pour les leucocytes. Une fois présent au niveau des tissus, les leucocytes sont ensuite activés par certains médiateurs mastocytaires et sécrètent à leur tour des cytokines pro- inflammatoires qui déclenchent alors un processus inflammatoire local qui peut se perpétuer car il est entretenu par les cytokines libérées par le mastocyte (8). Galli et Costa parlent alors de «cascade mastocytes-leucocytes-cytokines» (18).

– défense anti-infectieuse et rôle immunologique: les mastocytes peuvent être considérés comme des cellules douées de phagocytose et de bactéricidie (oxydative ou non oxydative), jouant un rôle non négligeable dans la défense de l'organisme au cours de l'immunité innée ou acquise, au même titre que les macrophages et les polynucléaires neutrophiles (8, 16). En plus d'activer le système immunitaire inné au cours d'une infection, les mastocytes ont également des effets importants sur les cellules dendritiques et les lymphocytes T. Des études suggèrent que le mastocyte peut initier et coordonner la réponse immunitaire adaptative à travers le recrutement et la maturation des cellules dendritiques en sécrétant certaines cytokines, dont le TNF alpha (8).

– rôle dans la réponse anti-tumorale, processus de cicatrisation et de fibrose, angiogenèse (13).

## II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MASTOCYTOSE:

Comme nous l'avons vu précédemment, le SCF et son récepteur spécifique, le c-kit sont les deux principaux facteurs impliqués dans la pathogénie des mastocytoses. Les mutations activatrices de c-kit modifient le domaine phosphotransférase de c-kit ou le domaine juxtamembranaire et confèrent au récepteur une activité tyrosine kinase permanente en l'absence du ligand SCF (19).

Dans la grande majorité des cas de mastocytoses, la nature clonale de la prolifération mastocytaire peut être mise en évidence en montrant une mutation activatrice du domaine tyrosine kinase du c-kit dans les lésions cutanées et médullaires (20).

La mutation D816V (exon 17 du codon 816) chez les adultes atteints de mastocytose systémique indolente est la plus fréquemment retrouvée avec une fréquence de plus de 80% (6). D'autres mutations ont été mises en évidence avec une fréquence faible de l'ordre de moins de 5%.

La prévalence élevée de la mutation kit au sein de la population mastocytaire, très hétérogène dans sa présentation, soulève la question du rôle de cette mutation dans la physiopathologie de la mastocytose. Chez la souris mutée en D816V au niveau des promoteurs mastocytaires on observe le développement d'une mastocytose systémique dans 100% des cas et 50% des souris développent une hémopathie maligne non mastocytaire (21). En revanche, la souris mutée en D816V au niveau des mastocytes matures développe tardivement dans 30% des cas une mastocytose cutanée indolente (22). L'effet de la mutation activatrice de kit pourrait donc dépendre du stade de maturation mastocytaire auquel elle est acquise.

Kitayama et al. ont montré par ailleurs que, chez la souris, des mutations ponctuelles autant dans le domaine de phosphotransférase que dans le domaine juxtamembranaire conduisent à l'activation constitutive du récepteur. Pour la première mutation, il y aurait changement de conformation du c-kit qui induirait sa dimérisation en l'absence de ligand. Dans le second cas, il s'agirait d'une mutation initiale du domaine tyrosine kinase qui déclencherait un signal d'activation par phosphorylation de ce dernier, sans dimérisation du c-kit (23).

Dans les mastocytoses pédiatriques, les mutations de c-kit ont été retrouvées dans 86% des 50 cas génotypés. Elles sont situées majoritairement en dehors du domaine catalytique (44% sur les exons 8, 9 et 11), c'est-à-dire en extra cellulaire contrairement à l'adulte (70% sur l'exon 17) (6).

### **III. MANIFESTATIONS CLINIQUES:**

Les manifestations cliniques de la mastocytose vont être la conséquence d'une part de l'infiltration des organes par les mastocytes et d'autre part des effets des médiateurs libérés lors de la stimulation des mastocytes.

#### **1. Manifestations paroxystiques:**

##### **• Rappel sur le concept d'activation mastocytaire et les manifestations paroxystiques de la mastocytose:**

Les fonctions des mastocytes sont liées d'une part à l'expression de récepteurs membranaires particuliers, et d'autre part à la libération de nombreux médiateurs après stimulation. Leur activation peut être due à l'interaction d'une molécule avec son récepteur de membrane, ou à la stimulation directe des voies de signalisations intracellulaires.

Outre leur rôle bien connu de dégranulation dans les réactions allergiques spécifiques des IgE, les mastocytes peuvent également être activés par plusieurs stimuli non immunologiques, tels que les neuropeptides, les facteurs du complément (C3a et C5a), des cytokines, l'hyperosmolarité, les lipoprotéines, l'adénosine, les facteurs de l'hypoxie, certains composés chimiques et physiques (par exemple, des températures extrêmes, traumatismes), ou l'alcool et certains aliments et médicaments (24). Il a été démontré que l'ingestion d'aliments riches en histamine augmentait l'excrétion urinaire des métabolites de l'histamine (25).

Les différentes actions des médiateurs des mastocytes sont répertoriées dans le tableau I.

<b>actions</b>	<b>médiateurs</b>
<b>SYSTEMIQUES:</b> - instabilité vasculaire - augmentation de la perméabilité capillaire - fibrose - éosinophilie - infiltration lymphocytaire - anticoagulation locale - fibrinolyse - fibrinogénolyse - hyperplasie des cellules mastocytaires - cachexie	- Histamine, cysLT, PGD2, PAF - Histamine, cysLT, PAF - facteur de croissance $\beta$ - IL5 -IL-6, chemokines - héparine - activateur du plasminogène - $\beta$ -tryptase - SCF, IL-3,IL-6 - TNF
<b>PEAU</b> - prurit - urticaire	- histamine - histamine
<b>POUMONS</b> - bronchoconstriction - sécrétion de mucus oedème pulmonaire	- histamine, PGD2, cysLT, PAF, endothéline - histamine, protéase, PGD2, LTC4 - histamine, cysLT, PAF
<b>SYSTEME DIGESTIF</b> - hypersécrétion acide - douleurs abdominales -diarrhée	- histamine - histamine, cysLT, PAF - histamine
<b>SYSTEME OSSEUX</b> - remodelage osseux - ostéoporose	- tryptase, protéases - héparine, protéases

**Tableau I. Actions des médiateurs des mastocytes. D'après 8, 14, 15.** PGD2: prostaglandine 2; PAF: facteur d'activation plaquettaire; IL: intylerleukine; LTC4: leukotriene C4.

Comme nous pouvons le voir ci-dessous, les aliments riches en histamine et histaminolibérateurs sont reconnus comme étant déclencheurs potentiellement de manifestations paroxystiques de la mastocytose:

<b>Médicaments</b>	salicylés ; anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ; morphine ; codéine ; protamine ; amphétamines ; macromolécules : gélatine modifiée, dextran ; produits de contraste iodés ; antibiotiques : polymyxine B, colimycine, néomycine, vancomycine ; anti-hypertenseurs : réserpine, hydralazine ; divers : thiamine ; quinine ; scopolamine ; pilocarpine ; chymotrypsine ; ACTH.
<b>Traumatismes</b>	interventions chirurgicales, coups..., changements de température (bains, efforts physiques), les stress et émotions les piqûres de guêpes, d'abeilles, les morsures de serpents.
<b>Aliments histaminolibérateurs</b>	alcools, crustacés, tomates, épices, blanc d'œuf, fraises, bananes, ananas, fruits exotiques, cacahuètes, noix, noisettes, chocolat.
<b>Aliments riches en histamine</b>	vin, choucroute, fromages fermentés, charcuterie conserves, notamment de poisson et petits pois fruits de mer.

**Tableau II. Les facteurs déclenchant les crises mastocytaires (liste non exhaustive)/selon l'AFIRMM.**

Le flush est la manifestation paroxystique la plus évocatrice. Il réalise un accès subit de rubéfaction généralisée ou limitée à la partie supérieure du corps par un mécanisme de vasodilatation (26). Cet érythème peut être prurigineux et dure en moyenne 15 à 30 minutes. Il concerne 82% des patients selon l'étude de l'AFIRMM de 2008 (27). **Les flushs sont retrouvés chez 17 à 36% selon les séries chez les patients atteints d'urticaire pigmentaire, ce qui témoigne de la présence des manifestations paroxystiques en l'absence d'atteinte systémique.**

D'autres signes sont volontiers associés: céphalées, sensation ébrieuse, palpitations, hypotension pouvant aller jusqu'à la syncope et au décès, dyspnée, précordialgies, nausées, vomissements, diarrhée, paresthésies, parfois prurit, urticaire et bronchospasme, plus rarement hypertension.

Les flushs surviennent spontanément ou sont déclenchés par divers facteurs ou stimulus. Ils sont liés à la libération d'histamine et d'agents vasodilatateurs (PGD2 ou ses métabolites) (24). Il existe également des poussées congestives cutanées urticariennes qui peuvent être déclenchées par différents stimuli, souvent reproductibles pour un même patient. On peut également noter un dermographisme et le signe de Darier, correspondant à la turgescence d'une lésion d'urticaire pigmentaire après la friction mécanique.

## **2. Manifestations cutanées:**

La forme classique est l'urticaire pigmentaire ou mastocytose cutanée éruptive. Elle se présente sous la forme d'une éruption maculo-papuleuse pigmentée (rouge violacée à brun) constituée d'éléments monomorphes parfois confluant en plaques. La pigmentation cutanée observée serait due au SCF, produit par les mastocytes activés qui serait un inducteur de la mélanogenèse par la stimulation du même récepteur c-kit, présent à la surface des mélanocytes (28).

Il existe une grande variabilité pour la taille de chaque élément (1 mm à plus d'1 cm de diamètre); le nombre (moins de 10 à plusieurs centaines). Leur distribution est relativement symétrique prédominant sur le tronc, souvent initialement sur les seins des femmes, pouvant atteindre les membres et surtout la face interne des cuisses. Le visage, le scalp, les paumes et les plantes sont rarement atteints (13). Elles ne s'effacent pas à la vitropression et la turgescence d'une lésion au cours d'une friction réalise le signe pathognomonique de Darier correspondant à une dégranulation locale et se manifestant par un érythème et un prurit localisé. Ce signe n'est pas constant. Le prurit est le signe fonctionnel majeur mais il peut être discret et ne plus être présent après plusieurs années d'évolution. Il est évalué selon les séries entre 33 et 46% (29).

L'urticaire pigmentaire s'associe dans 50% des cas à une atteinte systémique chez les adultes (26).

Chez l'enfant, les lésions sont volontiers de plus grande taille, peu nombreuses ovalaires, allongées selon les plis cutanés, de teinte brun clair. Les formes bulleuses ne sont pas rares. Le caractère bulleux s'amende en 2 ou 3 ans. L'évolution est le plus souvent bénigne avec disparition des lésions à la puberté (30).

### **– Autres formes de mastocytoses cutanées:**

– Les mastocytomes sont des nodules de taille variable à surface lisse de couleur jaunâtre, parfois brun ou rosé. Des poussées congestives sont fréquentes et reproduites à la friction; des bulles peuvent se former sur ces lésions. Ils concernent surtout les enfants dans leur première année et régresse souvent spontanément (30).

– La mastocytose télangiectasique éruptive persistante est une forme clinique plus rare touchant principalement l'adulte. Elle est très rarement associée à une atteinte systémique. Il s'agit de lésions maculo-papuleuses érythémateuses parcourues de télangiectasies (31).

– La mastocytose xanthélasmoïde est constituée d'éléments chamois saillant en plateau de consistance élastique et s'observe chez les enfants (30).

– La mastocytose cutanée diffuse est extrêmement rare. Il s'agit d'une infiltration mastocytaire diffuse ayant un aspect pachydermique jaunâtre avec un prurit intense touchant principalement les enfants de moins de 3 ans. Les manifestations à type de choc anaphylactique semblent plus fréquentes. Le pronostic semble favorable. Quelques cas ont développé une mastocytose systémique (32).

### **3. Manifestations systémiques:**

Elles concernent 10% de l'ensemble des mastocytoses (enfants et adultes), 25 à 50% des mastocytoses de l'adulte et 10 à 70% des adultes avec urticaire pigmentaire. Il est important de souligner d'emblée que les manifestations systémiques ne sont pas nécessairement synonymes d'atteinte systémique d'organe, qui elles sont définies par une infiltration de mastocytes pathologiques dans les tissus en dehors de la peau (6).

Chez l'adulte, la forme cutanée clinique n'est pas prédictive du caractère systémique, mais l'extension cutanée progressive doit amener à la recherche d'une atteinte systémique. Les symptômes de dégranulation et les symptômes fonctionnels d'organes peuvent conduire à la recherche d'un envahissement systémique, mais ils ne sont pas toujours présents, même en cas d'envahissement ostéomédullaire prouvé.

#### **– Manifestations osseuses:**

Les atteintes osseuses concernent environ 50% des patients ayant une mastocytose systémique selon les études. Dans une série de 75 patients ayant une mastocytose systémique, 50% avaient une atteinte osseuse radiologique ou ostéodensitométrique. 36% avaient une ostéoporose densitométrique dont 17% avec fractures et 8% avaient une ostéosclérose (33). Les anomalies radiologiques sont plus souvent diffuses (85% des cas) que focales pures (5%) ou mixtes (10%). Les lésions diffuses sont soit condensantes soit déminéralisantes. Les lésions condensantes sont plus rares (15%).

La pathogénie de l'ostéoporose dans la mastocytose systémique pourrait être due en partie à la

capacité des mastocytes à infiltrer la moelle osseuse avec inhibition de la formation osseuse. La libération des médiateurs mastocytaires (héparine, prostaglandine D2, protéases...) activeraient indirectement la collagénase. L'histamine et l'héparine ont un effet direct sur les ostéoclastes (34).

#### – **Manifestations digestives:**

Une atteinte symptomatique est retrouvée chez 70% à 80% des sujets. Les manifestations cliniques rencontrées principalement sont les douleurs dyspeptiques, les douleurs abdominales basses, la diarrhée.

Histologiquement il existe dans près de 50% des cas une augmentation non spécifique des mastocytes de la muqueuse (lamina propria) et sous-muqueuse, et parfois une atrophie villositaire (35). Une hépatomégalie peut également être présente (50% des cas). Elle n'a pas de traduction biologique dans la plupart des cas.

Les atteintes digestives de la mastocytose seront détaillées de façon plus précise dans la seconde partie.

#### – **Manifestations hématologiques:**

Les manifestations hématologiques peuvent être en rapport avec la mastocytose ou bien avec une éventuelle hémopathie associée.

Il existe une splénomégalie généralement asymptomatique et associée à l'hépatomégalie. L'architecture splénique est généralement conservée avec présence d'un infiltrât mastocytaire périvasculaire de la pulpe blanche. L'atteinte ganglionnaire périphérique ou profonde est moins fréquente, notée surtout dans les formes agressives ou associées à une hémopathie (20% des cas) (6).

L'atteinte médullaire est présente dans 90% des formes systémiques. L'examen histologique médullaire reste un des éléments les plus importants en cas de suspicion de mastocytose systémique. La mise en évidence d'infiltrats denses et multifocaux de mastocytes dans une biopsie médullaire de bonne qualité est un critère majeur du diagnostic de cette pathologie (24).

Il existe des anomalies à l'hémogramme dans 50% des mastocytoses systémiques. L'anémie,

normochrome, normocytaire avec réticulocytose basse, généralement modérée est l'anomalie la plus fréquente (24). D'autres anomalies sont possibles: hyperleucocytose, hyperéosinophilie, leucopénie, thrombopénie, mastocytes circulants (36).

Diverses hémopathies ont été décrites en association avec les mastocytoses systémiques. Les syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs sont les plus fréquents. Leucémies aiguës non lymphoblastiques LAM 0-1-2 et 4, lymphomes malins non Hodgkiniens de divers types restent minoritaires (37). Des associations avec une neutropénie chronique, un myélome, une dysglobulinémie mono ou biclonale ont également été décrites.

Certaines anomalies cytogénétiques ont été décrites dans les mastocytoses associées à une hémopathie myéloïde (délétion chromosome 20q, monosomie 7, translocation X8q2), mais aussi en l'absence d'hémopathie. La fréquence de l'association mastocytose-hémopathie myéloïde est généralement interprétée comme témoignant d'une anomalie d'une cellule souche hématopoïétique commune, bien que puisse également être évoquée la filiation de 2 phénomènes: sécrétion par les mastocytes de facteurs stimulant les autres lignées hématopoïétiques ou à l'inverse mastocytose réactionnelle à la myélodysplasie (37, 38).

La leucémie à mastocyte est exceptionnelle, définie par la présence de plus de 20% de mastocytes leucémiques dans le sang ou la moelle (6).

– cystite interstitielle qui se manifeste par une pollakiurie rapportée par 73% des patients (27, 39).

#### **4. Retentissement sur la qualité de vie et autres symptômes:**

L'étude de l'AFIRMM de 2008 a montré que les patients ayant une mastocytose systémique indolente rapportaient des symptômes variés en comparaison à une population témoin indemne de mastocytose (27). Le but de cette étude était d'étudier de façon plus précise les types de symptômes et leur sévérité ainsi que leur impact sur la qualité de vie des patients ayant une mastocytose. Un questionnaire multidimensionnel portant sur les symptômes les plus souvent rapportés par les patients vus de 1999 à 2004 a été créé. 12 catégories (peau, allergie/flush/choc, système digestif, rhumatologie, asthénie, neurologie/psychiatrie, système respiratoire, urologie, infection, inflammation hémorroïdaire, libido et transpiration) ont été sous divisées en différents symptômes. Ces différents symptômes devaient être jugés par le patient comme provoquant un handicap absent, léger, modéré, sévère ou intolérable. L'ensemble des symptômes pondérés permet de calculer le score AFIRMM.

L'analyse des résultats montrait que les 10 symptômes ayant l'impact le plus marqué sur la

qualité de vie étaient: retentissement psychologique, asthénie, prurit, intolérance/allergie alimentaire, crise érythémateuse, douleurs/crampes musculaires et des articulations, pollakiurie, allergie médicamenteuse, aérophagie et dyspnée/ hyperréactivité bronchique.

Ces symptômes semblent être liés à l'activation des mastocytes et aux effets des médiateurs.

L'impact de cette maladie chronique sur la qualité de vie est maintenant bien connu et fait partie de l'évaluation initiale permettant d'orienter les thérapeutiques. De façon intéressante, l'étude de l'AFIRMM a également montré que le handicap était aussi important dans les formes cutanées que systémiques et ne dépendait pas du taux de tryptase (27).

La dépression est également fréquente. Elle est évaluée à plus de 60% dans une étude récente avec des symptômes à type de troubles anxieux, humeur dépressive, anhédonie. 67% des patients traités par masitinib ont une amélioration de leur humeur, permettant d'émettre l'hypothèse de la responsabilité de l'activation mastocytaire dans les phénomènes dépressifs (40).

Il semble que les manifestations liées à l'activation mastocytaire soient complexes et variées, mais probablement sous estimées dans l'évaluation initiale de la maladie.

#### **IV. DIAGNOSTIC ET CRITERES DIAGNOSTIQUES:**

Le diagnostic de mastocytose est facilement suspecté devant des lésions cutanées évocatrices. La difficulté est de différencier mastocytose cutanée pure et mastocytose systémique. Le diagnostic de certitude est histologique. En effet, lors d'une suspicion de mastocytose de l'adulte, un examen histologique du tissu impliqué et un examen cytomorphologique des cellules infiltrantes (le plus souvent, biopsie de peau et de moelle osseuse), confirment le diagnostic.

##### **1. Histologie cutanée:**

La biopsie doit être fixée dans le formol. Il est préférable d'utiliser des colorations spéciales (May-Grünwald-Giemsa ou bleu de toluidine qui colorent les granulations mastocytaires) ou l'immunohistochimie (anticorps antitryptase) pour confirmer la nature mastocytaire de l'infiltrât (29).

On retrouve une augmentation des mastocytes dans le derme papillaire, surtout autour des vaisseaux sanguins. Une étude a utilisé le comptage morphométrique avec coloration des mastocytes par l'avidine conjuguée et a constaté une augmentation d'un facteur 9 à 160 du nombre de mastocytes chez les patients atteints de mastocytose par rapport à une histologie sur peau normale (41). Valent et al. S'accordent à définir une valeur seuil de diagnostic concernant l'infiltrât mastocytaire avec une densité supérieure à 15 par champ à grossissement 40 (42).

Les mastocytes présentent également des altérations morphologiques (cytoplasme hypogranulaire, extensions cytoplasmiques, noyaux ovalisés excentrés) (43). Dans les lésions cutanées nodulaires et les mastocytomes, l'infiltrât est plus dense et concerne le derme entier avec parfois extension dans le tissu sous cutané (29).

La recherche de la mutation D816V peut être réalisée sur la peau avec une sensibilité équivalente à la recherche sur moelle osseuse (6).

##### **2. Histologie médullaire:**

Il est mis en évidence des infiltrats denses et multifocaux de mastocytes sur une biopsie médullaire. Dans la majorité des cas, les mastocytes présents ont une forme atypique, allongée (critère mineur de diagnostic) (44).

