

À PROPOS DE L'AUTEUR

Asfandiyar Mufti, M.D.

Le Dr Asfandiyar Mufti a fait ses études de médecine à l'Université d'Ottawa, où il a obtenu son diplôme en 2017. Il a ensuite effectué sa résidence en dermatologie à l'Université de Toronto en 2022. Au cours de sa résidence, il a également obtenu une maîtrise ès sciences en santé communautaire (formation des enseignants professionnels de la santé) à l'Université de Toronto. Au cours de sa dernière année de résidence, il a reçu le prix F.M. Hill du Women's College Hospital pour le mentorat des résidents, le prix d'enseignant résident du PARO Trust Fund de l'Université de Toronto et le prix d'enseignant résident de l'Association canadienne de dermatologie. Ses intérêts dans le domaine clinique et de la recherche comprennent la dermatologie médicale, la thérapeutique, le soin des plaies, les maladies bulleuses auto-immunes et les lymphomes cutanés. Il a publié de nombreux manuscrits évalués par des pairs, et exerce en milieu universitaire et communautaire, travaillant au Sunnybrook Health Sciences Centre et dans des cliniques de dermatologie médicale de la Région du Grand Toronto.



Affiliations:

Division de dermatologie,
Centre des sciences de la santé Sunnybrook
Université de Toronto

PRISE EN CHARGE DE LA MASTOCYTOSE CUTANÉE

Présentation

Les mastocytoses sont un groupe de maladies caractérisées par la prolifération des mastocytes, qui peuvent entraîner des symptômes cutanés et systémiques¹. La mastocytose peut débuter à la naissance ou apparaître à tout moment par la suite, même tardivement à l'âge adulte. La mastocytose de l'enfant se manifeste avant la puberté. Le plus souvent, la mastocytose de l'adulte apparaît durant la trentaine ou la quarantaine¹. La mastocytose touche les individus de toute origine ethnique et identité de genre. La majorité des patients atteints de mastocytose n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie; toutefois, des cas familiaux ont été rapportés dans la littérature².

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a classé la mastocytose en plusieurs catégories :

1) la mastocytose cutanée (MC); 2) la mastocytose systémique indolente (MSI); 3) la mastocytose systémique associée à un trouble hématologique clonal non mastocytaire (SM-AHNMD); 4) la mastocytose systémique agressive (MSA); 5) la leucémie à mastocytes (LM); 6) le sarcome mastocytaire; et 7) le mastocytome extra-cutané (**Tableau 1**)³. Chez les personnes atteintes de mastocytose, la peau est l'organe le plus fréquemment touché. C'est donc sur ce point que portera le présent article².

CLASSIFICATION OMS DE LA MASTOCYTOSE

Variantes	Sous-variantes
Mastocytose cutanée (MC)	Urticaire pigmentaire (maculopapuleux), diffus, mastocytome
Mastocytose systémique indolente (MSI)	Mastocytose systémique latente (MSL), mastocytose isolée de la moelle osseuse
Mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN)	Associée à un syndrome myéloprolifératif, LCM, au syndrome myélodysplasique, LAM, au lymphome non hodgkinien, SHE†
Mastocytose systémique agressive (MSA)	Lymphadénopathie avec éosinophilie‡
Leucémie à mastocytes (LM)	Aleucémique
Sarcome mastocytaire (larynx, côlon, cerveau, etc.)	
Mastocytome extracutané (poumons, etc.)	

Tableau 1. Classification OMS de la mastocytose^{2,3}.

† SHE : syndrome hyperéosinophilique

‡ Forme rare de mastocytose systémique touchant les ganglions lymphatiques et accompagnée d'une éosinophilie

ÂGE LORS DE L'APPARITION DES SYMPTÔMES

Enfance	Âge adulte
1. Urticaire pigmentaire (le plus fréquent)	1. Urticaire pigmentaire (macules et papules rouges à marron)
2. Mastocytome (fréquent)	2. Mastocytose télangiectasique (Telangiectasia macularis eruptiva perstans, ou TMEP)
3. Mastocytose cutanée diffuse (rare)	3. Mastocytose solitaire (rare)
	4. Aucune manifestation cutanée (une atteinte systémique est plus probable)

Tableau 2. Variantes cliniques de la mastocytose de l'enfant et de l'adulte. ^{2,5}

Pathogenèse

Bien que l'étiologie précise de ce groupe de maladies ne soit pas tout à fait comprise, on estime qu'elles sont causées par une mutation activatrice du gène codant pour le récepteur du facteur de cellules souches (KIT) à la surface des mastocytes⁴. Les tumeurs à mastocytes se développent dans la peau sous l'effet de ces mutations, entraînant l'activation et la prolifération des mastocytes.

