

DIU de Dermatologie Pédiatrique

Cours n°16-1

Mastocytoses de l'enfant

Christine BODEMER et Laura POLIVKA

Service de Dermatologie
Hôpital Necker Enfants Malades



Objectifs pédagogiques

Connaître les rudiments des mécanismes physiopathologiques des mastocytoses de l'enfant.

Connaître la différence pronostique entre les mastocytoses de l'enfant et les mastocytoses de l'adulte.

Connaître les différentes formes de mastocytose cutanée de l'enfant.

Connaître les principales atteintes viscérales en cas de mastocytose systémique chez l'enfant

Connaître les manifestations liées à la libération des médiateurs mastocytaires

Connaître les facteurs déclenchants de dégranulation mastocytaire

Connaître les principales lignes de prise en charge de la mastocytose de l'enfant

Savoir expliquer la nécessité ou non d'un régime et ses modalités

Connaître les stratégies en cas d'anesthésie générale ou d'anesthésie locale

Penser à rédiger un PAI (protocole d'accueil individualisé) pour les enfants scolarisés atteints de mastocytoses

1. PRESENTATION GENERALE

Les mastocytoses correspondent à un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une prolifération anormale des mastocytes, plus ou moins matures, dans un ou plusieurs organes. Il s'agit de maladies rares et orphelines avec une incidence estimée autour de 2 pour 300 000 patients par an. On peut cependant penser que de nombreux cas ne sont pas répertoriés. Dans la majorité des cas, il s'agit de formes sporadiques mais il existe également des formes familiales.

Les symptômes de la maladie sont liés à la libération excessive des médiateurs contenus par les mastocytes et/ou à l'accumulation de ces mastocytes dans les différents tissus qui peuvent être atteints.

Les avancées de la recherche dans ce domaine ont permis de montrer que le mécanisme de prolifération anormale des mastocytes était essentiellement lié à la présence d'une mutation ponctuelle acquise et activatrice d'un récepteur appelé c-KIT. cKIT est le récepteur du principal facteur de croissance du mastocyte normal le Stem Cell Factor (SCF).

Le récepteur c-KIT appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque. Il comporte un domaine kinase 1, site de liaison de ATP, et un domaine kinase 2 site de l'activité phosphotransférase. Il est exprimé par différents types cellulaires : les mastocytes, les progéniteurs hématopoïétiques, les mélanocytes, les cellules germinales et les cellules interstitielles de Cajal.

Les études réalisées montrent très nettement que les mastocytoses sont des pathologies c-kit dépendantes, avec une mutation principale au codon 816 (Asp 816 Val, exon 17, domaine kinase 2) retrouvée dans près de 90% des formes de l'adulte. Des mutations activatrices du récepteur c-Kit sont retrouvées également dans la majorité des cas des mastocytoses de l'enfant (plus de 85 % des cas), mais elles ne sont situées dans le codon 816, comme chez l'adulte, que dans environ 40 % des cas. La théorie d'une prolifération clonale reste donc d'actualité.

Les manifestations cliniques sont essentiellement liées aux caractéristiques du mastocyte. Les mastocytes matures sont des cellules non circulantes qui sont localisées

de manière prépondérante dans les tissus conjonctifs autour des vaisseaux et des nerfs, la peau et le cerveau étant probablement les organes les plus riches en mastocytes.

Les mastocytes produisent de nombreux *médiateurs* indispensables à des processus biologiques variés comme l'inflammation, l'hypersensibilité de type immédiate, la défense parasitaire, la réponse à une prolifération tumorale, à un processus cicatriciel avec développement de fibrose, l'angiogénèse... Ces médiateurs peuvent expliquer de nombreuses manifestations cliniques.

On distingue des médiateurs granulaires comme l'histamine, la tryptase, les protéases responsables du prurit, de l'urticaire, d'hypersécrétion gastrique ou de bronchoconstriction (histamine), d'ostéoporose (héparine), de déminéralisation osseuse (tryptase); des médiateurs lipidiques (leucotriènes, prostaglandines, facteurs plaquettaires intervenant sur la perméabilité vasculaire; et de cytokines (pro-inflammatoires).