Les infiltrats peuvent être extrêmement peu importants ou bien composés de cellules

mastocytaires immatures et non granuleuses. L'utilisation d'un marquage par anticorps anti-tryptase est donc recommandée. D'autres marqueurs peuvent être employés pour le diagnostic de mastocytose systémique: CD25, CD68, CD117, CD2 (5). Le CD2 et le CD25 sont détectables sur les mastocytes des sujets atteints de mastocytose mais pas sur les mastocytes normaux présents dans les moelles normales ou avec mastocytose réactionnelle (45).

Le pourcentage de mastocytes présents sur le frottis médullaire est un élément pronostic important. Dans la plupart des cas de mastocytoses systémiques indolentes, le pourcentage de mastocytes médullaires est inférieur à 5% alors qu'il est le plus souvent supérieur à 5% dans les mastocytoses systémiques agressives (46).

Une réaction non spécifique induite par l'infiltration mastocytaire peut être rencontrée et se manifeste alors par différentes caractéristiques histologiques: ostéosclérose avec amincissement des travées médullaires adjacentes, fibrose médullaire, augmentation de l'angiogenèse médullaire, éosinophilie, accumulation focale de lymphocytes (24,47).

Les études moléculaires consistent en la recherche d'une mutation activatrice du c-kit (le plus souvent Asp-816-Val; D816V). L'anomalie clonale est mise en évidence par RT-PCR. Elle est rarement retrouvée dans les mastocytoses cutanées isolées.

### **3. Marqueurs biochimiques :**

On peut retrouver une augmentation de l'histaminémie, de l'histaminurie (48). Les métabolites urinaires de la prostaglandine D2 et l'acide méthyl-4-imidazole acétique, métabolite urinaire de l'histamine, sont également élevés (49). Ces dosages, dont l'interprétation pose problème, n'ont plus d'intérêt pratique depuis le dosage sanguin de la tryptase.

La tryptase sérique est mesurée par méthode fluoro-immuno-enzymatique (24). Sa demi-vie est de 2 heures. Elle existe sous 2 formes: l'alphatryptase, sécrétée de façon continue par le mastocyte, et la bêtatryptase, stockée dans les granulations et libérée lors de la dégranulation. Le dosage comprend les 2 formes (48). Ce paramètre est normal (inférieur à 20 ng/mL) chez la plupart des patients atteints de mastocytose cutanée, mais est pratiquement toujours supérieur à 20 ng/mL chez les patients atteints de mastocytose systémique (50). Le taux de tryptase sérique est corrélé au degré d'infiltration mastocytaire au cours des mastocytoses systémiques, en particulier au niveau médullaire. Cependant, la tryptase peut être élevée dans d'autres circonstances pathologiques, notamment dans les hémopathies myéloïdes. On note également une élévation transitoire de la tryptase dans les réactions allergiques systémiques.

Chez l'enfant, un taux inférieur à 20 ng/mL est un assez bon critère diagnostique de mastocytose cutanée sans atteinte d'organe. En revanche, chez les adultes, même si il s'agit d'un bon

marqueur pronostic, un examen de la moelle osseuse est nécessaire pour établir ou exclure le diagnostic de mastocytose systémique (24, 50).

Le dosage de la tryptase peut être utilisé comme marqueur évolutif de la mastocytose.

#### 4. Critères diagnostiques:

L'OMS a proposé en 2001 des critères diagnostiques de mastocytose systémique. En présence d'un critère majeur et d'un critère mineur, ou de 3 critères mineurs, le diagnostic de mastocytose systémique est confirmé (42).

##### **Mastocytose cutanée :**

Atteinte cutanée clinique (une des formes cliniques) avec histologie montrant un infiltrat mastocytaire

##### **Mastocytose systémique :**

Critères majeurs : Infiltrat dense multifocal de mastocytes (>15 mastocytes agrégés) détectés sur

sections de biopsie médullaire et/ou sur sections d'autres organes atteints.

Critères mineurs :

- a. Présence de plus de 25% de cellules fusiformes dans les sections de moelle ou d'organes extra-cutanés atteints ou plus de 25% de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur un étalement de moelle.
- b. Détection d'une mutation du codon 816 du c-kit dans la moelle ou les autres organes extracutanés analysés.
- c. Détection de mastocytes Kit<sup>+</sup> exprimant CD2 et/ou CD25.
- d. Tryptase sérique contrôlée >20ng/ml en dehors d'une autre hémopathie associée.

#### **TABLEAU III. Critères diagnostique de mastocytose (OMS 2001).**

#### 5. Évaluation de l'atteinte d'organe:

Si la mastocytose systémique est confirmée, les différentes infiltrations mastocytaires doivent être recherchées. Les radiographies du squelette et l'ostéodensitométrie recherchent une atteinte osseuse à type d'ostéoporose ou d'ostéocondensation. Un bilan biologique avec numération formule sanguine, frottis sanguin, LDH, bilan hépatique est systématique.

En fonction des points d'appel clinique, d'autres explorations, digestives par exemple, seront nécessaires.

**Première visite**

Examen clinique, recherche du signe de Darier, ou dermatographisme, score de prurit.

Évaluation des symptômes du handicap par le score AFIRMM V2.

Biopsie cutanée (chez l'adulte) avec recherche de mutation du récepteur c-kit (sur RNA later).

Réalisation d'une NFS, frottis sanguin, tryptase sérique, Bilan hépatique complet.

**Pour les patients avec manifestations paroxystiques ou altération de l'état général ou tryptase élevée :**

Biopsie ostéomédullaire (BOM), scanner thoraco-abdominal, ostéodensitométrie rachidienne, radiographies des os longs.

Évaluation de la qualité de vie (score SF36, SCORMA, Score AFIRMM V2,...)

**Pour les patients avec suspicion d'atteinte spécifique d'organe :**

Endoscopie digestive avec biopsie, biopsie hépatique, scintigraphie osseuse.

**Suivi régulier tous les 6 mois pour les patients avec atteinte systémique:**

Suivi de l'extension cutanée et des symptômes de dégranulation.

Dégradation de la qualité de vie (scores de handicap). Autres atteintes d'organes.

**Selon résultats :**

Suivi tous les 2-3 ans si stabilité clinique avec ostéodensitométrie (tous les 18 à 24 mois), échographie abdominale, tryptase. La BOM est à rediscuter selon évolution.

**TABLEAU IV. Protocole initial et de suivi des patients adultes avec mastocytose (d'après Bessis et al.)(6)**

## V. CLASSIFICATIONS:

Les mastocytoses sont hétérogènes dans leurs manifestations cliniques. La première classification date de 1988, par Travis et al. Et a été élaborée à partir de 58 cas de mastocytoses (51). Une révision est effectuée par Metcalfe et al. et se trouve être à l'origine d'un consensus proposé en 1991 (52).

La classification de l'OMS en 2001, reprise en 2008 sans modification, est la plus utilisée. Elle distingue les mastocytoses cutanées et les différents types de mastocytoses systémiques. Longley et al. ont proposé une classification basée sur la présence de la mutation c-kit D816V pour cibler les indications du traitement par anti tyrosine kinase (53).

Les mastocytoses systémiques sont séparées en 6 entités:

– Mastocytose systémique indolente: formes les plus fréquentes (60 à 70% des cas), d'évolution bénigne. Les lésions à type d'urticaire pigmentaire sont présentes dans 90% des cas et peuvent précéder de plusieurs dizaines d'années la découverte d'une atteinte systémique. Elle répond aux critères diagnostiques d'une mastocytose systémique, et n'a pas de signe clinique ou biologique du sous-type smouldering, ni de critères d'une forme agressive. La survie à long terme n'est pas différente de celle de la population générale (54). L'évolution vers une forme agressive est extrêmement rare. Il existe deux sous-types:

1. Mastocytose de type smouldering: organomégalie, signes de myéloprolifération, infiltration médullaire supérieure à 30%, taux de tryptase supérieur à 200 ng/mL. Absence de critères de mastocytose agressive.

2. Mastocytose médullaire isolée.

– Mastocytose associée à une hémopathie autre que la leucémie mastocytaire: ce type de mastocytose est donc associée à la leucémie aigue myélocytaire (LAM 0-1-2-4), aux syndromes myélodysplasiques, aux syndromes myéloprolifératifs dont celui avec une hyperéosinophilie liée à la mutation FIP1L1-PDGFRa, à la leucémie myélomonocytaire chronique, à la leucémie myéloïde chronique, au lymphome non hodgkinien. Il faut noter que la mastocytose associée peut être indolente ou agressive. Le pronostic dépend du type d'hémopathie associée (6, 53).

- Mastocytose systémique «agressive»: mastocytose définie par la présence d'organomégalie, par une atteinte des fonctions hématopoïétiques, d'une atteinte osseuse et d'une malabsorption. Le pourcentage de mastocytes médullaires est inférieur à 20%. La survie moyenne dans ce variant est de 2 à 4 ans. Le décès est secondaire à l'infiltration polyviscérale ou bien à l'apparition d'une hémopathie.
- Leucémies mastocytaires caractérisées par des mastocytes circulants ou sur le frottis médullaire supérieurs à 20%.
- Sarcome mastocytaire.
- Mastocytome extracutané.

1 <u>Mastocytoses cutanées</u>
a. mastocytose maculo-papuleuse
b. mastocytose diffuse
c. mastocytome cutané isolé
2 <u>Mastocytose systémique indolente (ISM)</u>
a mastocytose type smouldering
b mastocytose isolée sur biopsie médullaire
3 <u>Mastocytose systémique avec syndrome hématologique associée non mastocytaire (SM-AHNMD)</u>
a Syndrome myéloprolifératif
b Syndrome myélodysplasique
4 <u>Mastocytose systémique agressive (ASM)</u>
5 <u>Leucémie à mastocytes (MCL)</u>
Leucémie mastocytaire aleucémique
6 <u>Sarcome mastocytaire</u>
7 <u>Mastocytome extra cutané</u>

**TABLEAU V. Classification des formes de mastocytoses selon la WHO (2008)**

L'étude de 2008 de l'AFIRMM propose de classifier les mastocytoses indolentes en fonction

de leur retentissement sur la qualité de vie/du handicap lié à la maladie. Après évaluation du score clinique de l'AFIRMM validé lors de cette étude, les options thérapeutiques seront adaptées au niveau de handicap du patient.

## VI. PRONOSTIC:

La régression spontanée de la mastocytose de l'enfant survient dans près de 50 % à la puberté. Ceci tranche clairement avec la mastocytose de l'adulte pour laquelle l'atteinte systémique est observée dans près de 30 % des cas avec une évolution chronique de la maladie. Le principal facteur conditionnant le pronostic chez l'adulte est l'existence d'une forme agressive (variant III) et d'une maladie hématologique clonale (variant II ou forme leucémique). La forme indolente ou variant I évolue exceptionnellement vers un variant III ou II.

L'étude de la Mayo clinic portant sur 342 patients a identifié les facteurs initiaux de mauvais pronostic: survenue tardive supérieure à 50 ans, absence d'atteinte cutanée, présence d'une hépato-splénomégalie, anomalies biologiques (anémie, thrombopénie, hyperlymphocytose, augmentation des LDH ou des phosphatases alcalines sériques), infiltration médullaire élevée, anomalies qualitative des hématies ou des leucocytes circulants (55). En analyse multifactorielle, seuls persistent l'âge tardif de début supérieur à 50 ans et l'élévation des LDH.

Horny et al. Ont montré un taux de survie de 75% à 5 ans pour les mastocytoses systémiques indolentes, de 17% pour les mastocytoses systémiques associées à une hémopathie ou agressive, 0% pour la leucémie à mastocytes (56).

Une étude s'est intéressée aux caractéristiques immunophénotypiques de la moëlle osseuse et des mastocytes. 123 échantillons de moëlle osseuse ont été analysés et comparés à des échantillons de patients contrôles. Les mastocytoses de mauvais pronostic (formes agressives et formes leucémiques) avaient un phénotype immature avec une atteinte clonale de toute la lignée myéloïde par mutation du c-kit (57). Escribano et al. Ont montré, dans une étude concernant 145 patients ayant une mastocytose systémique indolente que le taux de progression de la maladie est faible et que la majorité des patients ont une espérance de vie normale. Les facteurs indépendants prédisposant à la transformation en une forme plus agressive semblent être la présence de la mutation c-kit dans toutes les lignées hématopoïétiques et une augmentation du taux sérique de bêta2-microglobuline (58). La mastocytose type smouldering a une médiane de survie de 120 mois versus 301 mois dans la population contrôle et la mastocytose systémique agressive une médiane de survie à 41 mois (59). L'espérance de vie des leucémies mastocytaires est inférieure à 1 an.

## **VII. TRAITEMENTS:**

Les traitements de la mastocytose doivent agir sur les 2 composantes essentielles de la maladie, à savoir les manifestations en lien avec la dégranulation mastocytaire et l'infiltration d'organes par les mastocytes liée à la prolifération et à la survie mastocytaire pathologiques. Il n'existe pas de traitement curatif de la mastocytose. L'hétérogénéité de la maladie demande une prise en charge spécifique adaptée à chaque patient en fonction de ses symptômes propres.

### **1. EDUCATION THERAPEUTIQUE:**

La mastocytose est une maladie chronique et il est nécessaire d'expliquer au patient plusieurs mesures générales qui permettront de minimiser les symptômes en lien avec sa maladie.

Les facteurs déclenchants les poussées lésionnelles de la maladie doivent être détaillés au patient, tout en précisant que ces facteurs déclenchants ne sont pas exhaustifs et qu'il existe une grande variabilité interindividuelle. Il existe une liste des facteurs déclenchant «habituels» éditée par l'AFIRMM qui peut être remise au patient. Ces facteurs sont alimentaires, médicamenteux, thermiques, physiques...

La prescription d'un stylo auto-injectable d'adrénaline type ANAPEN® accompagnée des mesures d'éducation concernant la reconnaissance d'un choc anaphylactique et la conduite à tenir est nécessaire.

Le port d'une carte mentionnant l'existence de la maladie avec les coordonnées des médecins responsables est conseillée.

Le patient doit informer les différents intervenants de santé (dentiste...) de l'existence de sa maladie et connaître l'existence de plusieurs situations à risque:

–injection de produit de contraste: elle doit être évitée dans la mesure du possible; l'IRM est préférée.

–Anesthésie générale: des précautions anesthésiques doivent être observées en cas de chirurgie, aussi bien chez l'enfant et chez l'adulte; une prémédication est nécessaire et l'emploi de certaines drogues comme les curares et les morphiniques doit être évité. Il existe des protocoles bien définis; un protocole récent a été édité par la société française d'anesthésie et de réanimation et est disponible en ligne (60).

## 2. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les traitements symptomatiques reposent sur les anti-histaminiques de 1° et de 2° génération. Les anti-histaminiques anti-H1 (hydroxyzine, mizollastine, loratidine) souvent associés aux anti-histaminiques anti-H2 sont utilisés en première intention pour s'opposer aux effets des médiateurs mastocytaires (61).

Les anti-histaminiques anti-H1 agissent sur les flushs, le prurit et les épisodes de tachycardie. Les anti-histaminiques anti-H1 de seconde génération, non sédatifs (èbastine Kestyn®, desloratadine Aerius®, fexofénadine Telfast®...), sont préférés.

Les anti-histaminiques anti-H2 agissent surtout sur les manifestations gastroduodénales. Ils permettent de diminuer l'hypersécrétion acide et les ulcères peptiques. Ils sont moins efficaces sur la diarrhée (62). Ils agissent également sur les douleurs abdominales. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont également efficaces sur la symptomatologie digestive.

L'association de la ranitidine et du kétotifène réduit de façon efficace le taux des médiateurs sanguins et urinaires des médiateurs mastocytaires (62). La cimétidine semble efficace sur le long terme pour diminuer la sécrétion acide basale gastrique (63). Le ketotifène est également efficace sur le prurit (64).

Récemment, il a été démontré que les mastocytes possédaient des récepteurs à la sérotonine 5-HT1AR et qu'in vitro, les antagonistes de la sérotonine inhibaient la libération d'histamine, ouvrant la voie vers une autre possibilité thérapeutique (65).

Le cromoglycate disodique disponible en ampoule buvable (Intercron®) est une molécule stabilisatrice de la membrane qui agirait par inhibition de la dégranulation mastocytaire. Il est efficace dans les manifestations digestives de la mastocytose (66). La dose recommandée est de 800 mg/jour. La tolérance au long cours est bonne et l'efficacité notée au bout de 2 à 3 semaines.

Les inhibiteurs des leukotriènes (Montélukast®) permettraient d'agir sur les signes urinaires (pollakiurie) de la mastocytose (67).

La photothérapie UVA peut être proposée sur l'atteinte cutanée; elle diminue le prurit et les manifestations urticariennes (68). Les UVB sont également efficaces sur les manifestations cutanées (69). En plus d'avoir un effet sur les signes fonctionnels de l'atteinte cutanée, ils peuvent également diminuer la visibilité des lésions pigmentaires.

Une étude a montré l'efficacité du Miltefosine (Miltex®) et du clobetasol sous une forme topique dans l'atteinte cutanée de la mastocytose en réduisant l'infiltration mastocytaire cutanée et le signe de Darier (70).

Les biphosphonates sont également utiles en cas d'atteinte osseuse ostéoporotique sévère par voie veineuse en cas de fracture pathologique ou per os en prévention et à visée antalgique avec une supplémentation en vitamine D et en calcium (71, 72).

Les corticoïdes inhalés peuvent permettre le contrôle des symptômes dans la rhinite chronique et participer au traitement de fond du bronchospasme. Lors d'importantes crises douloureuses abdominales, le budésonide (entocort®) qui est faiblement absorbé, peut être utilisé (73).

### 3. TRAITEMENTS CYTOREDUCTEURS:

Ces traitements concernent principalement les formes agressives de mastocytose ou bien les mastocytoses associées à une hémopathie. Il s'agit de traitements antiprolifératif qui doivent être utilisés en association avec les traitements symptomatiques.

L'interféron alpha (Roféron®, Pegasys®, Introna®, Viraféron®) est considéré comme un traitement de première ligne dans les formes agressives. Il inhibe la croissance des progéniteurs hématopoïétiques immatures. Il diminue l'infiltration et le relargage des médiateurs mastocytaires. Il permet d'obtenir une réponse clinique majeure chez 15 à 20% des patients (74). La tolérance est médiocre (troubles neuropsychiques surtout) et les rechutes fréquentes. L'infiltration médullaire reste la même mais les paramètres biologiques sont améliorés. Il aurait donc plus un rôle stabilisateur du mastocyte qu'une action anti-tumorale et serait donc préféré dans les formes avec symptômes liés à la dégranulation (73).

La cladribine (2-chlorodeoxyadenosine ou 2CdA), analogue nucléosidique des bases puriques, a apporté des résultats encourageants dans les mastocytoses systémiques avec un effet antiprolifératif in vitro et ex-vivo de type apoptotique sur les mastocytes (75). Une étude en 2003 portant sur 33 patients traités par 2CdA (Lytak®) par voie sous-cutanée a retrouvé une réponse majeure chez 24 patients avec un délai moyen de 4 mois et pour une durée moyenne de 16 mois (76).

Dans une étude portant sur 108 patients ayant une mastocytose systémique de la Mayo Clinique, la réponse à différentes thérapies cytoréductrices a été évaluée. 40 patients ont été traités par interféron alpha (avec ou sans corticoïdes) avec un taux de réponse globale de 53%. La réponse était favorable chez 60% des mastocytoses agressives et chez 45% des mastocytoses associées à une hémopathie.

22 patients ont reçu un traitement par cladribine avec un taux de réponse favorable global de 55%; 50% chez les mastocytoses agressives, 55% pour les mastocytoses associées à une maladie hématologique. 26 patients ont été traités par hydroxyurée avec un taux de réponse global de 19% et 22 patients par imatinib mésylate avec un taux de réponse de 18%. Il est donc recommandé d'utiliser en première ligne l'interféron-alpha ou la cladribine (77).

#### 4. INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE:

L'efficacité de l'imatinib mésylate (Glivec®), inhibiteur de tyrosine kinase, a été testée dans les mastocytoses par analogie à son efficacité remarquable sur les GIST, tumeurs stromales gastriques qui comportent également des mutations C-kit (18). Mais les mutations du site catalytique du c-kit lui sont naturellement résistantes, ce qui est le cas de la mutation D816V qui est la plus fréquente. Les mutations du domaine juxta membranaire, plus rares (Val560Gly, Phe522Cys, Asp509Tyr), sont sensibles à l'imatinib mésylate. Il est également efficace dans les mastocytoses avec hyperéosinophilie où il existe une mutation du gène de fusion F11L1-PDGFRA (76).

Une étude de Pardani et al. Portant sur 10 mastocytoses systémiques traitées par Glivec® retrouve 3 rémissions complètes cliniques et hématologiques et 5 réponses mesurables. 2 patients ne répondaient pas et étaient porteurs de la mutation D816 (78).

D'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase sont à l'étude. Le nilotinib ou le dasatinib ont montré leur efficacité dans la leucémie myéloïde chronique.