Tableau clinique

Les enfants et les adultes sont généralement asymptomatiques, sauf en cas d'atteinte extra-cutanée. Lorsque des symptômes se manifestent, ils résultent de l'action de médiateurs libérés par les mastocytes, notamment l'histamine, les eicosanoïdes et les cytokines⁵. Ces symptômes et leurs manifestations peuvent inclure prurit, bouffées vasomotrices, diarrhée, douleurs abdominales,

palpitations, étourdissements et syncope. En général, les symptômes pulmonaires sont inexistant dans la mastocytose. L'atteinte extra-cutanée est fréquemment indiquée par les plaintes suivantes : fièvre, sueurs nocturnes, malaise, perte de poids, douleurs osseuses, douleurs épigastriques et désorganisation cognitive⁵.

La pratique d'une activité physique, la chaleur ou une irritation locale des lésions cutanées peuvent aggraver les symptômes de la mastocytose. Les substances qui ont été associées au déclenchement des symptômes de la mastocytose comprennent : alcool, opioïdes, salicylates et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la polymyxine B et les anticholinergiques⁶. Les chocs anaphylactiques aux venins d'hyménoptères sont un autre déclencheur possible; par conséquent, les patients doivent à tout moment avoir accès à un auto-injecteur d'épinéphrine.

Les manifestations cliniques de la mastocytose peuvent être classées en fonction de l'âge lors de l'apparition des symptômes (**Tableau 2**)^{2,5,7}.

Les trois principales manifestations cliniques de la mastocytose de l'enfant, qui affectent presque toujours la peau, sont les suivantes : 1) lésions solitaires ou peu nombreuses, appelées « mastocytomes », représentant 15 à 50 % des cas; 2) lésions multiples (< 10 à > 100), appelées « urticaire pigmentaire » ou « mastocytose cutanée maculopapuleuse », représentant 45 à 75 % des cas; et 3) atteinte cutanée diffuse, présente chez moins de 5 à 10 % des patients^{8,9,10}.

Le mastocytome se traduit par l'apparition d'une plaque ou d'un nodule dont la couleur varie du brun roux au marron en passant par le brun jaunâtre. Il peut être légèrement surélevé et possède généralement une texture évoquant le cuir. Ces lésions sont généralement de nature distale et peuvent être congénitales ou apparaître dans la petite enfance. Deux variantes principales ont été décrites dans la littérature scientifique : les macules monomorphes d'un brun roux tirant sur le marron de petite taille, ou les plaques ou nodules polymorphes d'un brun jaunâtre tirant sur le marron de grande taille. L'urticaire pigmentaire peut être une combinaison de ces morphologies, avec des macules et papulonodules d'un nombre et d'une taille variables¹¹. La mastocytose cutanée diffuse se manifeste par une peau coriace, épaissie, avec une hyperpigmentation variée présente sur une large zone. L'atteinte systémique est souvent inexistante et une rémission spontanée a généralement lieu².

Dans la mastocytose de l'adulte, les lésions les plus courantes sont des macules et des papules monomorphes (urticaire pigmentaire) de petit diamètre (< 1 cm) d'un brun rougeâtre; chez les patients ayant le type de peau I, elles peuvent également être de couleur rose à rouge. Le tronc et les extrémités proximales sont les zones les plus fréquemment touchées par ces lésions; le visage, les extrémités distales, la paume des mains et la plante des pieds sont généralement épargnés. Bien que les lésions individuelles puissent disparaître, leur nombre global augmente généralement avec le temps. Une hyperpigmentation variable et de petites télangiectasies sont visibles de près. La mastocytose télangiectasique (Telangiectasia macularis eruptiva perstans, ou TMEP), un type rare de mastocytose cutanée survenant chez l'adulte, se caractérise par des macules et des plaques composées de télangiectasies sans

hyperpigmentation étendue. Les mastocytomes sont rares à l'âge adulte.

Évaluation initiale d'un patient atteint de mastocytose cutanée

Lors de l'évaluation d'un patient présentant une mastocytose cutanée, il est important de se renseigner sur les symptômes constitutionnels de l'anamnèse. Il convient d'effectuer un examen approfondi des systèmes en accordant une attention particulière au système nerveux central (céphalées, désorganisation cognitive, fatigue), au système gastro-intestinal (douleurs épigastriques, diarrhée, crampes), au système cardiovasculaire (douleurs thoraciques, palpitations, dyspnée) et au système endocrinien (douleurs osseuses et antécédents de fractures). Des examens appropriés, comme l'endoscopie ou la scintigraphie osseuse, peuvent être décidés en fonction des antécédents cliniques^{2,3,5}.