Les médiateurs granulaires sont généralement libérés très rapidement en quelques minutes après la stimulation du mastocyte, les lipidiques en une trentaine de minutes, les cytokines et les chimiokines en parfois plusieurs heures.

La dégranulation des mastocytes peut résulter d'un mécanisme immunologique médié par les IgE, certaines fractions du complément ou certaines lymphokines. Cette dégranulation peut aussi être induite par divers stimulus non immunologiques, alimentaires médicamenteux, physiques ou émotionnels.

On peut donc comprendre d'emblée que les manifestations cliniques observées au cours des mastocytoses pourront être secondaires :

- soit aux conséquences de la dégranulation des mastocytes et de la libération des différents médiateurs,
- soit à la conséquence de la prolifération tumorale clonale dans les différents tissus qui peuvent être atteints,
- soit à l'association des deux.

Il sera important de bien essayer de faire la part entre ces mécanismes de manière à ne pas parler à tort de mastocytose systémique devant des tableaux cliniques d'avantage liés à la libération de médiateurs et de ne pas passer à côté d'une véritable mastocytose systémique avec prolifération mastocytaire dans différents tissus autres que la peau.

La révision de 2016 de la classification OMS ne considère plus la mastocytose comme un sous-groupe de néoplasies myéloprolifératives en raison de ses caractéristiques cliniques et pathologiques propres, allant d'une maladie cutanée indolente à une maladie systémique agressive, et constitue désormais une catégorie de maladie distincte dans la classification. Cinq variantes majeures de mastocytose systémique ont été définies : la mastocytose systémique indolente, la mastocytose systémique smoldering, la mastocytose systémique avec une néoplasie hématologique associée, la mastocytose systémique agressive et la leucémie à mastocytes. Les trois dernières formes constituent le groupe des mastocytose systémique avancées. La mastocytose systémique agressive est définie par une altération des organes due aux infiltrations de mastocytes et se caractérise par des signes dus à l'altération ou à la perte de la fonction des organes.

Le diagnostic de mastocytose cutanée repose, selon les critères de l'OMS, sur la présence de lésions cutanées typiques ou atypiques combinées à un signe de Darier positif, et à l'exclusion d'autres maladies cutanées, associées à l'un de ces deux critères mineurs : 1- présence d'agrégats de mastocytes (> 15 mastocytes/cluster ou infiltrat monomorphe avec >20 mastocytes par champ de haute résolution) et/ou 2-détection d'une mutation ponctuelle dans le codon 816 du gène *KIT* dans la peau lésée.

Le signe de Darier correspond à l'apparition rapide d'un érythème, d'un œdème localisé et parfois d'un prurit déclenché par le frottement d'une lésion de mastocytose. En pratique, il faut froter la lésion suspecte de mastocytose pendant une dizaine de seconde (avec le dos d'un abaisse langue par exemple). Bien que selon l'OMS le diagnostic de **mastocytose cutanée** comporte un critère histologique ou moléculaire, **la seule présence de lésion cutanée typique avec un signe de Darier positif suffit à poser le diagnostic**. Dans la majorité des cas, la biopsie cutanée n'est pas nécessaire chez l'enfant. Le signe de Darier est pathognomonique de la mastocytose à condition qu'il n'y ait pas de dermographisme associé. Le dermographisme se recherche sur la peau saine, en réalisant une croix dans le dos de l'enfant avec un abaisse langue par exemple. Il correspond à l'apparition d'une papule urticarienne prurigineuse reproduisant la croix sur la zone frottée (la peau doit donc être à la fois érythémateuse et gonflée).

Le diagnostic de mastocytose systémique peut être retenu devant la présence simultanée du critère majeur et d'un critère mineur, ou de trois critères mineurs.