Le masitinib est un inhibiteur sélectif de tyrosine kinase administré par voie orale. Il inhibe de façon combinée C-kit et Lyn et permettrait un contrôle efficace de l'activité des mastocytes. Une étude récente a évalué la réponse chez 25 patients ayant une mastocytose systémique ou cutanée avec un handicap important au masitinib à la dose de 3 ou 6 mg/kg/jour pendant 12 semaines. Une réponse clinique globale a été observée chez 14 patients sur 25 avec une amélioration durable (suivi sur plus de 60 semaines). Les événements indésirables étaient d'une gravité légère à modérée (œdème, nausées..). Il semble donc que le masitinib soit un traitement prometteur dans les formes indolentes de mastocytose avec handicap avec une tolérance acceptable (79).

Le tandutinib, un autre inhibiteur de tyrosine kinase serait peu toxique et inhibe in vitro la prolifération mastocytaire et permet d'induire une apoptose.

Il est donc actuellement essentiel devant toute mastocytose systémique de faire une étude précise des mutations éventuelles C-kit et de leur localisation puisque le type de traitement actif en dépendra.

## 5. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES:

Outre le développement d'autre molécule inhibitrice de tyrosine kinase, d'autres voies de blocage de l'activation c-kit muté sont à l'étude. IMD-0354, qui inhibe NF-kappa-B, pourrait être actif sur les mastocytoses présentant une mutation de C-kit de type D816V ou Val560Gly (73).

L'inhibiteur du protéasome, Velcade, actuellement utilisé pour les myélomes pourrait être efficace en bloquant la même voie, NF-Kappa-B. La rapamycine ou sirolimus (Rapamune) est un inhibiteur de la voie mTOR qui s'active en présence d'une mutation D816V.

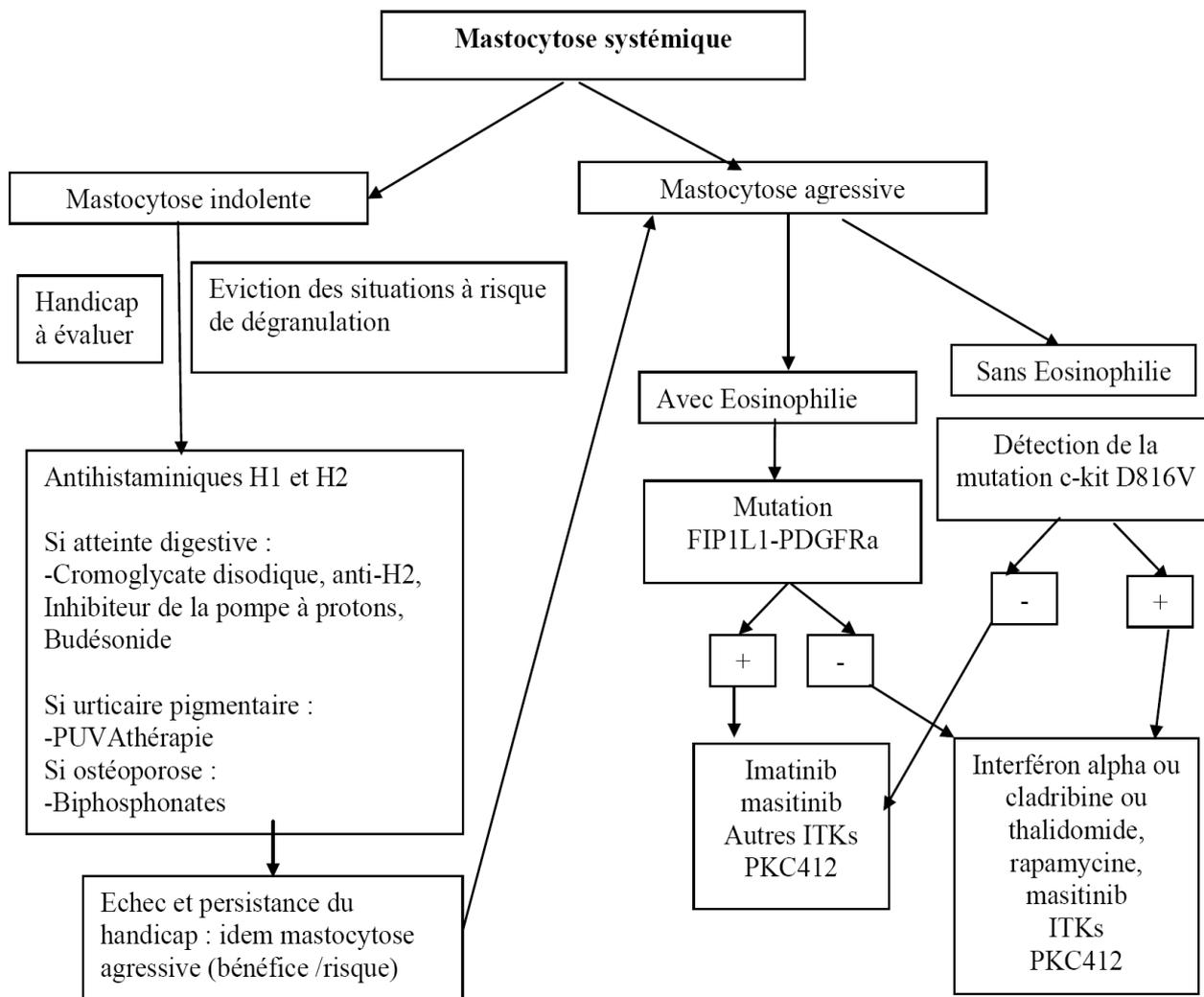
Le thalidomide a été utilisé avec succès chez 2 patients ayant des formes agressives (80). Une étude prospective est actuellement en cours d'évaluation en France (76).

Des anticorps monoclonaux ont également été testés mais avec une efficacité mineure.

## 6. PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES:

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été élaborés. Ci-dessous les propositions thérapeutiques d'après Georgin-Lavialle S et al. (73); reprises par Bessis et al. (6).

**FIGURE 3. Propositions thérapeutiques.**



Type de mastocytose	Thérapeutiques proposées
Mastocytose systémique (MS) indolente typique	Abstention thérapeutique (utiliser l'interféron- $\alpha$ si ostéoporose sévère)
Mastocytose systémique, variante <i>smouldering</i>	Abstention thérapeutique (utiliser l'interféron- $\alpha$ $\pm$ corticothérapie si organomégalies évolutives)
MS associée à une hémopathie myéloïde non mastocytaire	Traiter l'hémopathie associée comme si la MS était absente et vice et versa. Si splénomégalie avec hypersplénisme, envisager la splénectomie
MS agressive	Interféron- $\alpha$ $\pm$ corticothérapie ou cladribine. Si splénomégalie avec hypersplénisme, envisager la splénectomie
MS agressive à progression rapide et patients qui ne répondent pas à l'interféron- $\alpha$	Polychimiothérapie, associée ou non à l'interféron- $\alpha$ ou la cladribine. Greffe de moelle osseuse possible dans certains cas. Si splénomégalie avec hypersplénisme, envisager la splénectomie
MS agressive sans mutation D816V ou avec le transcrite de fusion FIPL1-PDGFRA	Envisager l'utilisation du Glivec®
Leucémie à mastocytes	Polychimiothérapie, associée ou non à l'interféron- $\alpha$ ou la cladribine. Greffe de moelle osseuse possible dans certains cas. Si splénomégalie avec hypersplénisme, envisager la splénectomie. Utiliser l'hydroxyurée en thérapie palliative

**TABLEAU VI. Propositions thérapeutiques en fonction du type de mastocytose.** D'après Arock M. Mastocytosis, classification, biological diagnosis and therapy. Ann Biol Clin . 2004 ;62: 657-69. (25).

Il est important de souligner que l'orientation thérapeutique est surtout déterminée par le handicap rapporté par le patient et bien sûr, par l'agressivité de la maladie ainsi que par l'existence d'une hémopathie associée. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, aucune thérapeutique curative n'est connue et le traitement reposera surtout sur une thérapeutique symptomatique et/ou immunochimiothérapique adaptée à chaque patient.

## PARTIE 2:

### INTOLERANCE ALIMENTAIRE ET MASTOCYTOSE.

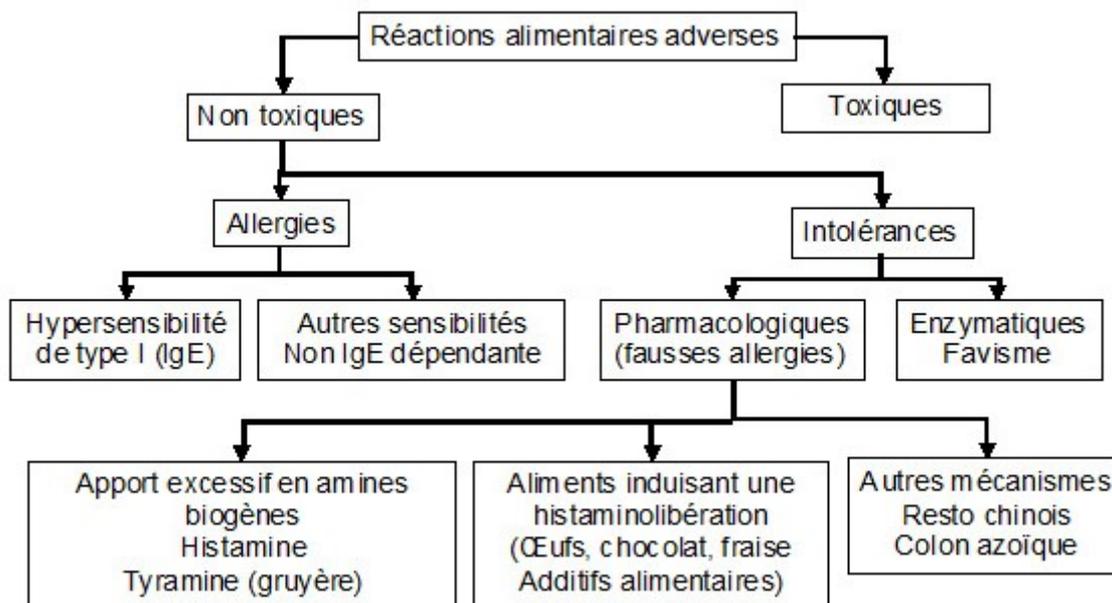
#### I. L'INTOLERANCE ALIMENTAIRE et l'allergie alimentaire:

En 1995, l'académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) a établi une classification des réactions alimentaires basée sur le mécanisme pathogénique (figure 4).

La première distinction repose sur la toxicité reconnue de l'aliment. Un aliment toxique aura des effets sur tous les individus le consommant. Les réactions non toxiques sont celles qui concerneront un petit nombre d'individus (81).

Les réactions non toxiques sont divisées en réaction immunologique (allergie alimentaire) et en réaction non-immunologique (intolérance alimentaire). Le terme d'intolérance alimentaire est utilisé pour décrire de nombreuses manifestations en lien avec certains aliments dont les étiologies sont variées.

Figure 4. Classifications des réactions alimentaires. Selon l'académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (81).



## **1. L'intolérance alimentaire dans la population générale:**

### **1.1 Définition:**

Le concept d'intolérance alimentaire peut être défini comme une réaction du sujet après ingestion d'un aliment, soit en raison des propriétés propres de cet aliment (propriétés pharmacologiques), soit en raison des caractéristiques du sujet (déficit en lactase ou en fructase par exemple ou bien mastocytose). Les réactions peuvent ne pas être reproductibles et sont le plus souvent dose-dépendantes (82).

### **1.2 Epidémiologie:**

Une étude transversale épidémiologique, réalisée dans 15 pays et portant sur 17 280 adultes âgés de 20 à 44 ans retrouve une prévalence de 12% des intolérances/allergies alimentaires. La prévalence varie de 4,6% en Espagne à 19,1 % en Australie. Elle est d'environ 12% en France. Les aliments les plus fréquemment rapportés sont le chocolat, la pomme, les noisettes, les fraises, le lait de vache, les oranges, les tomates, les crevettes, les œufs, les huitres, le poisson. Les facteurs de risque d'intolérance/allergie alimentaire mis en évidence sont l'atopie, l'asthme, le sexe féminin, certains lieux d'habitation géographique (Norvège, Suède, Allemagne) (82). Cette étude ne distingue pas allergie et intolérance, ce qui la limite en terme d'interprétation pour l'intolérance alimentaire seule; l'autre limite est le signalement par les patients eux-mêmes de la présence d'une allergie ou intolérance.

Dans une étude de Jansen et al. Dans la population danoise (1483 sujets), 12,4% des personnes interrogées rapportent une intolérance/ allergie alimentaire. Parmi cette population, 73 sujets déclarés intolérants ont participé à une étude double aveugle contre placebo: la prévalence retrouvée des allergies/intolérances alimentaires était alors de 2.4% (83).

De précédentes études retrouvent une prévalence des intolérances alimentaires rapportées de 14,7% au Royaume-Uni (84), 12% au Pays-Bas , 16% aux États-Unis (85). Les variations de prévalence sont imputées aux différences culturelles alimentaires ainsi qu'aux différences entre la présence de certains pollens et allergènes dans certains pays et les phénomènes allergiques croisés. Par exemple, l'allergie alimentaire à la cacahuète est très fréquente aux états unis car elle est présente dans une grande variété d'aliments. Une étude de Bjornsson et

al. Retrouve une prévalence de 25% des intolérances/allergies alimentaires dans la population suédoise avec plus d'intolérance chez les femmes. Des IgE spécifiques aux allergènes alimentaires n'étaient positifs que chez 6% des patients rapportant une intolérance/allergie alimentaire (86), suggérant la surestimation par les patients des allergies alimentaires.

Les intolérances alimentaires sont donc majoritaires dans les réactions alimentaires par rapport aux allergies alimentaires vraies. La présence d'une intolérance/allergie alimentaire signalée par les patients est surestimée avec des prévalences calculées dans ces études variant entre 5 à 20%; les quelques études contrôlées en double aveugle estiment cette même prévalence aux alentours de 3%.

### **1.3 Mécanismes:**

Plusieurs mécanismes sont possibles, certains démontrés, d'autres suggérés.

#### **a) Intolérance alimentaire enzymatique:**

Elle résulte d'un déficit enzymatique. Des troubles dans la digestion et l'absorption des carbohydrates (lactose, fructose, sorbitol) sont les plus communs des mécanismes non-immunologiques d'intolérance alimentaire dans la population européenne (87).

L'intolérance au lactose est secondaire à un déficit en  $\beta$ -galactidase qui toucherait 6 à 12% des caucasiens. Cette prévalence peut parfois atteindre 60% dans certains groupes ethniques (88).

Le lactose est un disaccharide composé de glucose et de lactose dont l'hydrolyse est réalisée en partie par la  $\beta$ -galactidase dans l'intestin grêle. Il est alors transformé en deux monosaccharides dont l'absorption est facilitée. Un déficit de cette enzyme aboutit à une fermentation plus importante responsable de douleur abdominale, de météorisme et parfois de diarrhées (82). Le diagnostic de l'intolérance au lactose repose sur un test respiratoire avec augmentation du dihydrogène dans l'air expiré après ingestion de lactose.

D'autres types de déficits enzymatiques existent: déficit en transporteur de GLUT5, déficit en galactase, déficit en sucrase-isomaltase. Ces déficits peuvent être primitifs mais également secondaires à des pathologies intestinales (maladie inflammatoire chronique de l'intestin, infections, maladie cœliaque) (87).

## **b) Intolérance alimentaire pharmacologique:**

Cette forme d'intolérance alimentaire est due à la composition intrinsèque d'un aliment. Il semblerait que les substances les plus largement impliquées soient les salicylates et les amines biogéniques.

- **Salicylate:**

La prévalence de l'intolérance au salicylate serait de 2.5% en Europe (87). Elle se manifeste par des symptômes respiratoires (rhinorrhée/obstruction nasale, polypose nasale, asthme) mais peut également provoquer des symptômes digestifs (météorisme, diarrhée, colite). Elle résulte de l'inhibition de la cyclo-oxygénase par les salicylates contenus dans certains médicaments mais également dans certains aliments et acides (acide benzoïque, colorants) qui conduit à une diminution de la synthèse des prostaglandines (87). Des salicylates d'origine naturelle sont présents en concentration élevée dans plusieurs fruits, légumes, noix, épices et vins. Chez les individus intolérants, la prise de salicylate conduit à l'activation de la voie métabolique des leucotriènes. L'hypersensibilité à l'aspirine est bien connue mais l'intolérance aux salicylates contenus dans les aliments n'est pas reconnue. Dahlen et al. ont montré que les sujets intolérants à l'aspirine n'étaient pas affectés par la prise d'aliments riches en acide salicylique (89).

- **Amines biogéniques:**

Les amines biogéniques sont présentes de façon normale dans de nombreux aliments. Ces bases organiques de bas poids moléculaire sont formées par les plantes ou les animaux et sont également produites par le corps humain (90). Elles résultent de la décarboxylation enzymatique d'acides aminés libres. Les amines biogéniques sont divisées en monoamines (tyramine, sérotonine, phényléthylamine, dopamine, épinéphrine, norépinéphrine) et en diamines (histamine, cadaverine, putrescine) (91). Les amines biogéniques les plus fréquentes dans la nourriture sont l'histamine, la putrescine et la cadavérine (92).

- **Histamine:**

Il est connu que l'ingestion de grandes quantités d'histamine peut provoquer des symptômes

similaires à ceux observés dans les réactions allergiques. A titre d'exemple, le scombrotisme de type histaminique est une intoxication alimentaire survenant la plupart des cas après consommation de scombridés, poissons bleus à chair rouge comme les thons, les maquereaux et bonites. L'intoxication est due à la formation d'histamine après dégradation bactérienne de l'histidine présente en grande quantité dans ces poissons. En cas de défaut dans les méthodes de conservation, l'histidine est dégradée en histamine thermorésistante par des bactéries produisant de l'histidine décarboxylase et se développant à la chaleur (*Clostridium*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*). Le tableau clinique est similaire à celui d'une réaction allergique. Le début est précoce, de 10 minutes à 3 heures après l'ingestion, et brutal, avec des signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), une vasodilatation du visage avec rougeur, œdème et bouffées de chaleur, une éruption urticarienne diffuse, une hypotension artérielle associée à une tachycardie, des céphalées, voire parfois une lipothymie, un œdème laryngé et un bronchospasme. L'évolution est habituellement favorable en quelques heures (81).

L'intolérance à l'histamine résulte d'un déséquilibre entre l'accumulation d'histamine et les capacités de dégradation. 1% de la population allemande aurait une intolérance à l'histamine (94).

Les conditions nécessaires à l'augmentation de l'histamine peuvent être une production endogène accrue d'histamine, secondaire à une allergie, à une mastocytose, à des bactéries, à un saignement digestif ou bien une augmentation de l'apport exogène d'histidine ou d'histamine par certains aliments ou l'alcool. Son rôle dans les réactions aux aliments riches en histamine et histamino-libérateur sera abordé plus précisément dans la seconde partie.

- Tyramine:

La tyramine est une monoamine sympathomimétique synthétisée par décarboxylation d'un acide aminé, la tyrosine. Elle est retrouvée dans de nombreux aliments. Après ingestion, elle est normalement inactivée au niveau du système digestif. La monoamine-oxydase (MAO) est responsable de 90% de la biotransformation de la tyramine au niveau de la muqueuse intestinale. En cas de prise simultanée d'un inhibiteur de la MAO (certains antidépresseurs) et d'aliments riches en tyramine, il peut se produire un tableau clinique d'hypertension artérielle, tachycardie, céphalée et flushs (95). La tyramine pourrait inhiber la DAO et donc provoquer une absence de métabolisation de l'histamine par action compétitrice (96).

Les aliments riches en tyramine sont: les fromages (camembert, roquefort, parmesan...), le chocolat, poissons fumés, crevettes, certains légumes, les aliments fermentés; la bière et le vin en contiennent également beaucoup (4-28 µg/g) (92).

### **c) Intolérance alimentaire indéterminée:**

Il existe des réactions d'intolérances dont le mécanisme n'est pas bien connu comme les réactions aux additifs alimentaires. Les additifs alimentaires seraient responsables chez certains patients de réactions d'intolérances notamment les sulfites, nitrites, nitrates, glutamate monosodique et certains colorants alimentaires. Les symptômes décrits sont l'asthme, la rhinite, l'urticaire, le prurit et les migraines (81). La plupart des études n'ont pas établi de lien de cause à effet entre additifs et réactions d'intolérance. Par contre, le rôle des sulfites dans le déclenchement de crise d'asthme chez des patients asthmatiques a déjà été mis en évidence dans des études contrôlées contre placebo (97).

## **2. L'allergie alimentaire dans la population générale:**

### **2.1 Définition:**

L'allergie alimentaire est définie par l'ensemble des manifestations cliniques liées à une réponse immunoallergique vis-à-vis des allergènes alimentaires. Elle relève de mécanismes IgE médiés, mais d'autres mécanismes non IgE médiés sont possibles. L'allergie alimentaire IgE médiée (réaction de type I selon la classification de Gell et Coombs) est la mieux définie. Les signes cliniques vont des signes cutanés, digestifs ou respiratoires à l'anaphylaxie parfois mortelle (81,98).