L'examen physique doit inclure une évaluation de la lymphadénopathie et de l'hépatosplénomégalie. En fonction de l'examen, une échographie ou d'autres modalités d'imagerie peuvent être utilisées pour une analyse plus approfondie des anomalies^{2,3,5}. Le signe de Darier, qui ressemble à une papule caractéristique de l'urticaire lorsque les lésions cutanées sont caressées ou frottées, est un élément diagnostique et résulte de la libération de médiateurs mastocytaires. Chez les enfants, en particulier ceux présentant des lésions nodulaires, le signe de Darier est facilement reconnaissable et peut s'accompagner de symptômes systémiques. Dans la mastocytose de l'adulte, le signe de Darier est en général plus discret que dans la mastocytose de l'enfant.

Une biopsie de la peau doit être réalisée chez tous les individus présentant une mastocytose cutanée pour confirmer le diagnostic. Un hémogramme, un bilan hépatique et un dosage de tryptase sérique doivent également être effectués chez les patients adultes afin d'exclure toute atteinte systémique^{2,3,5}. Des examens biologiques ne sont généralement pas nécessaires chez les enfants, en particulier s'ils présentent un mastocytome solitaire ou s'ils sont asymptomatiques. Les anomalies décelées par l'hémogramme, le bilan hépatique et le dosage de tryptase sérique peuvent nécessiter des examens complémentaires, par exemple une biopsie de la moelle osseuse et un examen d'imagerie. Si une éosinophilie est décelée, un frottis de sang périphérique et un prélèvement de moelle osseuse doivent être envisagés.

ÉCHELLE DE TRAITEMENT DE LA MASTOCYTOSE

Mesures pour éviter les substances susceptibles de provoquer une dégranulation des mastocytes	Condition physique : friction, chaleur (bain chaud), froid (natation), activité sportive Régime alimentaire : alcool, boissons chaudes, aliments épicés Médicaments (liste partielle) : aspirine, AINS, narcotiques (codéine, morphine), anticholinergiques, polymyxine B, dextrométhorphan, anesthésiques systémiques. L'injection locale de lidocaïne ne présente généralement aucun danger.
Traitement local de contrôle des symptômes	Corticostéroïdes topiques puissants Inhibiteurs topiques de la calcineurine Corticostéroïdes intralésionnels
Traitement systémique de contrôle des symptômes	Antihistaminiques oraux Cromolyn sodique par voie orale Omalizumab Photothérapie (PUVA ou UVB à bande étroite) Corticostéroïdes oraux EpiPen en seringue préremplie
Traitement systémique de la mastocytose agressive/grave (non abordé dans cet article)	Mésylate d'imatinib Interféron alpha Cladribine

Tableau 3. Échelle de traitement de la mastocytose.^{2,5}

Prise en charge

Il n'existe aucun traitement curatif connu pour la mastocytose. Compte tenu de cet élément, le traitement des patients atteints de cette maladie est principalement axé sur le soulagement des symptômes. De nombreuses mastocytoses cutanées ne provoquent que peu de symptômes, voire aucun, et ne nécessitent donc qu'un traitement minimal, voire aucun. Il convient de conseiller aux patients présentant une mastocytose de se tenir à l'écart des substances susceptibles de provoquer une dégranulation des mastocytes et des déclencheurs environnementaux. Le **Tableau 3** répertorie les déclencheurs potentiels qui ont été, directement ou indirectement, associés à la stimulation de réactions anaphylactiques chez les patients atteints de mastocytose.

Les antihistaminiques sont souvent utiles dans la gestion des symptômes de la mastocytose¹². En raison de leur demi-vie plus longue et de leur inhibition plus ciblée du récepteur H1, les antihistaminiques de deuxième génération (cétirizine, loratadine et fexofénadine) sont souvent privilégiés (**Tableau 3**). Pour le contrôle des symptômes, l'utilisation de nombreux médicaments et de doses plus élevées qu'à la normale est souvent nécessaire : par exemple, la prise de cétirizine le soir, en plus de la fexofénadine le matin, pour traiter les symptômes liés à l'histamine chez l'adulte². Dans certains cas, y

compris chez les patients présentant une hypersécrétion d'acide gastrique, l'utilisation d'un antagoniste H2 (comme la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine) peut présenter des avantages¹³.

Les troubles gastro-intestinaux liés à la mastocytose et (dans une moindre mesure) les symptômes cutanés et du SNC peuvent être soulagés par la prise orale de Cromolyn sodique (cromoglycate disodique; 400 à 800 mg/jour), un stabilisateur des mastocytes par voie orale à faible biodisponibilité¹⁴. La littérature a également fait état de la possibilité d'utiliser le Cromolyn topique pour le traitement de la mastocytose cutanée. L'omalizumab, un anticorps monoclonal murin humanisé dirigé contre les IgE qui est autorisé pour le traitement de l'urticaire chronique et de l'asthme, s'est également avéré efficace dans le traitement de la mastocytose symptomatique de l'adulte résistante au traitement par des antihistaminiques¹⁵.

