



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Mastocytose et aliments

Mastocytosis and food

M.O. Chandesris^{a,*,b,c}, O. Lortholary^{a,c,d}, O. Hermine^{a,b,c,e}, CEREMAST study group

^a French Reference center for Mastocytosis (CEREMAST), Necker Children's hospital, Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), 75743 Paris cedex 15, France

^b Department of hematology, Necker Children's hospital, AP–HP, 75743 Paris cedex 15, France

^c Imagine institute, Paris Descartes university, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^d Infectious diseases department, Necker Children's hospital, AP–HP, 75743 Paris cedex 15, France

^e Inserm U1163, CNRS ERL 8654, imagine institute, Paris, France

Reçu le 6 février 2017 ; accepté le 9 février 2017

Résumé

L'alimentation est une cause fréquente d'activation mastocytaire. Les réactions observées ne sont pas de nature allergique mais peuvent être graves comme le choc anaphylactique. La règle vis-à-vis de l'alimentation est celle de l'éviction à la carte en fonction des réactions d'intolérance constatées chez un individu donné.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mastocytose ; Alimentation ; Activation mastocytaire

Abstract

Food is a frequent trigger of mast cell activation. Reactions may be serious like anaphylactic shock. Prevention is based on the targeted removal of the implicated foods.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Mastocytosis; Food; Mast cell activation

Les mastocytoses sont un groupe hétérogène d'affections caractérisées par la prolifération clonale de mastocytes, leur accumulation dans un ou plusieurs organes (peau, organes hématopoïétiques, tube digestif) et leur activation (dégranulation) non contrôlée responsable de la libération anarchique dans le sang circulant de médiateurs mastocytaires. Le mastocyte étant une cellule d'origine hématopoïétique, les mastocytoses sont considérées comme un syndrome myélo-prolifératif clonal [1,2]. Cependant, la majorité des cas de mastocytose est de type indolent et ne se comporte donc pas comme une hémopathie maligne.

Les mastocytoses font partie des maladies rares. Elles touchent enfants et adulte mais chez l'enfant une guérison spontanée peut être espérée à l'adolescence sous l'effet d'un phénomène de crise de sénescence apoptotique. Chez l'adulte, la maladie est chronique et indolente dans la majorité des cas (> 80 % des cas incluant les mastocytoses cutanées pures et systémiques indolentes). Ces formes indolentes ne menacent pas la vie (survie identique à celle de la population générale) mais la qualité de vie du fait des conséquences de la dégranulation mastocytaire anarchique [2,3]. Seules les formes agressives (< 15 % des cas de mastocytose), caractérisées pour un ou plusieurs signes de dysfonction d'organe (C-Findings) tel que insuffisance médullaire, dysfonction hépatique, hypersplénisme, malabsorption, menacent la vie à court terme [2].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivia.chandesris@aphp.fr (M.O. Chandesris).

Le diagnostic de mastocytose peut être d'emblée clinique devant des lésions cutanées typiques dites maculo-papuleuses et réactives (signe de Darier) anciennement dénommées urticaire pigmentaire. Bien qu'elle ne soit pas systématiquement effectuée, en particulier chez l'enfant, l'histologie d'un tissu ou organe infiltré (peau, moelle, intestin) reste la pierre angulaire du diagnostic de mastocytose, le caractère systémique ne pouvant être affirmé que par la présence d'agrégats de mastocytes tumoraux dans tout autre organe que la peau [1], a fortiori en l'absence de lésions cutanées.

Le caractère tumoral des mastocytes repose sur leurs atypies morphologiques mais également sur l'expression aberrante des immuno-marqueurs CD25 et/ou CD2 en plus du CD117 via les techniques d'immunohistochimie (IHC) en cas de biopsie ou d'immunophénotypage sur aspiration de moelle osseuse fraîche, et enfin sur la détection de la mutation D816V au niveau de l'exon 17 du gène *KIT* codant pour le domaine phospho-kinase du récepteur membranaire KIT à activité tyrosine kinase, responsable de son activation autonome et non régulée. La mutation D816V est la plus fréquente puisque observée dans près de 90 % des cas de mastocytose [2].

Il n'y a pas de parallélisme entre le degré d'infiltration mastocytaire et l'intensité des symptômes d'activation mastocytaire qui résultent de l'action des médiateurs mastocytaires. Cette discordance anatomo-clinique est classique avec, à l'extrême, l'entité dénommée « syndrome d'activation mastocytaire » (SAMA), marquée par d'importantes plaintes fonctionnelles subjectives d'activation mastocytaire mais sans infiltration mastocytaire objectivable histologiquement [4]. Les symptômes d'activation mastocytaire sont très divers et peuvent concerner tous les organes avec de façon plus caractéristique : choc anaphylactique, angioedème, flush, prurit, diarrhée, douleurs abdominales, maux de tête, pollakiurie, congestion nasale, fatigue [3,4]. Leur intensité est très variable selon les individus et chez un même individu en fonction du contrôle des facteurs favorisants identifiés et des traitements avec un retentissement parfois important sur la qualité de vie [3].