Les réactions immunes non IgE médiées (réactions de type II, III, IV selon la classification de Gell et Coombs) sont moins bien définies, mais leur fréquence est croissante, notamment en ce qui concerne les formes digestives (10 % des allergies alimentaires) (81, 99).

### **2.2 Epidémiologie:**

La prévalence des allergies alimentaires est évaluée en fonction des études entre 4 à 6% chez les enfants et entre 1 à 6% chez les adultes (87, 98). Elle est souvent surestimée. Elle serait en augmentation (87) avec une prévalence ayant augmentée de 18% de 1997 à 2007 aux États-Unis (98) et est plus élevée chez les enfants.

En France, elle toucherait 3,24% de la population (99).

### **2.3 Allergènes impliqués:**

Les allergènes alimentaires, protéines naturelles d'origine animale ou végétale, sont appelés les trophallergènes. On estime que 90 % des allergies alimentaires correspondent à 7 catégories de trophallergènes : lait de vache, œuf, arachide, fruits à coque, blé, poissons, crustacés (et soja aux USA). Bien sûr, la fréquence des allergènes retrouvés va dépendre des habitudes alimentaires des patients et donc de leur situation géographique (100).

Les allergies alimentaires doivent être diagnostiquées sur des critères fiables incluant des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifique.

## **II. ALIMENTS RICHES EN HISTAMINE ET HISTAMINOLIBERATEURS**

Les aliments riches en histamine et histamino-libérateurs sont reconnus comme pouvant déclencher des manifestations paroxystiques de la mastocytose.

Les amines biogéniques sont des constituants normalement présents dans de nombreux aliments. Ce sont des bases organiques de bas poids moléculaire synthétisés par les plantes et les animaux ainsi que de façon endogène chez l'homme.

### **1. Aliments riches en histamine:**

#### **1.1 L'histamine:**

L'histamine (2-(4-imidazolyl) éthylamine) a été mise en évidence en 1910 par Dale et Laidlaw et a été identifié comme un médiateur des réactions anaphylactiques en 1932 (101).

L'histamine est donc une amine biogénique synthétisée à partir de la L-histidine, un acide aminé essentiel, par le pyridoxal phosphate (vitamine B6) qui contient l'enzyme histidine décarboxylase. Elle est synthétisée par les mastocytes, les basophiles, les plaquettes, les neurones histaminergiques et les cellules entérochromaffines où elle est stockée dans des vésicules intracellulaires. Elle peut être relarguée dans la circulation en cas de stimulation des cellules.

Elle exerce son action en se liant à 4 récepteurs différents (récepteur à l'histamine de type 1 (H1R), H2R, H3R, H4R)) qui sont des récepteurs couplés aux protéines G.

H1R est présent dans une grande variété de tissus: système nerveux central, muscles lisses des voies respiratoires, tractus gastro-intestinal, médullosurrénale, système génito-urinaire, système cardiovasculaire ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales et des lymphocytes (102). L'activation des récepteurs H1 provoque la contraction des fibres musculaires lisses (bronchospasme...), une vasodilatation capillaire et augmentation de la perméabilité vasculaire, une augmentation de la vigilance, une tachycardie. H2R est présent également dans de nombreuses cellules, notamment au niveau du tractus gastro-intestinal. Son activation stimule la sécrétion acide gastrique ainsi que la contraction des muscles lisses intestinaux. H3R se trouve principalement au niveau des neurones histaminergiques et est peu exprimé dans les tissus périphériques. H4R est de découverte récente et est principalement exprimé par la moelle osseuse et les cellules hématopoïétiques périphériques (annexe 1) (103).

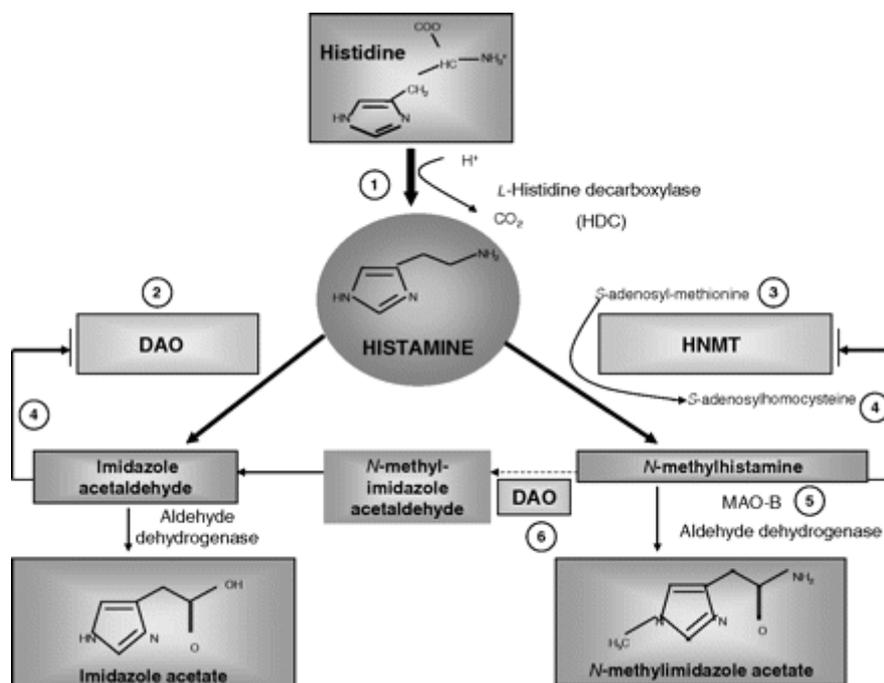
L'histamine a également un rôle dans la neurotransmission, l'immunomodulation, l'hématopoïèse, la cicatrisation cutanée, le rythme circadien, la régulation de la prolifération cellulaire ainsi que dans l'angiogenèse dans des modèles tumoraux (103).

Histamine (ng/ml)	Effet clinique
0-1	Référence
1-2	Augmentation de la sécrétion gastrique acide, effet chonotrope positif
3-5	Tachycardie, migraine, flush, urticaire ,prurit
6-8	Hypotension
7-12	Bronchospasme
≈100	Arrêt cardiaque

TABLEAU VII. Effets de l'histamine en fonction de la concentration plasmatique en ng/ml. (d'après 102)

Il existe deux voies de métabolisation de l'histamine: inactivation par la di-aminoxidase (DAO) produite en grande quantité au niveau du système digestif ou méthylation par l'histamine-N-méthyltransferase (HNMT) (101) (figure 5).

FIGURE 5. METABOLISME DE L'HISTAMINE. D'après 101: Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr. 2007 ;85:1185-96.



La voie de métabolisation dépendrait de la localisation de l'histamine. La DAO est stockée dans les structures vésiculaires des cellules épithéliales et est sécrétée dans la circulation sanguine en cas de stimulation. La DAO est responsable du métabolisme de l'histamine extracellulaire, présente après ingestion par exemple d'aliments riches en histamine (104). Inversement, l'HNMT ne peut convertir que l'histamine intracellulaire.

La DAO n'est présente que dans certains tissus, principalement dans le colon ascendant et l'intestin grêle, le rein et le placenta (101). A titre d'anecdote, la DAO est produite en grande quantité par le placenta; l'hypothèse faite est que cela protège le fœtus des effets néfastes de fortes doses d'histamine; lors des grossesses pathologiques, il a été retrouvé une diminution du taux de synthèse de la DAO (105).

L'HNMT est largement exprimée dans de nombreux tissus (reins, foie, rate, colon, bronches, trachée...) et est considérée comme l'enzyme clé de dégradation de l'histamine dans l'épithélium bronchique (106).

La principale cause d'intolérance à l'histamine est un défaut de dégradation de l'histamine causé par une anomalie acquise ou d'origine génétique dans la fonction de la DAO ou de la HNMT (101).

Les pathologies digestives avec altération des entérocytes peuvent diminuer la synthèse de DAO (101, 107). Une autre cause est l'inhibition compétitive de la DAO par d'autres amines biogéniques, l'alcool ou certaines drogues (101).

Des études génétiques portant sur le gène de la DAO, localisé au niveau du chromosome 7q35, ont montré qu'un polymorphisme de plusieurs nucléotides (SNPs) était associé à la présence de pathologie inflammatoire, comme la maladie de Chron, l'entéropathie au gluten, la colite ulcéreuse (93).

Les grandes variations interindividuelles dans la production de DAO et l'association d'un polymorphisme de nucléotides du gène codant pour la DAO avec des pathologies gastro-intestinales semblent être des arguments en faveur d'une prédisposition génétique à l'intolérance à l'histamine dans un sous-groupe de patient (101, 108).

Plusieurs études expérimentales ont précisé des anomalies du passage d'histamine à travers la muqueuse digestive. Après l'instillation duodénale d'histamine (120mg), 72% des sujets ayant une urticaire chronique et sélectionnés car suspects d'avoir une intolérance aux amines biogènes (étayé par un journal alimentaire), présentait une augmentation de l'histaminémie plasmatique, contrairement aux sujets contrôles (109). Il existe chez les patients atteints

d'urticaire chronique des modifications ultra structurales de la muqueuse digestive, indiquant l'action locale du passage anormal de l'histamine (110), plaidant pour l'hypothèse d'un déficit fonctionnel en DAO entérocytaires. Plusieurs études ont retrouvé une diminution de l'activité de la DAO chez les patients atteints d'urticaire chronique (101, 111). Une étude randomisée a comparé 10 patients atteints d'urticaire chronique sous régime pauvre en histamine et 9 sous régime placebo. Après une période d'observation basale de 2 semaines et un suivi sous régime de 6 semaines, les auteurs confirment dans le groupe sans histamine une diminution significative des prises d'anti-H1 et une très nette amélioration clinique chez 2/9 patients de ce groupe (112)

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo portant sur 10 femmes sans antécédent d'intolérance alimentaire a mis en évidence que 75 mg d'histamine donnée par voie orale, dose qui peut être retrouvée de façon normale dans certains aliments, provoquaient une réaction pseudo-allergique immédiate et retardée (hypotension, rhinorrhée, diarrhée...) chez 50% des sujets (113). Une étude australienne a testé l'effet de la prise de 75 mg d'histamine par voie orale. Les 39 sujets ayant présenté des symptômes en lien avec la prise d'histamine étaient randomisés et contrôlés en double aveugle: prise de thé avec histamine associée à la prise d'une capsule contenant de la DAO ou un placebo. La prise de DAO était de façon significative associée à la réduction des symptômes liés à la prise d'histamine (114). Aux états unis, des compléments alimentaires sont commercialisés avec de la DAO de synthèse pour les patients « intolérants à l'histamine ».

En conséquence, l'intolérance à l'histamine semble être acquise la plupart du temps via un défaut d'activité de la DAO secondaire à des pathologies gastro-intestinales ou à travers une inhibition de la DAO.

## **1.2 Aliments riches en histamine:**

L'histamine présente dans la nourriture provient de la dégradation de l'histidine par des micro-organismes et est retrouvée en grande quantité dans les fromages, les alcools et les aliments fermentés. Certaines bactéries intestinales peuvent également transformer l'histidine en histamine. De fortes concentrations en histamine sont donc retrouvées dans les produits issus de la fermentation microbienne, comme le fromage, le vin, les viandes fermentées (101).

ALIMENTS	CONTENU EN HISTAMINE $\mu\text{g/g}$
fromages: gouda, cheddar, emmental, parmesan, gorgonzola, mascarpone, roquefort	20-2200
Épinards, tomates, choucroute	24-40
Poissons: thon, anchois, hareng, sardines, poissons fumés	40-200
Bière et vins	10-28
conserves	20-400

**TABLEAU VIII. Aliments riches en histamine (d'après 91 et 92)**

L'alcool et l'acétaldéhyde, métabolite de l'alcool, augmente la toxicité des amines en augmentant la perméabilité intestinale pour ces dernières. Cela est particulièrement marqué s'il y a prise de boissons alcooliques fermentées contenant de grandes quantités d'amines ou quand il y a consommation de boissons alcoolisées et d'aliments riches en histamine (115).

## **2. Aliments histamino-libérateurs:**

Certains aliments sont connus pour leur capacité à provoquer la libération d'histamine par les cellules mastocytaires. Une étude a montré que les mastocytes de la muqueuse duodénale de patients aux antécédents de réaction pseudo-allergique avaient une forte capacité de dégranulation en présence de substances histamino-libératrices ex vivo comparé à des sujets contrôles (116).

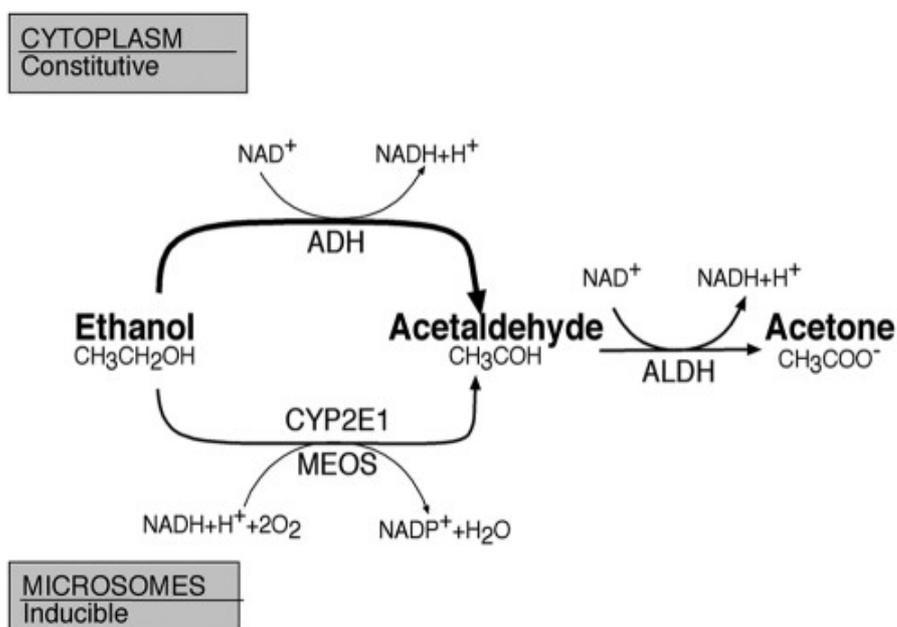
Fraises, ananas, papayes et autres fruits exotiques, tomates, arachides, petit pois, poissons et crustacés, jaune d'œuf, alcool seraient histaminolibérateurs (92, 113). L'histaminolibération est provoquée par certaines substances contenues dans ces aliments. Par exemple, certains fruits exotiques comme l'ananas et la papaye contiennent des protéases (broméline et papaïne) qui sont histamino-libératrices. Les pois, l'arachide, le soja contiennent des lectines conduisant à une activation non spécifique des mastocytes.

### 3. Alcool:

#### 3.1 Métabolisme de l'alcool :

Le métabolisme hépatique élimine plus de 80 % de l'alcool ingéré. Il fait intervenir deux oxydations successives ; l'éthanol est d'abord transformé en acétaldéhyde selon trois voies enzymatiques : la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) qui est la voie prépondérante, la voie microsomale qui fait intervenir une iso enzyme du cytochrome P450 (le CYP2E1) et une voie accessoire, celle de la catalase. L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (117).

**Figure 6.** Les voies métaboliques de l'alcool. L'enzyme oxydante principale est l'alcool déshydrogénase cytosolique (ADH), qui convertit l'éthanol en l'acétaldéhyde. La conversion de l'acétaldéhyde (métabolite toxique) en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase est mitochondriale (ALDH). D'après Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. Oxid Med Cell Longev. 2010;3:178-85 (117).



Le dosage de l'histamine a été réalisé lors d'une étude dans 52 vins (rouge, blanc et champagne) et dans 17 bières par dosage radio-immunologique. Les niveaux d'histamine varie

de 3-120 microgrammes / L dans les vins blancs; 15-670 microgrammes / L dans les champagnes; 60-3800 microgrammes / L dans les vins rouges, et 21-305 microgrammes / L dans les bières (118).

L'alcool, et particulièrement le vin rouge, est riche en histamine et est un inhibiteur potentiel de la DAO. L'histamine est transformée en histamine-N-méthyl transférase qui va être métabolisée en acide N-tele-methylimidazole-acétique par les actions de la MAO et également par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Dans les tissus périphériques, 30 à 40% de l'histamine est métabolisée par la DAO et par l'aldéhyde oxydase en acide imidazolacétique. L'acétaldéhyde, métabolite le plus actif de l'éthanol peut donc interférer dans la dégradation de l'histamine car il emprunte les mêmes enzymes de métabolisation (119).

### **3.2 Alcool et réactions d'intolérance:**

De nombreuses études ont mis en évidence une relation entre la prise de vin, l'augmentation de la concentration plasmatique d'histamine et la survenue de flushs, céphalée, asthme et d'autres manifestations anaphylactoïdes (101).

Le syndrome de flush à l'alcool affecterait 3 à 29% des occidentaux mais pourrait concerner 47-85% des orientaux, principalement les asiatiques, d'où le terme de « flush oriental ». Les symptômes surviennent 30 à 40 minutes après la prise et durent 1 à 2 heures. Les flushs sont parfois accompagnés de nausée, anxiété, céphalée, sensation de malaise (120). Le syndrome du flush oriental est médié par l'acétaldéhyde qui s'accumule après administration d'éthanol en raison d'un déficit en aldehyde dehydrogénase (ALDH) mitochondriale. L'ingestion d'alcool en présence d'un inhibiteur de l'ALDH comme le disulfirame reproduit les mêmes symptômes. Il faut distinguer le syndrome de flush à l'alcool et le syndrome de flush lié à la prise concomitante d'alcool et de certains médicaments (céphalosporines, griséofuline, nitroimidazolés).

Une étude double aveugle contrôlée portant sur 12 patients ayant un antécédent d'intolérance à l'alcool a mis en évidence que l'éthanol reproduisait des réactions d'intolérance chez 50% des sujets. Les prick tests étaient négatifs. L'éthanol seul peut donc être responsable de réactions d'intolérance (119).

Une étude portant sur 28 patients ayant des antécédents d'intolérance au vin et sur 10 sujets contrôles a consisté en la prise orale de 125 ml de vin rouge (équivalent à 50 µg d'histamine). L'histamine a été dosée dans le sang et des épreuves fonctionnelles respiratoires ont été effectuées avant et après la prise de vin. Les concentrations en histamine étaient significativement plus élevées chez les sujets intolérants que chez les témoins et 2 patients ont présenté une crise d'asthme légère. La prémédication par un antihistaminique diminue les symptômes chez les patients intolérants. Il semble donc que l'histamine joue un rôle important dans l'intolérance au vin et qu'il y ait une diminution de la dégradation de l'histamine par les sujets intolérants, ce que les auteurs expliquent par un déficit en DAO (121). D'autres expériences cliniques ont retrouvés des résultats similaires (122).

Le vin et d'autres alcools contiennent également de la tyramine et des sulfites qui contribueraient à ces manifestations cliniques. Les sulfites sont utilisés comme agent antioxydant et comme conservateurs dans les aliments, les boissons. Ils seraient également responsables de réactions anaphylactoïdes.

### **III.MASTOCYTOSE ET INTOLERANCE ALIMENTAIRE**

#### **1. Définition:**

Si l'on se base sur la définition de l'intolérance alimentaire, les intolérances alimentaires de la mastocytose peuvent être définies comme une réaction du sujet après ingestion d'un aliment, en raison des propriétés propres de cet aliment et/ou en raison des caractéristiques du sujet. L'intolérance alimentaire chez le patient ayant une mastocytose pourrait donc être due, d'une part aux effets des aliments histamino-libérateurs et riches en histamine et d'autre part à l'infiltration par les mastocytes de différents organes et à leur dégranulation ainsi qu'aux atteintes digestives propres de la mastocytose. Les réactions ne sont pas reproductibles d'un sujet à l'autre et pour un même sujet et sont également dose-dépendantes.

#### **2. Épidémiologie**

Dans une étude de l'AFIRMM de 2004 portant sur 363 patients atteints de mastocytose (forme cutanée ou systémique indolente), il a été mis en évidence que les intolérances/allergies alimentaires étaient fréquentes chez les patients atteints de mastocytose. En effet, 61% des patients rapportent que les intolérances/allergies alimentaires sont un facteur de handicap (27) dont 27% un handicap sévère ou intolérable. Les aliments responsables ne sont pas détaillés. Ce handicap est 4° en terme de fréquence après le retentissement psychologique de la maladie, l'asthénie et le prurit. Le groupe contrôle de 90 sujets rapporte 10% de handicap par rapport à ce même item dont 0% d' handicap sévère ou intolérable.

Il semble donc exister un lien significatif entre intolérance/allergie alimentaire dans la mastocytose.

#### **3. Atteintes digestives de la mastocytose:**

Avant d'aborder les hypothèses pathogéniques expliquant l'importance de la prévalence des intolérances alimentaires chez les patients atteints de mastocytose, nous allons d'abord nous intéresser aux atteintes digestives de la mastocytose. Elles ne concernent pas tous les patients mais sont importantes à connaître pour comprendre au mieux les intolérances alimentaires rapportées.