Chez les patients présentant une mastocytose, la PUVAthérapie (thérapie par psoralène associant des rayons ultraviolets [UVA]) ou par ultraviolets B à bande étroite (UVB) administrée jusqu'à quatre fois par semaine peut aider à gérer le prurit et la sibilance provoquée par des lésions cutanées¹⁶. Même si la photothérapie peut diminuer la teneur en histamine des mastocytes cutanés, elle n'est pas en mesure d'éliminer complètement les infiltrats mastocytaires.

Les corticostéroïdes topiques puissants, en particulier lorsqu'ils sont appliqués sous occlusion pendant six semaines ou plus, peuvent mettre un terme à la formation de papules et de prurit cutanés, ainsi que réduire le nombre de mastocytes cutanés à l'origine de lésions; toutefois, ils peuvent également provoquer une atrophie cutanée^{2,17}. Les injections intralésionnelles de triamcinolone acétonide se sont également avérées efficaces pour éliminer les infiltrats de mastocytes de la peau des patients présentant une mastocytose¹⁸. En outre, des rapports de cas indiquent qu'un traitement par des inhibiteurs topiques de la calcineurine améliore les mastocytomes cutanés. La prednisone seule ou en association avec la cyclosporine s'est avérée soulager les symptômes gastro-intestinaux et cutanés chez des patients atteints de mastocytose systémique¹⁹.

En cas d'urgence, une préparation d'épinéphrine (adrénaline) en seringue préremplie (comme les auto-injecteurs EpiPen® [Pfizer Canada, Kirkland, Québec] ou Auvi-Q® [Kaleo, Richmond, Virginie]) doit être administrée aux individus présentant une mastocytose sévère qui sont fréquemment sujets à des épisodes d'hypotension susceptibles d'engager le pronostic vital après la libération de médiateurs mastocytaires²⁰. Dans les heures qui suivent le premier épisode, ces patients peuvent parfois subir des épisodes ultérieurs comparables; la prednisone administrée à raison de 20 à 40 mg/jour pendant 2 à 4 jours peut éliminer ces réactions récurrentes.

Correspondance :

D^r Asfandyar Mufti

Courriel : asfandyar.mufti@gmail.com

Divulgations des intérêts financiers :

Aucune

1. Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 May 1;34(2):207-218.
2. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Mastocytosis. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier. 2018:1625-1627.
3. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017 Mar 16;129(11):1420-1427.
4. Longley BJ, Tyrrell L, Lu SZ, Ma YS, Langley K, Ding TG, et al. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nature genetics*. 1996 Mar 1;12(3):312-314.
5. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2016 Nov;91(11):1146-1159.
6. Karnam U, Rogers A. Systemic mastocytosis. *Digestive Diseases*. 1999;17(5-6):299-307.
7. Gülen T, Häggglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*. 2016 Mar;279(3):211-228.
8. Zhang LY, Smith ML, Schultheis B, Fitzgibbon J, Lister TA, Melo JV, et al. A novel K509I mutation of KIT identified in familial mastocytosis—in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy. *Leuk Res*. 2006 Apr 1;30(4):373-378.
9. Lange M, Niedoszytko M, Renke J, Gleń J, Nedoszytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jan;27(1):97-102.
10. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan 1;137(1):35-45.
11. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, Preussner LM, Förster A, Valent P, et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec 1;136(6):1581-1590.
12. Le M, Miedzybrodzki B, Olynich T, Chapdelaine H, Ben-Shoshan M. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med*. 2017 Nov 17;129(8):896-901.
13. Hirschowitz BI, Groarke JF. Effect of cimetidine on gastric hypersecretion and diarrhea in systemic mastocytosis. *Annals of internal medicine*. 1979 May 1;90(5):769-771.
14. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1990 May 1;85(5):852-855.
15. Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, Negretto M, Paul C, Bulai Livideanu C. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2020 Jun;50(6):654-661.
16. Brazzelli V, Grassi S, Merante S, Grasso V, Ciccocioppo R, Bossi G, et al. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol, Photoimmunol Photomed*. 2016 Sep;32(5-6):238-246.
17. Guzzo C, Lavker R, Roberts LJ, Fox K, Schechter N, Lazarus G. Urticaria pigmentosa: systemic evaluation and successful treatment with topical steroids. *Arch Dermatol*. 1991 Feb 1;127(2):191-196.
18. Wolff K. Treatment of cutaneous mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127(2):156-159.
19. Kurosawa M, Amano H, Kanbe N, Igarashi Y, Nagata H, Yamashita T, et al. Response to cyclosporin and low-dose methylprednisolone in aggressive systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 May 1;103(5):S412-S420.
20. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol*. 2002 Dec;81:677-690.