Le mastocyte, tout comme le basophile, est une cellule clef de l'allergie. Pour autant, les mastocytoses ne sont pas une maladie allergique. La dégranulation mastocytaire des mastocytoses est autonome, permanente, non régulée du fait de la mutation activatrice de KIT. Les facteurs activateurs de la dégranulation ont donc en réalité bien plus une action amplificatrice qu'activatrice générant des crises sur un fond d'activation mastocytaire permanent (perçu cliniquement ou pas par le patient). Ces facteurs d'activation sont multiples et beaucoup induisent l'activation cellulaire par des voies non immunologiques (aliments, médicaments, facteurs de stress physique et psychique, effort, changement de température) en plus des voies immunologiques d'activation (IgE ou IgG médiées, via l'activation du TCR et la fixation d'immuns complexes) [5].

La question de l'alimentation est cruciale dans cette affection puisque les aliments sont reconnus comme de grands pourvoyeurs d'activation mastocytaire et donc de déséquilibre de la maladie [5]. La liste des aliments susceptibles d'induire de l'activation mastocytaire est infinie. Tout aliment, histamino-libérateur ou pas, riche en histamine ou pas, et même en quantité

infime, peut être mal toléré par un individu donné. À chaque individu, un profil de tolérance particulier et unique vis-à-vis des aliments. Par ailleurs, il n'a pas été démontré qu'un régime restreint en aliments histamino-libérateurs et/ou riches en histamine apportait un bénéfice chez les patients atteints de mastocytose [6]. Ainsi, les listes d'aliments connus comme pourvoyeurs potentiels de réactions de dégranulation ne sont qu'informatives et ne doivent surtout pas conduire à des évictions systématiques et a priori en l'absence d'absorption préalable authentiquement associée à une réaction d'intolérance. Il convient avant tout que ce soit le patient qui constitue par lui-même la liste des aliments qu'il tolère mal et qu'il devra alors prohiber de façon stricte de son alimentation, soutenu le cas échéant dans cette analyse par son médecin traitant et son médecin référent.

Bien que ne concernant pas tous les malades, les réactions d'intolérance alimentaire sont un symptôme très classique et très évocateur de mastocytose. Les manifestations induites lors de l'absorption d'aliments mal tolérés ne sont pas spécifiques et n'ont pas de caractéristiques particulières qui les distingueraient des autres circonstances et manifestations d'activation mastocytaire hormis le fait qu'elles surviennent à l'occasion ou suite à l'absorption d'aliments. Il pourra s'agir de douleurs abdominales et gastriques, nausées, vomissements, diarrhée, flushs, démangeaisons, dyspnée, angioedème, malaise voire choc anaphylactique. Les aliments sont, en effet, la deuxième cause de choc anaphylactique chez l'adulte après les venins d'hyménoptères, avec une fréquence estimée respectivement à 16 % et 19 % [7].

Une combinaison de facteurs tels que aliment ± alcool ± médicaments augmente la fréquence des chocs anaphylactiques induits par les aliments à 26 % [7]. En effet, il est extrêmement classique que ce soit un ensemble de cofacteurs qui induise l'activation mastocytaire, un facteur isolé pouvant ne pas avoir d'expression clinique. Les réactions peuvent, par exemple, survenir préférentiellement si un aliment est froid comme un aliment sortant du réfrigérateur, une crème glacée, une boisson très fraîche, alors qu'aucune réaction ou une réaction très amoindrie est observée si l'aliment ou la boisson sont à température ambiante. On peut aussi observer un effet dose, une réaction ne survenant qu'à partir d'une dose suffisante d'un aliment donné. Pour autant, ce constat d'un seuil d'expression clinique en fonction de la dose d'aliment ingéré ne devrait, à notre sens, pas conduire à enfreindre la règle de l'éviction stricte de toute substance repérée comme mal tolérée du fait du risque de réaction grave, tel que choc anaphylactique.