### 3.1 Épidémiologie:

Les études menées avant 1985 retrouvaient une incidence moyenne des manifestations digestives de la mastocytose de 40 à 50%. Les études plus récentes retrouvent quant à elles une incidence plus élevée, allant de 60 à 80% témoignant probablement d'une sous-estimation antérieure (35).

Cette incidence est très proche de celle du prurit et en fait donc une part importante des symptômes présentés par les patients atteints de mastocytose.

Dans l'étude de l'AFIRMM datant de 2004 sur le handicap lié à la mastocytose, différents symptômes ayant un impact sur la qualité de vie des 363 patients interrogés sont rapportés: aérophagie (63%), douleur épigastrique (69%), syndrome pseudo-occlusif (55%), nausée/vomissement (49%), diarrhée (35%) (27).

### 3.2 Clinique:

– Atteinte œsophagienne: une œsophagite et une sténose peptique de l'œsophage sont possibles et liées au reflux gastro-œsophagien (RGO). Des cas de troubles moteurs œsophagiens ont également été rapportés (124).

– Douleurs abdominales: elles peuvent être classées selon deux mécanismes différents. Les douleurs épigastriques dyspeptiques sont associées à la présence d'ulcère et d'une hypersécrétion acide. Les douleurs non dyspeptiques sont caractérisées par des douleurs à type de crampes abdominales basses (125). Les deux peuvent coexister chez un même patient. Les douleurs abdominales semblent liées aux pathologies ulcéreuses, à l'infiltrat par les cellules mastocytaires et à la dégranulation mastocytaire.

Dans la plupart des études, les patients ont une augmentation de la sécrétion acide gastrique. Dans une étude prospective de 16 patients, 38% des patients avaient une augmentation de la sécrétion acide gastrique (126). Dans une étude portant sur 16 patients, les douleurs abdominales étaient soulagées chez 56% des patients par la prise d'anti-H2, suggérant un rôle important de l'hypersécrétion acide dans la pathogénie de la douleur (126).

Les lésions de gastrite avec un infiltrat inflammatoire de la muqueuse et de la sous-muqueuse sont très fréquemment retrouvées (35, 127).

– Diarrhée: fréquente, elle a une incidence évaluée à 40% (35). Sa pathogénie est mal

comprise et résulterait de plusieurs mécanismes: hypersécrétion acide, malabsorption secondaire à l'atteinte muqueuse et à l'œdème, altération de la mobilité intestinale. L'hypersécrétion acide semble être un des facteurs majeurs. Le mécanisme évoqué serait celui d'une inactivation des enzymes pancréatiques par l'hyperacidité (35). Une hyper-production de prostaglandine, mise en évidence chez certains patients, pourrait également jouer un rôle important (128). Cette hypothèse est appuyée par l'efficacité de l'aspirine chez certains patients sur la diarrhée (128).

L'infiltration mastocytaire des muqueuses du colon et de l'intestin grêle jouerait également un rôle mais il n'existe pas d'étude claire quant à la part due à l'infiltration, à la dégranulation mastocytaire et aux lésions histologiques observées, comme les atrophies villositaires partielles (35). Le rôle d'accélérateur de transit des médiateurs mastocytaires a été évoqué mais nécessite d'être confirmé (124).

– Malabsorption: elle est rarement mise en évidence chez les patients atteints de mastocytose. Elle semblerait concernée surtout des patients ayant des formes agressives de mastocytose. (129). La cause de la malabsorption serait due aux lésions histologiques observées (atteinte villositaire avec infiltrat inflammatoire avec ou sans excès de mastocytes)(124). L'hyperacidité gastrique aurait également un rôle important puisque le transit se normalise chez certains patients après la correction de l'acidité gastrique (130).

– Autres symptômes:

Les saignements digestifs sont estimés à 11% (124); l'hépatomégalie serait retrouvée chez 41 à 72% (3). Elle serait secondaire à l'infiltrat du tissu hépatique par les mastocytes. Des cas de cirrhoses ont déjà été rapportés ainsi que des cas d'hypertension portale et sont attribués à l'infiltration mastocytaire (131,132).

### **3.3 Atteintes endoscopiques rapportées (d'après 124 et 125) chez des patients ayant une mastocytose systémique et une symptomatologie digestive:**

- Oesophage: œsophagite, sténose de l'œsophage, varices.
- Duodénum et estomac: ulcères peptiques, épaissement des plis de la muqueuse gastrique ou du duodénum, lésions muqueuses nodulaires, lésions urticariennes.
- Intestin grêle: épaissement des plis jéjunaux avec œdème, dilatation.

- Colon et rectum: lésions nodulaires, lésions urticariennes du rectum, multiples polypes, télangiectasies intestinales diffuses.

#### 4. Hypothèses pathogéniques:

En dépit de l'hypothèse fréquemment admise des effets pseudo-allergiques des aliments riches en histamine et histamino-libérateurs et donc de son implication dans la pathogénie des manifestations paroxystiques de la mastocytose, il n'existe pas dans la littérature d'étude clinique contrôlée employant des études double-aveugle avec test de provocation orale contre placebo dans la mastocytose.

Comme nous pouvons le voir ci-dessous, les aliments riches en histamine et histamino-libérateurs sont reconnus comme étant déclencheurs potentiellement de manifestations paroxystiques de la mastocytose:

<b>Aliments histaminolibérateurs</b>	alcools, crustacés, tomates, épices, blanc d'œuf, fraises, bananes, ananas, fruits exotiques, cacahuètes, noix, noisettes, chocolat.
<b>Aliments riches en histamine</b>	vin, choucroute, fromages fermentés, charcuterie conserves, notamment de poisson et petits pois fruits de mer.

**Tableau IX. Les facteurs alimentaires déclenchant les crises mastocytaires (liste non exhaustive)/selon l'AFIRMM**

Il n'existe pas dans la littérature de preuve concernant le fait que les mastocytes des patients atteints de mastocytose soient plus facilement activés. Les manifestations paroxystiques liées à la stimulation des mastocytes, notamment par certains aliments, seraient donc due à l'importance de la masse cellulaire de mastocytes (91).

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués. En premier lieu, l'augmentation du nombre de cellules mastocytaires et par ce fait, du nombre de médiateurs impliqués dans les réactions paroxystiques, pourrait expliquer les poussées lésionnelles de la maladie après ingestion d'aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs. Ce mécanisme est le plus fréquemment admis mais par analogie avec des études réalisées pour d'autres pathologies, à savoir l'urticaire chronique et certaines pathologies inflammatoires intestinales chroniques,

nous avons trouvé intéressant d'évoquer ces résultats même si aucune étude n'a été réalisée en ce sens dans la mastocytose et qu'il s'agit donc purement d'hypothèses.

Comme nous l'avons vu précédemment, il existerait un déficit fonctionnel en DAO chez les patients atteints d'urticaire chronique (111).

Plusieurs études retrouvent une perméabilité intestinale normale chez les patients atteints d'urticaire chronique mais un faible taux de DAO, ce qui pourrait indiquer une altération infra-clinique des entérocytes et donc induire une sensibilité plus élevée aux aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs (133).

L'administration d'histamine par voie orale chez des sujets atteints d'urticaire chronique a reproduit une urticaire chez 65% des patients alors qu'il n'y a eu aucune réaction observée chez les sujets contrôles. Le taux d'histamine plasmatique était significativement plus élevé ainsi que la concentration d'histaminurie. Il existerait donc des perturbations du métabolisme de l'histamine exogène chez les patients atteints d'urticaire chronique, soit en raison d'une hyperperméabilité intestinale et d'un passage anormal de l'histamine à travers la barrière intestinale soit en raison d'un déficit enzymatique dans le catabolisme de l'histamine (109).

Une diminution de l'activité de la DAO a également été observée dans la dermatite atopique (134).

Plusieurs études s'accordent à dire que des pathologies chroniques inflammatoires intestinales diminueraient le niveau de synthèse de la DAO par les entérocytes (91, 101, 107). L'atteinte digestive de la mastocytose avec infiltration par les mastocytes pourrait aboutir également à une diminution de la synthèse de la DAO mais il n'existe pas d'étude validant cette hypothèse (92).

Dans les recommandations de la société française de dermatologie concernant l'urticaire, la fausse allergie alimentaire par surconsommation d'aliments riches en histamine ou d'aliments histaminolibérateurs constitue la cause la plus fréquente d'urticaire chronique liée à l'ingestion d'aliments. Elle est considérée comme un facteur aggravant non spécifique de l'urticaire chronique. Lorsqu'une fausse allergie alimentaire est suspectée, l'éviction des aliments riches en amines biogènes est recommandée. Certains médicaments (aspirine et AINS) et l'alcool majorent la perméabilité intestinale, favorisant indirectement une histaminolibération source d'urticaire chronique (135).

## **5. Alcool et mastocytose:**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'histamine et l'alcool utilisent des voies de métabolisation communes ce qui inhiberait la DAO, et augmenterait le taux d'histamine (136). Il a également été démontré que l'acétaldéhyde avait des capacités histamino-libératrices sur les mastocytes (136,137).

Dans une étude rétrospective de patients atteints de mastocytose, 15 patients sur 21 rapportent une intolérance à l'ingestion d'alcool avec apparition de flushs et douleurs abdominales avec diarrhée. (138). Après provocation orale chez un patient atteint de mastocytose avec de l'alcool, un cas rapporte l'apparition d'un flush, d'une tachycardie et de céphalée suivis d'une diarrhée importante. Ces symptômes ont été mis en rapport avec la dégranulation des mastocytes (139).

## **6. Mastocytose et allergie alimentaire:**

Une libération massive des médiateurs des mastocytes peut conduire à l'anaphylaxie chez des patients atteints de mastocytose. En revanche, les études conduites sur les allergènes déclenchant des réactions IgE médiées chez les patients atteints de mastocytose ne retrouvent pas de majoration de l'incidence des allergies alimentaires vraies chez les patients atteints de mastocytose. Une étude portant sur 210 patients ayant une mastocytose a retrouvé que les maladies allergiques coexistent chez les patients atteints avec une fréquence similaire par rapport à la population générale. L'anaphylaxie semble plus fréquente chez les hommes et chez les patients ayant un taux élevé d'IgE (140). Dans la littérature, les réactions anaphylactiques chez des patients ayant une mastocytose avec des IgE spécifiques et des pricks tests permettant de valider l'origine allergique réelle de la réaction sont très peu nombreuses, conduisant certains auteurs à souligner que la mastocytose n'est pas reliée aux allergies (141).

## 7. Synthèse:

Une revue de la littérature réalisée par Vlieg-Boerstra et al. Sur la mastocytose et les aliments riches en histamine et histamino-libérateurs ne retrouvent pas de support scientifique validant l'effet bénéfique d'une alimentation pauvre en histamine chez les patients atteints de mastocytose (91). Une seule étude ouverte avec provocation orale met en évidence les effets de l'alcool chez un patient en terme de manifestations paroxystiques (139).

L'importance des intolérances alimentaires décrites par les patients dans l'étude de l'AFIRMM de 2004 ainsi que la fréquence des intolérances alimentaires rapportée par nos patients dans notre pratique quotidienne nous convainc de l'existence de réactions anormales à certains aliments chez les patients atteints de mastocytose.

Les réactions paroxystiques aux aliments riches en histamine et histamino-libérateurs sont communément admises et de nombreuses études s'accordent à dire que certains patients vont décrire des réactions paroxystiques en lien avec leur alimentation.

Il semble logique de penser que l'augmentation pathologique du nombre de mastocyte peut aboutir à des réactions anormales, liées aux effets des médiateurs, face aux différents facteurs pouvant stimuler la dégranulation mastocytaire. Il serait intéressant d'étudier le métabolisme de l'histamine chez ces patients, in vitro et in vivo, afin de rechercher notamment s'il existe une altération dans la production de la DAO.

## **PARTIE 3:**

**Mastocytose et intolérance alimentaire: prévalence et  
caractérisation.**

**Etude prospective de 37 patients.**

## **OBJECTIFS:**

### Objectif principal:

- Évaluer la prévalence et le profil des intolérances alimentaires chez les patients porteurs de mastocytose suivis en dermatologie au CHU de Poitiers entre le 1/01/2008 et le 1/05/2012.

### Objectifs secondaires:

- Identifier des facteurs prédictifs d'intolérance alimentaire.
- Évaluer la tolérance des aliments riches en histamine et histamino-libérateurs chez les patients ayant une mastocytose.
- Évaluer l'observance et le profil des patients observants et non observants quant aux consignes diététiques.
- Proposer des consignes diététiques orientées en fonction de critères clinique(s) et biologique(s) au patient porteur de mastocytose.

## MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique dans le service de dermatologie du CHU de Poitiers.

### **1. Population étudiée:**

Tous les patients suivis pour mastocytose dans le service de dermatologie du CHU de Poitiers du 1/01/2008 au 1/05/2012 ont été inclus.

La recherche des patients a été effectuée à l'aide du logiciel télémaque du CHU de Poitiers avec le code diagnostic de la CIM 10, Q822.

Le critère d'inclusion était un diagnostic établi de mastocytose devant des critères cliniques et histologiques pertinents. Le seul critère d'exclusion était un âge inférieur à 18 ans.

Les patients inclus ont donné leur consentement oral pour participer à l'étude.

### **2. Recherche bibliographique:**

La recherche bibliographique de cette thèse a été principalement effectuée par internet, elle a été faite avec le moteur de recherche Google, les bases de données médicales (Pub Med, Science direct) ainsi que sur de nombreux sites de documentation médicale (site de l'AFIRMM, site du CEREMAST Centre de référence pour les Mastocytoses).

### **3. Recueil de données:**

Il a été effectué un recueil prospectif de données auprès des patients inclus après obtention de leur consentement oral.

La présence d'une intolérance alimentaire et le caractère observant ou non des règles diététiques ont été recueillis lors d'un entretien oral avec le patient à l'aide de questionnaires en présence d'un médecin ou interne en médecine.

L'intolérance alimentaire était définie par l'intolérance (digestive, générale, cutanée, allergique) à au moins un aliment.

### 3.1 Évaluation de l'observance et de la présence d'une intolérance alimentaire.

#### **Premier questionnaire remis au patient:**

Il s'agissait de déterminer dans un premier temps, avant de se porter sur les intolérances, la connaissance ou non par les patients des règles diététiques et de connaître leur observance par rapport à ces dernières. Cette étape permet d'asseoir le reste du travail en définissant de façon claire l'état des connaissances de ces patients et leur comportement.

#### **Merci d'entourer les réponses exactes.**

•Connaissez vous les conseils diététiques concernant votre maladie? OUI NON

•Observez-vous ces règles?

NON UN PEU BEAUCOUP COMPLETEMENT

•Avez-vous déjà eu une réaction d'intolérance à un aliment qui s'est reproduite plusieurs fois après avoir mangé le même type d'aliment ? OUI NON

### 3.2 Évaluation du type d'intolérance alimentaire.

En cas d'intolérance déclarée, le patient se voyait remettre un second questionnaire (annexe 2). En cas de déclaration d'absence d'intolérance, les 20 aliments choisis étaient quand même cités pour limiter le biais de mémoire.

Ce questionnaire portait donc sur 20 aliments reconnus pour déclencher ou aggraver les crises mastocytaires cités dans la liste de l'AFIRMM. Cette liste a été choisie en raison de sa fréquence de distribution auprès des patients lors du diagnostic de mastocytose. Elle comporte des aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs: vin, choucroute, fromages fermentés, charcuterie, conserves, notamment de poisson et petits pois, fruits de mer, alcools, crustacés, tomates, épices, blanc d'œuf, fraises, bananes, ananas, fruits exotiques, cacahuètes, noix, noisettes, chocolat.

La consommation de l'aliment cité était dans un premier temps évaluée. La raison de non

consommation était précisée s'il existait un rapport avec la mastocytose (intolérance, précaution à cause des conseils diététiques...).

Le type d'intolérance était ensuite étudié: évaluation des effets de ces aliments en terme de déclenchement des symptômes de la mastocytose c'est à dire reconnus comme accentuant ou déclenchant:

- un prurit, une urticaire.
- troubles digestifs incluant douleur abdominale/diarrhée/nausée/reflux gastro-œsophagien
- manifestations paroxystiques incluant flush/malaise/sueur
- anaphylaxie (choc et œdème)
- autres manifestations.

Les termes étaient simplifiés afin d'obtenir une réponse éclairée du patient (démangeaisons/ plaques rouges qui grattent // douleur au ventre/diarrhée/nausée ou vomissement, reflux acide// bouffées de chaleur/malaise/sueur // œdème / choc allergique// autres manifestations).

Une question ouverte à la fin du questionnaire sur l'existence d'autre aliment non cité responsable d'intolérance était également posée au patient.

Un recueil de certaines données a été effectué à partir des données du dossier médical du patient portant sur:

- âge
- sexe
- type de mastocytose (cutanée, systémique indolente) selon la classification OMS des mastocytoses.
- ancienneté de la mastocytose (nombre d'année à partir du diagnostic de certitude)
- délai diagnostique (intervalle en année entre le début des symptômes rapportés et la date du diagnostic)
- taux de tryptase le plus récent au moment de l'étude
- atteinte digestive (atteinte fonctionnelle clinique caractérisée par des diarrhées fréquentes, et/ou des douleurs abdominales fréquentes ou/et atteinte histologique à type d'augmentation non spécifique des mastocytes de la muqueuse et sous-muqueuse ou/et la présence de gastrite/ulcères/œsophagite). Les patients non explorés d'un point de vue digestif et ne

rapportant pas de symptomatologie digestive étaient considérés comme non atteint.

- atteinte osseuse (présence d'une ostéoporose à l'ostéodensitométrie, antécédent de fracture d'os long et/ou de tassement vertébral non traumatique, anomalie radiologique condensante ou déminéralisante). Les patients non explorés d'un point de vue osseux étaient considérés comme non atteints.

#### **4. Comparaison des caractéristiques du groupe tolérant et du groupe intolérant.**

Après avoir étudié la prévalence de l'observance des mesures diététiques et de l'intolérance alimentaire dans notre population, les différentes caractéristiques des sous-groupes de notre population ont été étudiées et comparées avec l'aide de plusieurs tests statistiques.

Les données comparées ont été:

- le sexe et l'âge
- le délai diagnostique et l'ancienneté de la mastocytose
- le taux de tryptase
- le type de mastocytose
- la présence d'une atteinte digestive ou non
- la présence d'une atteinte osseuse ou non.

Les données ont été regroupées dans des tableaux.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de logiciel Excel 2010 (Microsoft. Inc.). Les variables quantitatives ont été résumées en utilisant les statistiques descriptives suivantes: fréquence, médiane, intervalle de confiance, écart-type.

Le test de Fischer a été utilisé pour comparer des variables qualitatives ayant une distribution normale sur un échantillon de petite taille.

Les variables qualitatives n'ayant pas une distribution normale ont été comparées selon une comparaison de moyenne avec un test non paramétrique: le test de Mann et Whitney.

## **5. Étude du profil des patients déclarés comme intolérants:**

Les prévalences des types d'intolérance ont été calculées: digestive, cutanée, générale, œdème, choc. Le nombre d'intolérance déclaré par patient a été comparé au taux de tryptase par une méthode non paramétrique de corrélation des rangs de Spirmann.

Les intolérances aux différents aliments ont été comptabilisées ainsi que le type d'intolérance associé afin de déterminer si certains aliments étaient plus fréquemment responsables d'intolérance chez les patients atteints de mastocytose.

## RESULTATS:

### I. Description de l'échantillon:

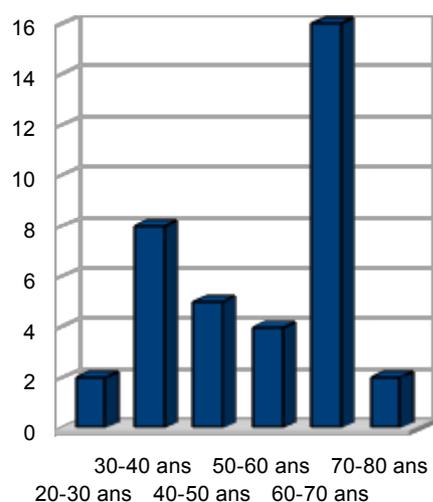
Cinquante deux dossiers de patients atteints de mastocytose ont été sélectionnés dans la base de données PMSI. 38 dossiers ont été retenus (exclusion des patients ayant un âge inférieur à 18 ans, patients décédés, patients perdus de vue) et 37 patients ont accepté de participer à l'étude en donnant leur consentement oral. 30 patients ont été vus lors de leur visite au CHU pendant des entretiens. 8 patients ont été contactés pour un entretien téléphonique.

#### 1. Caractéristiques sociodémographiques:

Sexe: 13 hommes/ 24 femmes (35%/ 65%)

Age médian: 58 ans (27 ans/76 ans)

On note une prédominance des 60-70 ans dans l'échantillon.



Graphique 1. Répartition des patients par tranche d'âges.

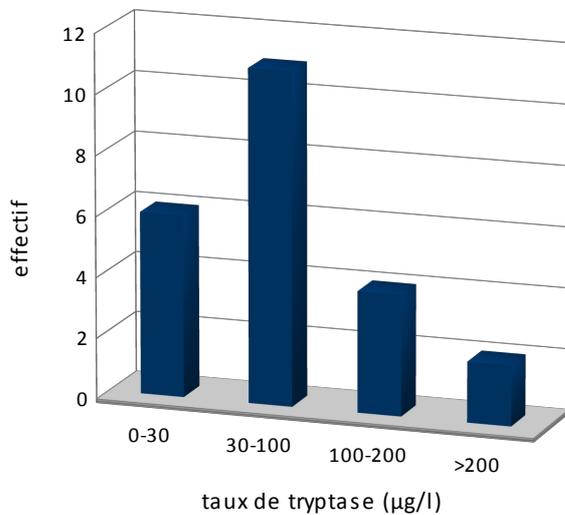
## 2. Caractéristiques de la maladie:

### – type de mastocytose:

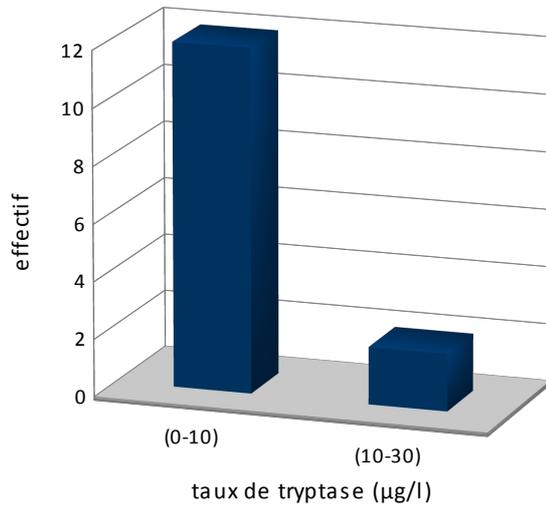
Nos patients présentaient 2 types de mastocytose: des mastocytoses cutanées (type 1) et des mastocytoses systémiques indolentes (type 2) diagnostiquées sur le prélèvement médullaire. Il n'y avait pas de mastocytose agressive dans notre échantillon.

	Type 1	Type 2
Effectif de patients (%)	14 (38%)	23 (62%)
Taux de tryptase médian (µg/l)	5,15	41
Moyenne du taux de tryptase	7,66	68,2

Tableau X. Répartition des patients selon le type de mastocytose et la médiane et moyenne du taux de tryptase.



Graphique 2. Répartition des patients en fonction du taux de tryptase dans le groupe de mastocytose systémique.



Graphique 3. Répartition des patients en fonction du taux de tryptase dans le groupe mastocytose cutanée.

On peut voir de façon claire que les patients ayant une mastocytose cutanée ont un taux de tryptase inférieur à 30, voire inférieur à 10 pour 86% des patients. 74% des patients ayant une mastocytose systémique ont un taux de tryptase supérieur à 30 µg/L.

**– ancienneté et délai diagnostic:**

Le délai diagnostique moyen de mastocytose dans l'échantillon est de 8,7 ans avec un écart-type de 8 ans environ. L'ancienneté de la mastocytose est de 8,9 ans en moyenne (1 an à 34 ans).

**– atteinte digestive:**

19 patients avaient une atteinte digestive soit 51% des patients. On retrouvait 9 atteintes cliniques (douleurs abdominales et /ou diarrhée) et 10 atteintes cliniques avec atteintes histologiques (oesophagite, gastrite, ulcère, infiltrat mastocytaire pathologique sur les prélèvements muqueux).

Atteinte digestive (clinique et/ou histologique)	oui	non

Nombre de patients	19	18
Taux moyen de tryptase	67,3	22,01

*Tableau XI. Atteinte digestive et taux de tryptase.*

**- atteinte osseuse:**

9 patients avaient une ostéoporose, 7 une ostéopénie.

**- atteinte médullaire:**

23 patients avaient une atteinte médullaire (62%) et 14 patients n'avaient pas d'atteinte médullaire ou n'avaient pas été explorés par biopsie médullaire en raison de l'absence d'argument pour une mastocytose systémique (38%).

**II. Connaissance des règles diététiques:**

100 % des patients déclaraient connaître les règles diététiques liées à leur maladie, c'est à dire savoir qu'il leur était recommandé l'éviction de certains aliments qui pourraient déclencher des manifestations paroxystiques de leur maladie.

### III. Observance:

Vingt et un patients déclaraient ne pas respecter ou faire attention à ses règles soit 56,8%; 10 déclaraient les respecter un peu (27%), 5 beaucoup soit 13,5% et 1 patient seulement complètement.

	observant	Non observant
Homme	3	10
femme	13	11
Total patient	16	21
Âge moyen	54,56	54,8
Ancienneté moyenne	9,69	8,25
Délai diagnostic	8,63	8,7
Mastocytose SI	13	10
Mastocytose cutanée	3	11
tryptase	63,08	33,31

*Tableau XII. Caractéristiques comparées du groupe observant et non observant. (SI: systémique indolente)*

– **Sexe:** il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes (p-value= 0,055) mais en raison de la petite taille de l'échantillon, il faut nuancer ce résultat car il apparaît quand même que les femmes sont plus observantes que les hommes.

– **Âge:** il n'existe pas de corrélation entre le caractère observant ou non et l'âge des patients.

– **Tryptase:** il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre le caractère observant ou non et le taux de tryptase mais on observe une différence entre les 2 groupes: la

moyenne de la tryptase est plus élevée dans le groupe observant (63,08) que dans le groupe non observant (33,31).

– Il n'existe pas de corrélation entre le délai diagnostique ainsi qu'entre l'ancienneté de la mastocytose et le caractère observant ou non.

– **Type de mastocytose: il existe une différence significative entre les 2 groupes (p-value = 0,03234).** Le type de mastocytose influe sur l'observance: les patients ayant une mastocytose systémique indolente sont plus observants que les mastocytoses cutanées.

#### IV. Intolérance alimentaire:

	<b>intolérants</b>	<b>tolérants</b>
Femme	15	9
Homme	5	8
Total	20	17
Âge moyen	54,65	54,75
Taux de tryptase moyen	57,86	30,49
Mastocytose SI	19	7
Mastocytose cutanée	1	10
Ancienneté de la mastocytose	9,8	7,75
Atteinte digestive	16 oui/4 non	3 oui/14 non
Atteinte osseuse	11 oui/9 non	4 oui/13 non

*Tableau XIII. Caractéristiques du groupe tolérant et du groupe intolérant.*

#### V. GROUPE INTOLERANT:

## 1. Prévalence de l'intolérance alimentaire:

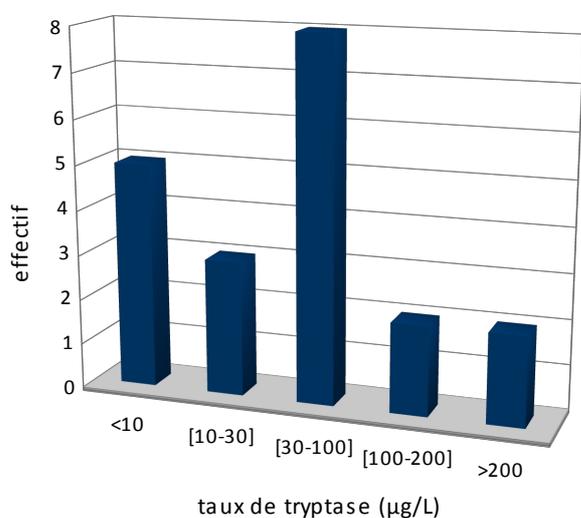
20 patients sur 37 déclaraient être intolérant à au moins 1 aliment soit une prévalence de 54% dans notre échantillon. L'intervalle de confiance est la suivante: [0,38; 0,70] au risque 5%.

## 2. Caractéristiques du groupe intolérant:

– **Sexe:** 15 femmes, 5 hommes.

– **Âge moyen:** 54,5 ans (32ans/ 74ans).

– **Taux de tryptase moyen:** 57,86  $\mu\text{g/l}$  avec un écart-moyen de 40,71  $\mu\text{g/l}$  (extrêmes allant de 1,2 à 243  $\mu\text{g/l}$ )



Graphique 4. Répartition des taux de tryptase dans le groupe intolérant. 60% des patients ont une tryptase supérieure à 30  $\mu\text{g/L}$ .

- **Type de mastocytose:** 19 patients présentaient une mastocytose systémique indolente dans le groupe intolérant, ce qui représente donc 95% de la population de ce groupe de patients. Il y avait une mastocytose cutanée.
- **Atteinte digestive:** 16 patients présentaient une atteinte digestive, soit 80% des patients.

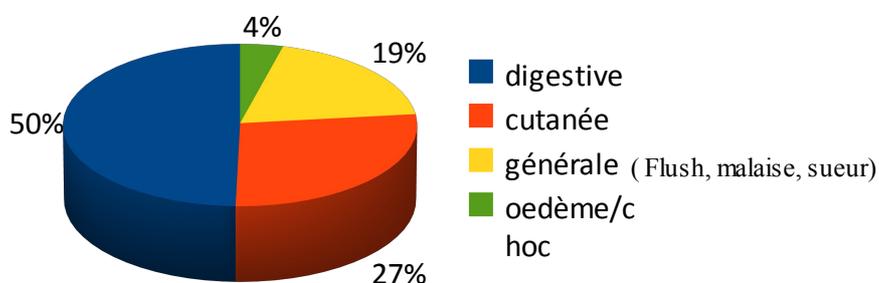
## 3. Profil des intolérances aux aliments riches en histamine et histamino-libérateurs:

Les intolérances alimentaires aux aliments riches en histamine et histamino-libérateurs ont été étudiées pour 19 patients. 1 patient a été exclu de part son respect strict des règles diététiques depuis 2 ans, ne lui permettant pas de se souvenir quel type d'intolérance il présentait aux aliments cités.

Les intolérances décrites à cette catégorie spécifique d'aliment étaient:

- digestive: 17/19
- cutané: 11/19
- générale (flush, malaise, sueur): 11/19
- oedème: 3/19
- choc: 1/19

En terme de pourcentage rapporté aux intolérances totales (151 intolérances), les intolérances digestives représentaient 49,6% des intolérances totales rapportées, les intolérances cutanées 27,2%, les intolérances générales 19,2%, les œdèmes et choc 4%. Il n'y avait qu'un seul antécédent de choc dans notre population; il s'agit d'un choc anaphylactique aux fruits de mer dont les explorations allergologiques ont prouvé la nature IgE dépendante de cette manifestation.



Graphique 5. Répartition des types d'intolérance aux aliments riches en histamine et histamino-libérateurs dans la population intolérante.

On remarque une nette prédominance des symptômes digestifs et cutanés dans les réactions rapportées par les patients aux aliments riches en histamine et histamino-libérateurs.

Les patients s'étant déclarés comme intolérant avaient en moyenne 5,6 intolérances aux

aliments histamino-libérateurs et riches en histamine. L'annexe 3 regroupe la répartition des intolérances en fonction du type d'aliment.

Il n'existe pas de corrélation entre le nombre d'intolérance déclarée et le taux de tryptase (méthode non paramétrique des rangs de Spirman). Un patient intolérant ne verra pas son nombre d'intolérances déclarées varier en fonction du taux de tryptase.

La répartition des intolérances aux aliments histamino-libérateurs et riches en histamine était sensiblement la même. Autant de réactions d'intolérances étaient rapportées pour les 2 catégories d'aliments.

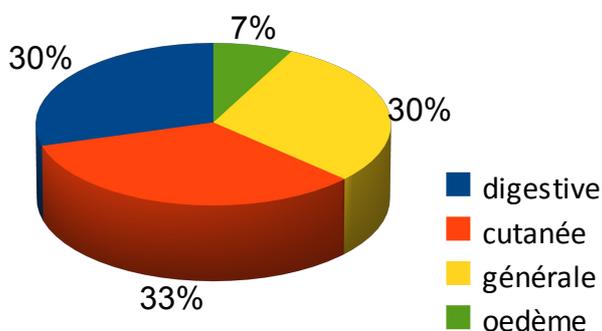
#### **4. Intolérance à l'alcool:**

#### 4.1 Prévalence:

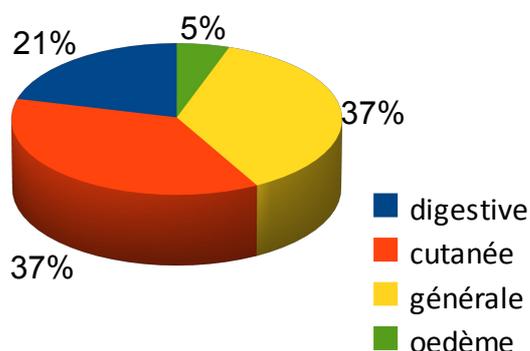
Dans le groupe de 20 patients intolérants, 18 patients déclarent consommer de l'alcool fort et 14 se déclarent intolérants soit 77,8% d'intolérance à l'alcool. 19 patients déclarent consommer du vin et 13 patients se déclarent intolérants soit 73,5% d'intolérance au vin.

Si l'on rapporte cette prévalence à l'ensemble de notre échantillon de patients atteints de mastocytose et consommant de l'alcool et/ou du vin, l'intolérance à l'alcool est estimée à 53%; l'intolérance au vin est estimée à 37%.

#### 4.2 Profil des intolérances à l'alcool:



Graphique 6. Type de manifestation rapportée après la consommation d'alcool fort.



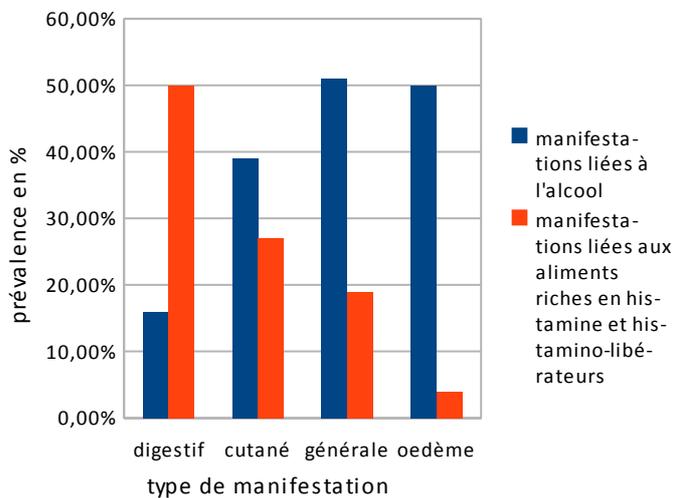
Graphique 7. Type de manifestation rapportée après la consommation de vin.

On remarque que les intolérances rapportées avec l'alcool, que ce soit avec de l'alcool fort ou du vin sont dominées par les manifestations cutanées (urticaire, prurit) et générales (flush,

sensation de malaise).

L'alcool et le vin représente sur l'ensemble des manifestations d'intolérance décrites par les patients intolérants:

- 16% des manifestations d'intolérance digestive.
- 39% des manifestations d'intolérance cutanée.
- 51% des manifestations d'intolérance générale (principalement flush, sensation de malaise).
- 50% des manifestations à type d'œdème.



Graphique 8. Type de manifestations d'intolérance.

On remarque que l'alcool a un profil de manifestations d'intolérance particulier puisque prédominent les manifestations cutanées, générales et les œdèmes contrairement aux manifestations liées à la prise d'aliments riches en histamine et histamino-libérateurs qui sont dominées par les manifestations digestives puis cutanées.

## **VI. GROUPE TOLERANT:**

## **1. Prévalence de l'absence d'intolérance alimentaire:**

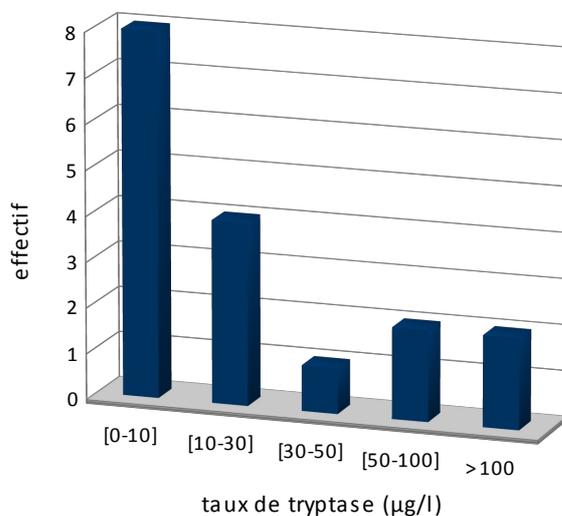
17 patients déclaraient n'avoir aucune intolérance (46%).

## **2. Caractéristiques du groupe tolérant:**

–**sexe:** 9 femmes, 8 hommes

–**âge moyen:** 54, 75 ans

–**taux de tryptase moyen:** 30,49µg/L avec un écart moyen de 28,39 µg/L.



Graphique 9. Répartition du taux de tryptase dans le groupe tolérant. 75% des patients tolérants ont une tryptase inférieure à 30 µg/L.

–**Type de mastocytose:** 7 patients avaient une mastocytose systémique indolente et représentent 41% du groupe tolérant; 10 patients avaient une mastocytose cutanée soit 59% du groupe tolérant.

–**atteinte digestive:** 14 patients n'avaient pas d'atteinte digestive, 3 patients avaient une atteinte clinique ou histologique digestive.

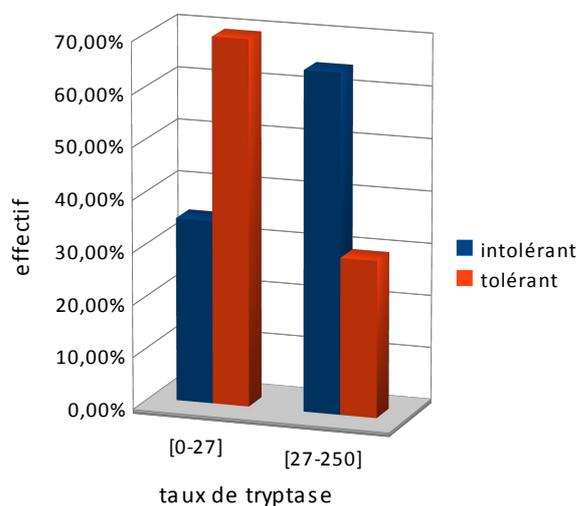
## **V. Comparaison des 2 groupes tolérant/intolérant:**

## 1. Taux de tryptase:

Le taux moyen de tryptase dans le groupe intolérant était de 57,86  $\mu\text{g/l}$  avec un intervalle de confiance calculé à  $[57,86 \pm 30,79]$  soit  $[27,7; 88,65]$ .

Le taux moyen de tryptase dans le groupe tolérant était de 30,49  $\mu\text{g/l}$  avec un intervalle de confiance calculé à  $[30,49 \pm 17,86]$  soit  $[12,63-48,35]$ .

Il existe une différence significative entre la distribution du taux de tryptase entre les 2 groupes selon le test de Mann et Whitney au risque 0.1%. La présence d'une intolérance alimentaire est corrélée au taux de tryptase: plus la tryptase est élevée, plus le risque d'être intolérant alimentaire est grand. **Au vu des intervalles de confiance, on peut dire qu'un taux de tryptase inférieur à 27  $\mu\text{g/l}$  est prédictif de l'absence d'intolérance alimentaire au risque 5%. De la même façon, un taux de tryptase supérieur à 50  $\mu\text{g/L}$  est prédictif de la présence d'une intolérance alimentaire au risque 5%.**



Graphique 10. Taux de tryptase et tolérance/intolérance alimentaire.

On remarque que 70% des patients tolérants ont une tryptase inférieure à 27  $\mu\text{g/l}$ .

65% des patients déclarés intolérants ont une tryptase supérieure à 27  $\mu\text{g/l}$  dont 30% supérieure à 50  $\mu\text{g/l}$ .

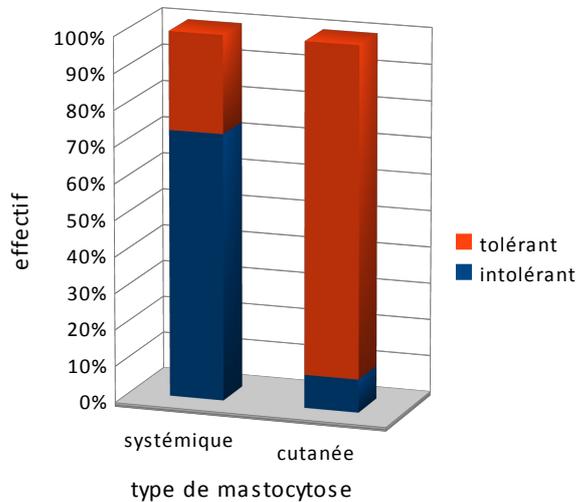
## 2. Sexe:

Le sexe n'influence pas le statut de tolérance alimentaire (test exact de Fisher: p-value= 0,089)

## 3. Type de mastocytose:

Il existe une différence significative entre le type de mastocytose et la présence d'une intolérance (p-value= 0.00066).

La mastocytose systémique est associée à un risque très élevé d'intolérance alimentaire.