Une authentique mastocytose peut être associée à une allergie vraie, la fréquence des réactions allergiques chez les patients atteints de mastocytose étant similaire à celle de la population générale [8]. En outre, même sans allergie vraie associée, les manifestations de dégranulation mastocytaire observées lors des mastocytoses peuvent mimer voire être confondues avec des symptômes d'allergie, a fortiori si le diagnostic de mastocytose n'a pas encore été établi. Pour toutes ces raisons, bien que non systématique, une expertise allergologique peut parfois être requise pour tester des aliments et des médicaments. Les tests allergologiques étant négatifs en cas d'intolérance due uniquement à la mastocytose, il est parfois utile de compléter l'expertise

par des tests de réintroduction, aliment par aliment, parfois sous surveillance hospitalière. Quoi qu'il en soit, au final, la consigne restera que toute substance notamment alimentaire confirmée comme mal tolérée, que le patient y soit allergique ou seulement intolérant du fait de la mastocytose, doit conduire à son éviction stricte et définitive.

Les mesures thérapeutiques préconisées chez les patients atteints de mastocytose souffrant d'intolérances alimentaires incluent :

- tout d'abord l'éducation thérapeutique qui implique l'éviction ciblée, stricte et définitive de tout aliment identifié par un patient donné comme étant mal toléré. Le régime alimentaire éventuel dépend donc de chaque individu en fonction des réactions observées et n'est jamais a priori. Il est édicté à la carte, au fur et à mesure de l'identification d'aliments associés à des réactions anormales même si ces réactions sont parfois inconstantes et de faible intensité. Il n'y aura, par contre, pas de contre-indication particulière vis-à-vis des aliments bien tolérés, y compris vis-à-vis des aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs s'ils ne génèrent pas de réaction anormale. Un livret 100 questions–100 réponses destiné à aider à l'éducation thérapeutique des patients atteints de mastocytose est disponible en ligne et aborde la question de l'alimentation : <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/liste-des-centres-de-reference-maladies-rares-chroniques-a-necker/> ;
- la nécessité d'une prise en charge effective de l'ensemble des cofacteurs favorisant la dégranulation mastocytaire (en particulier médicaments, tout facteur de stress physique ou psychologique, changements brusques de température ou températures extrêmes) ;
- si malgré l'éviction bien stricte de tous les facteurs activateurs, il persiste un inconfort alimentaire, un traitement symptomatique pourra être instauré utilisant, entre autres, les molécules suivantes : anti-histaminique de type 2 à savoir ranitidine 150 à 600 mg/j, cromoglycate de sodium à la dose de 2 ampoules avant chaque repas soit 6 ampoules/jour. Seule une observance parfaite au quotidien d'un tel traitement permettra d'en évaluer précisément le bénéfice ;
- toute autre médication symptomatique, même si elle ne cible pas directement les mastocytes, qui serait ressentie comme bénéfique par le patient sera encouragée : les inhibiteurs de la pompe à protons sont d'autant plus justifiés qu'existe une hyper-acidité gastrique dans les mastocytoses et leur association aux anti-H2 n'est pas redondante mais complémentaire du fait de mécanismes d'action différents ; les antispasmodiques ; les régulateurs du transit ; les protecteurs gastriques ;
- toutes les thérapies alternatives sont autorisées si elles se révèlent utiles et bénéfiques pour le patient, à condition qu'elles soient parfaitement bien tolérées et n'interfèrent pas avec la prise en charge médicale ;

- en cas de période critique marquée notamment par des intolérances alimentaires sévères et/ou un syndrome diarrhéique profus, un traitement sous forme de cure de budésonide peut se révéler efficace en démarrant à 9 mg/j suivi d'une décroissance de 3 mg en 3 mg jusqu'à arrêt sur une période de 2 à 3 mois en général ;
- en cas d'échec de toutes les mesures précédentes, et sous réserve de leur parfaite observance, à doses optimales et après un temps suffisamment long (6 mois minimum), un traitement de fond cytoréducteur pourra être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. En cas de manifestations anaphylactiques prévalentes, l'omalizumab sera priorisé, en cas des symptômes digestifs, la cladribine sera discutée.

Les mastocytoses peuvent perturber significativement l'alimentation justifiant une écoute particulière, une éducation thérapeutique régulièrement actualisée et une prise en charge thérapeutique adaptée au cas par cas.

Déclaration de liens d'intérêts

MO Chandesris et O Lortholary déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

O Hermine déclare des subventions de recherche de Novartis, Celgene, Hybrigenics, Inatherys ; est fondateur, actionnaire, consultant scientifique et reçoit des subventions de recherche de AB science.

Références

- [1] Horny AC, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: Press I; 2008. p. 53–63.
- [2] Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2016;91:1146–59.
- [3] Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* 2008;3(5):e2266.
- [4] Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215–25.
- [5] Simons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):625–36.
- [6] 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(7):244–9.
- [7] Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63(2):226–32.
- [8] Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cells in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(12):1601–7.