Graphique 11. Répartition des types de mastocytoses en fonction du statut de tolérance.

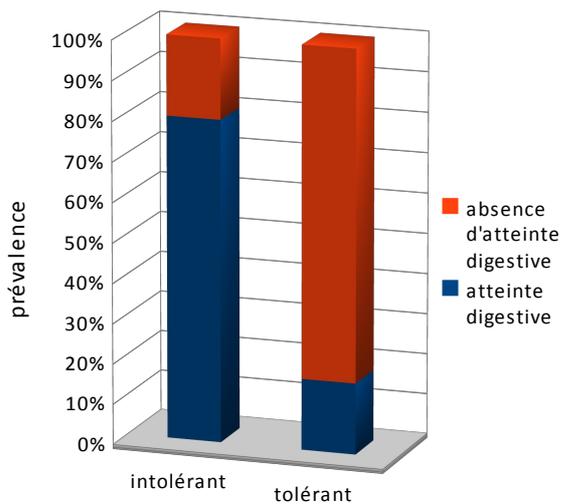
70% des patients intolérants avaient une mastocytose systémique versus 10% pour les patients tolérants. 90% des patients tolérants avaient une mastocytose cutanée.

#### 4. Ancienneté et délai diagnostic:

Il n'y a pas de corrélation entre l'ancienneté de la mastocytose et la présence d'une intolérance alimentaire, de la même façon qu'il n'y a pas de corrélation entre le délai diagnostic et la présence d'une intolérance alimentaire.

#### 5. Atteinte digestive:

Il existe une différence significative entre les 2 groupes concernant la présence d'une intolérance alimentaire et la présence d'une atteinte digestive (p-value = 0,00023). **La présence d'une atteinte digestive est prédictive de la présence d'une intolérance alimentaire.**



Graphique 12. Atteinte digestive et statut de tolérance alimentaire.

Presque 80% des patients intolérants avaient une atteinte digestive clinique ou histologique. Seulement 15% des patients ne rapportant pas d'intolérance alimentaire avaient une atteinte digestive.

#### **6. Atteinte osseuse:**

Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'une atteinte osseuse et le statut de tolérance alimentaire (p-value: 0.0924).

#### **DISCUSSION:**

L'objectif de ce travail était de déterminer les facteurs prédictifs d'intolérance alimentaire, plus particulièrement aux aliments riches en histamine et histamino-libérateurs, chez les patients atteints de mastocytose, afin de pouvoir adapter l'éducation thérapeutique donnée lors du diagnostic.

En pratique clinique courante, la liste des facteurs déclenchant les manifestations paroxystiques de la maladie est remise au patient avec la consigne d'adapter les évictions en fonction de ses expériences et de son ressenti. Par faute d'élément d'orientation, le message délivré est souvent peu clair et mal compris; la question des facteurs alimentaires est importante car un régime d'éviction peut être contraignant et socialement handicapant.

La population ciblée par notre étude a répondu de façon positive à notre demande à plus de 95%, témoignant de l'intérêt porté à la question de l'alimentation dans la mastocytose. Lors du recueil oral de données, les patients avaient de nombreuses questions à nous poser: que peuvent-ils vraiment manger? Si un aliment est bien toléré, doivent-ils quand même l'éviter en raison de sa présence dans la liste de l'AFIRMM?

Tous les patients interrogés déclaraient connaître l'existence de consignes diététiques liées à leur maladie. Ils étaient donc bien systématiquement informés lors du diagnostic et une partie d'entre eux avouait volontiers être perdus par rapport à ces consignes. En effet, certains témoignaient de l'absence complète d'intolérance alimentaire antérieure au diagnostic mais s'étaient tout de même limités pour la consommation de certains aliments après le diagnostic. Il faut souligner à ce propos que le délai diagnostique moyen de la mastocytose dans notre groupe est de 8.7 ans. Les patients ont donc souvent vécu avec leur maladie sans le savoir et ont parfois remarqué que certains aliments étaient mal tolérés sans comprendre pourquoi.

Les caractéristiques sociodémographiques de la population sont à peu près superposables aux études de cohorte retrouvées dans la littérature: étude espagnole de 2009 portant sur 145 patients (58), étude espagnole de 2006 portant sur 113 patients (20). La répartition observée entre mastocytose systémique et mastocytose cutanée est assez classique, avec une fréquence plus élevée de mastocytoses systémiques indolentes. Notre recrutement dans un service de dermatologie exclut les formes agressives de mastocytose, expliquant l'absence complète de ces formes dans notre population. La répartition du taux de tryptase est également cohérente avec les données de la littérature.

51% des patients ont une atteinte digestive dans notre population; la prévalence retrouvée

dans la littérature est souvent plus élevée mais très variable selon les études : 14 à 85% (124, 125). Les symptômes cliniques et les lésions histologiques observées dans notre population sont classiques avec une prédominance des douleurs abdominales et de diarrhées.

Dans notre cohorte, la prévalence retrouvée des intolérances alimentaires est de 54% avec un intervalle de confiance compris entre 38 et 70%. Ces chiffres sont cohérents avec les résultats de l'étude de 2004 de l'AFIRMM portant sur 363 patients: 61% des patients déclaraient un handicap par rapport aux intolérances/allergies alimentaires. La borne inférieure de notre intervalle de confiance est supérieure à la prévalence de l'intolérance alimentaire retrouvée dans la population générale. Même si l'on peut s'accorder à dire que la déclaration d'une intolérance alimentaire par le patient majore la prévalence réelle de cette dernière, le même mode de recueil de données a été employé dans la majorité des études cherchant à évaluer la prévalence des intolérances alimentaires dans la population générale, nous autorisant à comparer les chiffres recueillis et confirmant les résultats obtenus par l'AFIRMM: **il existe bien une réelle augmentation des intolérances alimentaires chez les patients atteints de mastocytose.**

Indirectement, le résultat observé dans l'étude de l'observance des règles diététiques plaide en faveur. En effet, le type de mastocytose influe sur l'observance: les patients ayant une mastocytose systémique indolente sont plus observants que ceux ayant une mastocytose cutanée, ce qui laisse supposer que l'importance de la maladie influe sur le comportement alimentaire. Même si la différence observée concernant la répartition du taux de tryptase n'est pas statistiquement significative, on note que la tryptase est plus élevée dans le groupe observant: 63,08 versus 33,31 dans le groupe non observant. 56,8% des patients déclarent ne pas respecter les règles diététiques. Ce chiffre élevé pose donc la question de la pertinence d'énoncer systématiquement les facteurs de dégranulation mastocytaire alimentaires.

Un seul patient de notre population avait une allergie alimentaire vraie et prouvée (crustacés). Étant donné la petite taille de notre échantillon, il faut nuancer ce résultat mais nous constatons, tout de même, que la fréquence des allergies alimentaires vraies chez les patients atteints de mastocytose ne semble pas plus élevée que dans la population générale, ce qui est confirmé par certaines données de la littérature. Une étude portant sur 210 patients atteints de mastocytose avait conclu à une prévalence similaire des allergies chez les patients atteints de mastocytose et dans la population générale (140).

On observe une répartition assez égale des caractéristiques des patients intolérants (20)

et des patients tolérants (17). La répartition de l'âge est similaire dans les 2 groupes; par contre, on note une prédominance du sexe féminin dans le groupe intolérant, même si cette différence n'est pas statistiquement significative. Le sexe féminin apparaît également comme un facteur de risque d'intolérance alimentaire dans les études portant sur la population générale.

Une des données majeures de nos résultats est la différence du taux de tryptase entre les 2 groupes; la présence d'une intolérance alimentaire est corrélée au taux de tryptase: plus la tryptase est élevée, plus le risque d'intolérance alimentaire est grand. **Nous pouvons dire qu'un taux de tryptase supérieur à 50 µg/l est prédictif de la présence d'une intolérance alimentaire au risque 5%. De la même façon, un taux de tryptase inférieur à 27 µg/L est prédictif de l'absence d'intolérance alimentaire au risque 5%.** Il s'agit là d'un paramètre objectif permettant d'orienter les conseils donnés lors du diagnostic. Il apparaît alors qu'il est utile de préciser aux patients dont le taux de tryptase est inférieur à 27 µg/L qu'ils ne devraient pas présenter d'intolérance alimentaire et donc qu'il est inutile qu'ils s'astreignent à faire attention à leur alimentation. En revanche, si le taux de tryptase dépasse les 50µg/L, la consigne d'éviction de certains aliments reste valable et chaque patient doit observer les éventuelles intolérances qu'il peut présenter afin de minimiser les poussées lésionnelles de sa maladie liée à l'alimentation. Un rendez-vous éventuel avec une diététicienne peut être proposé.

**La présence d'une atteinte digestive, clinique et/ou histologique, apparaît également comme un facteur de risque d'intolérance alimentaire.** En effet, 80% des patients ont une atteinte digestive dans le groupe intolérant. On remarque également que l'atteinte digestive et le taux de tryptase sont liés puisque le taux de tryptase est plus élevé en cas d'atteinte digestive (67,3 versus 22,01 dans le groupe sans atteinte digestive) et que la différence entre les 2 groupes est statistiquement significative. Il faut souligner que l'atteinte digestive en elle-même peut donner l'impression au patient d'avoir des intolérances alimentaires sans que le type d'aliment ingéré et sa capacité de dégranulation sur les mastocytes ne soit responsable.

Enfin, le type de mastocytose oriente également les consignes à donner puisque 95% des patients intolérants ont une mastocytose systémique. 59% des patients dans le groupe tolérant ont une mastocytose cutanée pure.

En dermatologie, beaucoup de patients ont une atteinte cutanée pure, et ils se voient souvent remettre les mêmes consignes que ceux ayant une atteinte systémique. De la même façon, ils ont accès aux mêmes ressources sur le site de l'AFIRMM et adopte parfois des régimes d'éviction qui ne sont pas justifiés. A cet égard, il faut rappeler qu'il n'existe pas dans la littérature de données concernant l'efficacité d'un régime pauvre en aliments histamino-libérateurs et riche en histamine. Il semble donc que la consigne d'éviction de ces mêmes aliments repose sur le déclenchement de poussées lésionnelles de la maladie et non sur l'efficacité au long cours dans le contrôle de la maladie de ce type de régime. A titre d'anecdote, notre patient exclu car respectant scrupuleusement l'éviction de ce type d'aliment signalait une amélioration dans son quotidien mais son suivi objectif (tryptase, explorations cliniques) ne retrouvait pas de bénéfice à cette mesure. Il existait même une certaine progression de la maladie objectivée par une augmentation du taux de tryptase de 30%.

L'étude des types de réactions en lien avec la prise d'aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs retrouve une prédominance des atteintes digestives (49,6%). Les manifestations cutanées ont également une place importante avec 27,2% des manifestations d'intolérance totale ainsi que les manifestations générales (19,2%). On trouve également qu'avec 5,6 aliments responsables d'intolérance en moyenne, un patient ne verra pas son nombre d'intolérance varier en fonction de son taux de tryptase. On peut alors penser qu'il existe une valeur seuil de tryptase au-delà de laquelle le patient réagit aux aliments riches en histamine et histamino-libérateurs avec des variabilités interindividuelles.

La responsabilité de l'alcool dans le déclenchement des manifestations paroxystiques de la maladie est mise en évidence de façon claire. Quelques articles dans la littérature avaient souligné la possible importance des réactions liées à l'alcool chez les patients atteints de mastocytose mais quasi-exclusivement sur des observations portant sur quelques patients avec seulement une étude ouverte portant sur 1 patient. Soixante-dix-sept pourcent des patients intolérants déclaraient avoir des réactions indésirables en lien avec la prise d'alcool, 73,5% en lien avec la prise de vin. La prévalence globale sur notre population de 37 patients est de 53%, prévalence nettement plus élevée que dans la population générale. De façon intéressante, les manifestations décrites en lien avec la prise d'alcool sont différentes de celles décrites avec les aliments riches en histamine et histamino-libérateurs. Les manifestations d'ordre général sont majoritaires à 51%. La moitié des réactions d'intolérance à type d'œdème survient après la prise d'alcool. Les manifestations cutanées sont majoritaires par rapport aux réactions digestives.

L'ensemble de ces résultats établit des paramètres nous permettant d'adapter les consignes données lors du diagnostic de mastocytose:

– Il n'y a pas lieu de proposer des mesures d'éviction aux patients ayant une tryptase inférieure à 27 µg/L, ce qui est tout de même fréquent dans notre pratique courante en dermatologie. Les patients ne présentant pas d'atteinte digestive de la maladie ne semblent pas à risque de développer des réactions paroxystiques, qu'elles soient digestives, cutanées ou générales.

– Les patients ayant une tryptase supérieure à 50µg/l, une mastocytose systémique, une atteinte digestive sont à risque de présenter des intolérances alimentaires en lien avec la prise d'aliments pouvant déclencher la dégranulation des mastocytes. Il faut donc accorder une place aux mesures diététiques pour ces patients, en leur expliquant que les évictions doivent se faire en fonction de leurs expériences. Il semble utile de proposer à ce type de patient la possibilité de rencontrer une diététicienne informée. Nous avons pu remarquer que les patients avaient de nombreuses questions à poser sur leur alimentation, sujet rarement abordé en consultation en dermatologie. Pouvoir faire délivrer par le médecin puis par la diététicienne un message clair éviterait que les patients s'astreignent à respecter certaines règles non bénéfiques.

– Il semble important de mettre en garde les patients face aux effets de la prise d'alcool. L'alcool apparaît en effet comme étant très pourvoyeur de manifestations paroxystiques de la maladie avec un risque de déclenchement d'œdème non négligeable.

Nous avons vu qu'il n'existait pas d'étude dans la littérature avec des méthodes objectives sur l'effet des aliments riches en histamine et histamino-libérateurs sur les patients atteints de mastocytose. Il est en effet difficile de conduire des études objectivant ces manifestations car pour être incontestables, la méthode la plus adaptée serait de réaliser des tests de provocation orale avec ces aliments comparés à l'ingestion de placebo. Ce type d'étude serait difficile à mettre en place et on pourrait s'interroger sur son aspect éthique.

La liste des facteurs déclenchant les manifestations paroxystiques de la maladie éditée par l'AFIRMM n'est pas exhaustive et ne repose pas sur des études validées mais sur une expérience clinique et sur l'hypothèse que chez un patient dont le nombre de cellules mastocytaires est fortement augmenté, un apport exogène en histamine ou en une molécule ayant des capacités histamino-libératrices peut induire des symptômes en lien avec la dégranulation des mastocytes. Il n'existe pas de preuve concernant le fait que les mastocytes des patients atteints de mastocytose soient plus facilement activés. La tryptase est le reflet de la masse cellulaire en mastocytes. En mettant en évidence un lien entre tryptase élevée et présence d'intolérance alimentaire, on peut penser que les réactions surviennent en raison du nombre élevé de mastocytes. Les mécanismes expliquant ces réactions semblent être multifactoriels.

On peut se poser la question du rôle des enzymes chargées de métaboliser l'histamine. Les études réalisées chez les patients ayant des pathologies inflammatoires chroniques intestinales, une urticaire chronique retrouvent qu'il y a une diminution de l'activité de la DAO (111). Il n'existe pas d'étude sur le taux de DAO chez les patients atteints de mastocytose. On peut supposer que ce mécanisme peut être impliqué, de par l'atteinte digestive avec altérations des entérocytes avec présence d'un infiltrât inflammatoire qui est très fréquente.

Les atteintes digestives de la mastocytose (ulcère, œsophagite...) jouent un rôle non négligeable dans la physiopathologie de ces réactions d'intolérance. Hypersécrétion acide, altération de la mobilité intestinale sont des facteurs modifiant le profil de tolérance alimentaire.

L'effet de la prise d'alcool chez un patient atteint mériterait des études supplémentaires pour comprendre les mécanismes impliqués dans l'intolérance même si plusieurs hypothèses peuvent être faites. L'acétaldéhyde a des capacités histamino-libératrices sur les mastocytes. L'histamine et l'alcool emprunte des voies de métabolisation commune. L'alcool, dont le vin, sont également riches en histamine. L'implication de plusieurs mécanismes (contenu en histamine, pouvoir histaminolibérateur, déficit en DAO, interférence avec la dégradation de l'histamine) supposés dans l'intolérance à l'alcool expliquerait la fréquence élevée de réactions décrites après ingestion d'alcool.

Notre étude présente un certain nombre de limites:

Tout d'abord, il existe un biais de sélection: notre cohorte est constituée de patients suivis en dermatologie ce qui exclut de fait la plupart des mastocytoses systémiques agressives ou leucémiques. Notre étude ne peut donc être étendue à la population globale de mastocytoses. Nos résultats s'accordent tout de même à dire qu'une atteinte systémique et un taux élevé de tryptase sont des facteurs de risque: ces patients présenteront probablement des intolérances alimentaires et les consignes diététiques éclairées restent valables. La sélection d'une population dermatologique nous a permis de comprendre que les patients ayant une urticaire pigmentée isolée ne sont pas concernés pour la plupart par ces mesures.

L'autre limite est le mode de recueil de données. Il existe un biais de mémoire lié au type d'information recueilli, à savoir l'effet de certains aliments. Nos chiffres reposent en effet sur un sentiment subjectif d'intolérance du patient à tel ou tel aliment et il est parfois difficile de mettre en relation symptômes et prise d'un aliment particulier. Cependant, la population atteinte de mastocytose est une population sensibilisée aux effets des aliments et les patients n'hésitaient pas souvent pour répondre. Il leur était demandé si l'effet de la prise d'un aliment avait déjà entraîné une intolérance et si la prise de ce même aliment avait reproduit la même réaction, alors l'intolérance était prise en compte. Ils se souvenaient en effet assez distinctement des effets d'un aliment précis car ce dernier avait pu produire un handicap important à un moment donné. Dans ce que nous rapportent les patients atteints, la réaction d'intolérance à un aliment donné est assez reproductible. En théorie, pour prouver une intolérance, il faudrait pouvoir conduire une étude avec provocation orale contre placebo.

L'objectif principal de notre travail était de connaître la prévalence des intolérances alimentaires, plus particulièrement aux aliments riches en histamine et histamino-libérateurs,

dans la population atteinte de mastocytose suivie en dermatologie et de savoir si un profil de patient intolérant se dégageait des résultats. En ayant obtenu 2 populations distinctes de taille relativement identique, à savoir tolérants et intolérants, nous avons pu définir des critères permettant d'éclairer les consignes diététiques données lors du diagnostic. Ces résultats nous permettent pour une population donnée d'éviter de délivrer des consignes non adaptées, aboutissant souvent à un message peu clair et à des évictions non justifiées. La mastocytose est une maladie chronique ayant un retentissement important sur la qualité de vie; éviter des contraintes alimentaires non justifiées permet d'améliorer leur qualité de vie. Le dermatologue garde une place centrale dans la prise en charge de la mastocytose car lui seul souvent diagnostique les mastocytoses, surtout les formes cutanées pures, et la délivrance lors du diagnostic initial d'une liste d'aliments à éviter a des conséquences importantes dans le quotidien du patient.

Avoir des outils permettant d'orienter les conseils, à savoir le taux de tryptase, le type de mastocytose, la présence ou non d'une atteinte digestive, permet de cibler la population devant recevoir cette information.

Enfin, une mise en garde contre l'alcool semble être importante.

## **Bibliographie:**

1. Branford WA. Edward Nettleship (1845-1913) and the description of urticaria pigmentosa. *Int J Dermatol.* 1994 ; 33:214-6.
2. Hasegawa J., Bluefarb SM. Urticaria pigmentosa (mastocytosis). *Arch Intern Med.* 1960;106:417-27.
3. Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, et al. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine* 1988; 67: 345-68.
4. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med.* 1987;316:1622-6.
5. Longley BJ Jr, Morganroth GS, Tyrrell L, et al. Altered metabolism of mast-cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis. *N Engl J Med.* 1993;328:1302-7.
6. Bessis D. Guillot B. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et autres affections systémiques apparentées. Springer; 2007: 271.
7. Fine J. Mastocytosis. *Int J Dermatol.* 1980;19:117-23.
8. Boissan M, Arock. Mastocytes et mastocytoses. *Hématologie.* 1999, 5; 348-60.
9. Taylor ML, Metcalfe DD. Kit signal transduction. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14:517-35.
10. Lim KH, Pardanani A, Tefferi A. KIT and mastocytosis. *Acta Haematol.* ; 2008; 119:194-8.
11. Kitayama H, Tsujimura T, Matsumura I, et al. Neoplastic transformation of normal hematopoietic cells by constitutively activating mutations of c-kit receptor tyrosine kinase. *Blood.* 1996;88:995-1004.
12. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood.* 2006;108:2366-72.
13. Saurat, Grosshans, Laugier, Lachapelle. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* 5<sup>e</sup> édition. Masson, 2008: 1176.
14. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood.* 2008;112:946-56.
15. Marquardt DL, Wasserman SI. Mast cells in allergic diseases and mastocytosis. *West J Med.* 1982;137:195-212.
16. Harvima IT, Nilsson G. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91:644-50.
17. Zhang D, Spielmann A, Wang L, et al. Mast-cell degranulation induced by physical stimuli involves the activation of transient-receptor-potential channel TRPV2. *Physiol Res.* 2012;61:113-24.

18. Galli SJ, Costa JJ. Mast-cell-leukocyte cytokine cascades in allergic inflammation. *Allergy*. 1995;50:851-62.
19. Laine E, Chauvot de Beauchêne I, Perahia D et al. Mutation D816V alters the internal structure and dynamics of c-KIT receptor cytoplasmic region: implications for dimerization and activation mechanisms. *PLoS Comput Biol*. 2011;7:e1002068
20. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*.2006;108:2366-72.
21. Gerbaulet A, Wickenhauser C, Scholten J, et al. Mast cell hyperplasia, B-cell malignancy, and intestinal inflammation in mice with conditional expression of a constitutively active kit. *Blood*. 2011; 117:2012-21.
22. Zappulla JP, Dubreuil P, Desbois S, et al. Mastocytosis in mice expressing human Kit receptor with the activating Asp816Val mutation. *J Exp Med*.;202:1635-41.
23. Kitayama H, Kanakura Y, Furitsu T et al. Constitutively activating mutations of c-kit receptor tyrosine kinase confer factor-independent growth and tumorigenicity of factor-dependent hematopoietic cell lines. *Blood*. 1995;85:790-8.
24. Izikson L, English JC 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2006 ; 55:193-208.
25. Arock M. Mastocytosis, classification, biological diagnosis and therapy. *Ann Biol Clin*. 2004;62:657-69.
26. Alto WA, Clarcq L. Cutaneous and systemic manifestations of mastocytosis. *AmFam Physician*. 1999 ; 59:3047-54, 3059-60.
27. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One*. 2008;3:e2266.
28. Tomita Y, Maeda K, Tagami H. Histamine stimulates normal human melanocytes in vitro: one of the possible inducers of hyperpigmentation in urticaria pigmentosa. *J Dermatol Sci*. 1993; 6:146-54.
29. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 1991; 96:32S-39S.
30. Bodemer C., Cambazard F. Mastocytoses de l'enfant. *Dermatologie pédiatrique*. 2012.
31. Altiner A, Tzu J, Patel R, Meehan S, Sanchez M. Telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Dermatol Online J*. 2011;17:7.
32. Lange M, Niedozytko M, Niedozytko B, Lata J, Trzeciak M, Biernat W. Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1565-71.

33. Barete S, Assous N, de Gennes C, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1838-41.
34. Benucci M, Bettazzi C, Bracci S, et al. Systemic mastocytosis with skeletal involvement: a case report and review of the literature. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009; 6:66-70.
35. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Grandpeix-Guyodo C, et al. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16:1247-53.
36. Valent P, Horny HP, Triggiani M, Arock M. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:119-27.
37. Loan Hoang-Ngoc, André Brizard, Olivier Hermine, Françoise Valensi. Mastocytoses systémiques associées à un syndrome myélodysplasique. *Hématologie*; 6 : 545-50.
38. Du S, Rashidi HH, Le DT, Kipps TJ, Broome HE, Wang HY. Systemic mastocytosis in association with chronic lymphocytic leukemia and plasma cell myeloma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3:448-57.
39. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology.* 2001; 57:47-55.
40. Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Pillet N, Montestruc F, Gineste P, Barete S, Damaj G, Moussy A, Lortholary O, Hermine O. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS One.* 2011;6:e26375.
41. Kasper CS, Freeman RG, Tharp MD. Diagnosis of mastocytosis subsets using a morphometric point counting technique. *Arch Dermatol.* 1987;123:1017-21.
42. Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-25.
43. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:435-53.
44. Sperr WR, Escribano L, Jordan JH, Scherthaner GH, Kundi M, Horny HP, Valent P. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res.* 2001;25:529-36.
45. Escribano L, Díaz-Agustín B, Núñez R, Prados A, Rodríguez R, Orfao A. Abnormal expression of CD antigens in mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;127:127-32.
46. Valent P, Arock M, Akin C, Sperr WR, Reiter A, Sotlar K, et al. The classification of systemic mastocytosis should include mast cell leukemia (MCL) and systemic mastocytosis with a clonal hematologic non-mast cell lineage disease (SM-AHNMD). *Blood.* 2010;116:850-1.

47. Baek JY, Li CY, Pardanani A, Butterfield JH, Tefferi A. Bone marrow angiogenesis in systemic mast cell disease. *J Hematother Stem Cell Res.* 2002;11:139.
48. Valent P, Horny HP, Triggiani M, Arock M. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:119-27.
49. Morrow JD, Guzzo C, Lazarus G, Oates JA, Roberts LJ 2nd. Improved diagnosis of mastocytosis by measurement of the major urinary metabolite of prostaglandin D2. *J Invest Dermatol.* 1995;104:937-40.
50. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Lechner K, Bennett JM, Metcalfe DD. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol.* 2003; 122: 695-717
51. Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine (Baltimore).* 1988;6:345-68.
52. Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol.* 1991; 96: 60-65.
53. Longley BJ, Reguera MJ, and Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res.* 2001;25:571-6.
54. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009; 113:5727-36.
55. Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol.* 2010;17:125-32.
56. Horny HP, Parwaresch MR, Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Hum Pathol.* 1985;16: 808-14.
57. Teodosio C, García-Montero AC, Jara-Acevedo M, et al.. Mast cells from different molecular and prognostic subtypes of systemic mastocytosis display distinct immunophenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 ; 125:719-26.
58. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:514-21.
59. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood.* 2010 ; 115:150-1.
60. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Cazalaà JB, et a. Mastocytose et anaesthesie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:61-73.

61. Gasiior-Chrzan B, Falk ES. Systemic mastocytosis treated with histamine H1 and H2 receptor antagonists. *Dermatology*. 1992;184:149-52.
62. Kurosawa M, Amano H, Kanbe N, et al. Heterogeneity of mast cells in mastocytosis and inhibitory effect of ketotifen and ranitidine on indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 ;100: 25-32.
63. Johnson GJ, Silvis SE, Roitman B, Blumenthal M, Gilbert HS. Long-term treatment of systemic mastocytosis with histamine H2 receptor antagonists. *Am J Gastroenterol*. 1980 ; 74:485-9.
64. Czarnetzki BM. A double-blind cross-over study of the effect of ketotifen in urticaria pigmentosa. *Dermatologica*. 1983;166:44-7.
65. Ritter M, El-Nour H, Hedblad MA, et al. Serotonin and its 5-HT1 receptor in human mastocytosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012 ; 34:679-85.
66. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:852-5.
67. Zandi S, Kalia S, Lui H. UVA1 phototherapy: a concise and practical review. *Skin Therapy Lett*. 2012 ; 17:1-4.
68. Bouchelouche K, Nordling J, Hald T, Bouchelouche P. The cysteinyl leukotriene D4 receptor antagonist montelukast for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*. 2001 ; 166:1734-7.
69. Brazzelli V, Grasso V, Manna G, Barbaccia V, Merante S, Boveri E, Borroni G. Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26: 465-9.
70. Hartmann K, Siebenhaar F, Belloni B, et al. Effects of topical treatment with the raft modulator miltefosine and clobetasol in cutaneous mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2010;162 :185-90.
71. Lim AY, Ostor AJ, Love S, Crisp AJ. Systemic mastocytosis: a rare cause of osteoporosis and its response to bisphosphonate treatment. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:965-6
72. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Osteoporosis and bone marrow mastocytosis: dissociation of skeletal responses and mast cell activity during long-term bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res*. 2002;17:567-9.
73. Georgin-Lavialle S, Barete S, Suarez F, et al. Current concepts and treatment advances in systemic mastocytosis. *Rev Med Interne*. 2009; 30:25-34.
74. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol*. 2002 ; 119:1090-7

75. Böhm A, Sonneck K, Gleixner KV, Schuch K, et al. In vitro and in vivo growth-inhibitory effects of cladribine on neoplastic mast cells exhibiting the imatinib-resistant KIT mutation D816V. *Exp Hematol.* 2010; 38:744-55.
76. Marrache F, Mémain N, Bonté I, et al. Treatment of systemic mastocytosis. *Rev Med Interne.* 2003 ; 24:594-601.
77. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* 2009 ; 84:790-4.
78. Pardanani A, Elliott M, Reeder T, Li CY, Baxter EJ, Cross NC, Tefferi A. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet.* 2003; 362: 535-6.
79. Paul C, Sans B, Suarez F, et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol.* 2010; 85:921-5.
80. Damaj G, Bernit E, Ghez D, et al.. Thalidomide in advanced mastocytosis. *Br J Haematol.* 2008;141:249-53.
81. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:467-83.
82. Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr.* 2001 ;55 : 298-304.
83. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP & Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the Dutch population. *J. Allergy Clin. Immunol* 1994. 93;446 -456.
84. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J & Rona R : A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127 -1130.
85. Altman DR & Chiaramonte LT: Public perception of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996;97: 1247- 1251.
86. Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, Norman E & Sjoberg O : Prevalence of sensitisation to food allergens in adult Swedes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1996; 77: 327-332.
87. Zopf Y, Baenkler HW, Silbermann A, Hahn EG, Raithel M. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106: 359-69.
88. Suarez FL, Savaiano DA. Lactose digestion and tolerance in adult and elderly Asian-Americans. *Am J Clin Nutr.* 1994 ;59:1021-4.
89. Dahlén B, Boréus LO, Anderson P, Andersson R, Zetterström O. Plasma acetylsalicylic acid and salicylic acid levels during aspirin provocation in aspirin-sensitive subjects. *Allergy.*

1994 ;4943-9.

90. Hodge L, Swain A, Faulkner-Hogg K. Food allergy and intolerance. *Aust Fam Physician*. 2009;38:705-7.

91. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, Dubois AE. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med*. 2005 ; 63:244-9.

92. Victor Ladero, Marina Calles, María Fernández and Miguel A. Alvarez. Toxicological Effects of Dietary Biogenic Amines. *Current Nutrition & Food Science*. 2010; 6: 145-156.

93. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ 2nd. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med*. 1991;324:716-20.

94. Böttcher I, Klimek L. Histamine intolerance syndrome. Its significance for ENT medicine. *HNO*. 2008 ;56 :776-83.

95. Blob LF, Sharoky M, Campbell BJ, Kemper EM, Gilmor MG, VanDenberg CM, AzzaroAJ. Effects of a tyramine-enriched meal on blood pressure response in healthy male volunteers treated with selegiline transdermal system 6 mg/24 hour. *CNS Spectr*. 2007;12:25-34.

96. Sattler J, Lorenz W, Kubo K, Schmal A, Sauer S, Luben L. Foodinduced histaminosis under diamine oxidase (DAO) blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. *Agents Actions* 1989;27:212– 4.

97. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, Nordlee JA, Wiener MB, Holden K, Koepke JW, Busse WW. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 81:1159-67.

98. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011;121:827-35.

99. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:133-40.

100. Locquet A, Nemni A, Just J. Food allergies in children. *Soins*. 2011;760:42-5.

101. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007 ; 85:1185-96.

102. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev*. 1997;49:253-78.

103. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho C. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *An Bras Dermatol*. 2010;85:195-210.

104. Schwelberger HG, Hittmair A, Kohlwein SD. Analysis of tissue and subcellular

localization of mammalian diamine oxidase by confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Inflamm Res* 1998;47: S60 –1.

105. Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2008; 15:485-95.

106. Yamauchi K, Sekizawa K, Suzuki H, et al. Structure and function of human histamine N-methyltransferase: critical enzyme in histamine metabolism in airway. *Am J Physiol* 1994;267:L342–9.

107. Schmidt WU, Sattler J, Hesterberg R, et al. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? *Agents Actions* 1990;30:267–70.

108. Petersen J, Raithel M, Schwelberger HG. Characterisation of functional polymorphisms of the human diamine oxidase gene. *Inflamm Res*. 2005;54:S58-9.

109. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schohn H, Feldman L, Mallie JP, Gueant JL. Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1993 ; 23:1015-20.

110. Kanny G, Grignon G, Dauca M, Guedenet JC, Moneret-Vautrin DA. Ultrastructural changes in the duodenal mucosa induced by ingested histamine in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 1996 ;51:935-9.

111. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy*. 1990;20:373-6.

112. King W, McCargar L, Joneja JM, Barr SI. Benefits of a Histamine-Reducing Diet for Some Patients with Chronic Urticaria and Angioedema. *Can J Diet Pract Res*. 2000;61:24-26.

113. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25: 305-11.

114. Komericki P, Klein G, Reider N, Hawranek T, Strimitzer T, Lang R, Kranzelbinder B, Aberer W. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr*. 2011 ;123:15-20.

115. Ranjit Kumar Chandra. Food hypersensitivity and allergic disease: a selective review. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 526-9.

116. Moneret-Vautrin DA, de Korwin JD, Tisserant J, Grignon M, Claudot N. Ultrastructural study of the mast cells of the human duodenal mucosa. *Clin Allergy* 1984;14:471– 81.

117. Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease.

Oxid Med Cell Longev. 2010;3:178-85.

118. Schwelberger HG. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. In: Falus A, ed. Histamine: biology and medical aspects. Budapest, Hungary: SpringMed Publishing, 2004:43–52.

119. Ehlers I, Hipler UC, Zuberbier T, Worm M. Ethanol as a cause of hypersensitivity reactions to alcoholic beverages. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1231-5.

120. Sticherling M, Brasch J. Alcohol: intolerance syndromes, urticarial and anaphylactoid reactions. *Clin Dermatol*. 1999;17:417-22.

121. Wantke F, Götz M, Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc*. 1994;15:27-32.

122. Wantke F, Hemmer W, Haglmüller T, Götz M, Jarisch R. Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996 ;110:397-400.

123. Malone MH, Metcalfe DD. Histamine in foods: its possible role in non-allergic adverse reactions to ingestants. *N Engl Reg Allergy Proc*. 1986; 7:241-5.

124. Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:579-623.

125. Lee JK, Whittaker SJ, Enns RA, Zetler P. Gastrointestinal manifestations of systemic mastocytosis. *World J Gastroenterol*. 2008 ;14:7005-8.

126. Cherner JA, Jensen RT, Dubois A, et al. Gastrointestinal dysfunction in systemic mastocytosis — a prospective-study. *Gastroenterology*. 1988; 95:657–667.

127. Ammann RW, Vetter D, Deyhle P, et al. Gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis. *Gut*. 1976;17:107–112.

128. Poynard T, Nataf C, Messing B, et al. Secretory diarrhea and prostaglandin D2 overproduction in systemic mastocytosis. *N Engl J Med*. 1982;307:186.

129. Broitman SA, McCray RS, May JC, et al. Mastocytosis and intestinal malabsorption. *Am J Med*. 1970;48:382–389.

130. Hirschowitz BI, Groarke JF. Effect of cimetidine on gastric hypersecretion and diarrhea in systemic mastocytosis. *Ann Intern Med*. 1979;90:769–771.

131. Horny HP, Kaiserling E, Campbell M, Parwaresch MR, Lennert K. Liver findings in generalized mastocytosis. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1989; 63: 532-538

132. Capron JP, Lebrec D, Degott C, Chivrac D, Coevoet B, Delobel J. Portal hypertension in systemic mastocytosis. *Gastroenterology*. 1978; 74: 595-597

133. Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, Patella V, Trio R, D'Agostino C, Pecoraro P, D'Agostino L. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic

urticaria. *Eur J Clin Nutr.* 2000 ;54:155-8.

134. Ionescu G, Kiehl R. Monoamine oxidase and diamine oxidase activities in atopic eczema. *Allergy* 1988;43:318-9.

135. Management of chronic urticaria. Recommendations. French Society of Dermatology. National Agency for Health Accreditation and Evaluation. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130 1:1S174-81.

136. Zimatkin SM, Anichtchik OV. Alcohol-histamine interactions. Invited review. *Alcohol Alcohol* 1999;34:141-7.

137. Kawano T, Matsuse H, Kondo Y, et al. Acetaldehyde induces histamine release from human airway mast cells to cause bronchoconstriction. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134: 233-9.

138. Horan RF, Austen KF. Systemic mastocytosis: retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital. *J Invest Dermatol.* 1991; 96 :5S-13S.

139. Bandmann HJ, Kaess H, Langer HD. Mastocytosis simulating a food allergy. *Hautarzt.* 1983 ;34:217-20.

140. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R 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.* 2007;37:1547-55.

141. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hermine O. Mastocytosis is not related to allergic diseases. *Allergy.* 2008 ;63:1248.

# ANNEXES

Récepteur à histamine	Cellules et tissus exprimant les récepteurs
HR1	Cellules nerveuses, muscles lisses vasculaires et des voies

	respiratoires, cellules endothéliales, hépatocytes, cellules épithéliales, éosinophiles, neutrophiles, monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes T et B.
HR2	Cellules nerveuses, muscles lisses vasculaires et des voies respiratoires, hépatocytes, chondrocytes, cellules endothéliales, cellules épithéliales, neutrophiles, éosinophiles, monocytes, lymphocytes T et B.
HR3	Neurones histaminergiques, éosinophiles, cellules dendritiques,
HR4	Moëlle osseuse et cellules hematopoïétiques périphériques, éosinophiles, neutrophiles, lymphocyte T, basophiles

**Annexe 1. localisations des différents récepteurs à histamine.**

cacahuètes	6
noix	5
noisettes	4
chocolat	6
fraises	4
framboises	1
bananes	4
ananas	5
Fruits exotiques	4
tomates	6
Alcool fort	14
crustacés	7
épices	3
Blanc d'oeuf	3
conserves	2
Fruits de mer	6
vin	11
Fromages fermentés	4
charcuterie	3
choucroute	1
Autres aliments	Kiwi 1, yaourt 1, haricot vert 1, citron 1, poisson 1

Aliments histamino-libérateurs selon l'AFFIRM: alcools, crustacés, tomates, épices, blanc d'œuf, fraises, bananes, ananas, fruits exotiques, cacahuètes, noix, noisettes, chocolat.

Aliments riches en histamine: vin, choucroute, fromages fermentés, charcuterie conserves, notamment de poisson et petits pois fruits de mer.

## **Annexe 2. Nombre d'intolérance déclaré pour un aliment donné dans la population intolérante**

**Annexe 1. Questionnaire AFIRMM. Rempli par le patient.**

**Sévérité du**

**handicap**

Catégorie	No.	Handicap	Aucun/0	léger/1	modéré/2	sévère/3	intolérable /4
Peau	1	Prurit (démangeaisons)					
	2	Crises érythémateuses (inflammation, devient rouge)					
	3	Impact psychologique					
Allergie/croc/flush	4	Allergie à la nourriture					
	5	Allergie aux médicaments					
	6	Intolérance olfactive (parfum, tabac)					
	7	Choc anaphylactique					
Gastro-intestinal	8	Flush ( crise de rougeur, de chaleur au niveau du visage)					
	9	Aérophagie, éructation					
	10	Nausée, vomissement					
	11	Douleur gastrique					
	12	Diarrhée					
	13	Syndrome occlusif gastro-intestinale, inflammation, ballonnement, gros ventre, "Chron-like"					
	14	hémorroïdes					
Rhumatologie	15	Douleur osseuse					
	16	Douleur articulaire et musculaire et crampes					
	17	Mobilité/capacité à se déplacer					
constitution	18	Asthénie, fatigue, coup de pompe					
	19	Anorexie, perte de poids					
	20	Statut de performance					
Cardiologie	21	Hypo/hypertension					
	22	Douleur à la poitrine					
	23	Tachycardie, palpitations					
	24	céphalées/maux de tête					
	25	vertige					
	26	Perte de mémoire et difficulté à se souvenir d'un nom ou d'un mot					
	27	Interaction sociale					
	28	Irritabilité (impatience, énervement, manque de contrôle, perte de contrôle)					
	29	Difficulté à se concentrer					
	30	Paranoïa/hallucination					

Catégorie	No.	Handicap	Aucun/0	léger/1	modéré/2	sévère/3	intolérable/4
	31	dépression					
respiratoire	32	toux					
	33	dyspnée/asthme/sifflement					
	34	Difficulté respiratoire					
	35	Fréquence des mictions (uriner)					
Urologie	36	Douleur à la miction					
	37	Dysurie (difficulté de miction)					
	38	incontinence					
	39	Cou et tête/ rhinite-laryngite-angine-conjonctivite-otite-sinusite					
Infection Inflammation	40	Pulmonaire - bronchite					
	41	Cutanée/ furoncles/folliculite					
	42	Acouphène bourdonnement d'oreilles					
	43	Gêne oculaire					
	44	Inflammation des gencives					
	45	verrues					
	Libido	46	Fréquence des rapports				
47		Problème à avoir des rapports (homme: érection, femme: rapports vaginaux douloureux)					
Endocrinologie	48	Sudation/ transpiration					
Vie sociale	49	Impact sur le couple					
	50	Impact sur la vie professionnelle					
	51	Impact sur les amis et la famille					
	52	Impact sur les actions normales de la vie (faire les courses, sortir, vacances...)					

Sévérité du handicap

(grade)

Handicap	Aucun/0	léger/1	modéré/2	sévère/3	intolérable/4
Handicap général (douleur, état général, impact sur la vie)					