Le **critère majeur** est la présence d'infiltrats de mastocytes multifocaux et denses (> 15 mastocytes par agrégat, confirmés par l'immunohistochimie ou les colorations

spécifiques) dans une ou plusieurs biopsies d'organes en dehors de la peau (dans la plupart des cas la biopsie médullaire).

Les critères mineurs sont :

- la présence dans l'ensemble des mastocytes de plus de 25 % de cellules atypiques dans la moelle osseuse, ou fusiformes dans les infiltrats viscéraux ;
- la présence d'une mutation du codon 816 (D816V principalement) de *KIT* dans un ou plusieurs organes en dehors de la peau (dans la plupart des cas la moelle osseuse) ;
- la coexpression de CD117 et de CD2 et/ou CD25 par les mastocytes de la moelle, du sang ou d'autres organes en dehors de la peau ;
- une élévation basale du taux de tryptase sérique au-dessus de 20ng/ml (critère non valide s'il coexiste une autre hémopathie myéloïde non mastocytaire).

Chez l'enfant, dans la majorité des cas, les mastocytoses correspondent à des formes cutanées. Cependant, la libération massive de médiateurs, même dans une forme localisée comme un mastocytome, explique la fréquence de manifestations systémiques dans la population pédiatrique.

Il est important de souligner que les mastocytoses sont décrites actuellement essentiellement dans les populations caucasiennes, avec un ratio de 1, et que les mastocytoses concernent surtout les enfants (2 cas sur 3) avec une forme cutanée pure le plus souvent. **La régression spontanée de la maladie est présente dans près de 70 % d'entre eux à la puberté.** Ceci tranche clairement avec la mastocytose de l'adulte pour laquelle l'atteinte systémique est observée dans près de 70 % des cas avec une évolution chronique de la maladie.

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES DES MASTOCYTOSES DE L'ENFANT

Les manifestations cutanées surviennent dans 90% des cas avant l'âge de deux ans, dont plus de 50 % des cas dès la naissance.

A la naissance, le **mastocytome** (généralement une lésion unique voire 2 ou 3 lésions) est le mode de présentation le plus fréquent apparaissant généralement avant l'âge de 6 mois. Les lésions de **mastocytose maculo-papuleuse (ou urticaire pigmentaire)** sont les plus fréquentes (plus de 60 % des cas) apparaissant généralement entre l'âge de 3 et 9 mois. Les formes de **mastocytose cutanée diffuse** plus rares (moins de 10 %) sont fréquemment congénitales, volontiers bulleuses et associées à des manifestations systémiques plus marquées.

2.1. Le mastocytome

Il est probable que sa fréquence soit sous-estimée dans la mesure où la lésion, souvent solitaire, a une régression spontanée sans réelle gêne dans la majorité des cas. Deux ou trois lésions supplémentaires peuvent apparaître. La lésion est de taille variable, parfois de plusieurs centimètre (Fig. 1), souvent très infiltrée et mamelonnée (Fig. 2).



Fig. 1 et 2

Elle est fréquemment de couleur brune, parfois un peu orangée (xanthelasmaïde) (Fig. 3).



Fig. 3

Les signes fonctionnels, liés à la libération de médiateurs, ne sont pas exceptionnels, souvent à type de **bulles localisées** (Fig. 4, 5) déclenchées par des facteurs mécaniques de frottement, voire de réels **flushes** avec parfois une **hypotension modérée**, des **diarrhées**.



Fig. 4 et 5

Bien que la lésion soit unique, elle est fréquemment associée à des signes d'activation mastocytaire même extra-cutanés (douleur abdominale, trouble du transit, « coups de pompe » etc.), à rechercher systématiquement à l'interrogatoire.

Ces signes fonctionnels disparaissent dans la majorité des cas avant l'âge de 2-3 ans, avec une guérison de la lésion avant l'âge adulte au prix parfois d'une cicatrice de peau atrophique ou un peu pigmentée.

La taille de ces mastocytomes est variable en diamètre mais aussi en épaisseur.

2.2. Les lésions de mastocytose cutanée maculo-papuleuse (MCMP)

La plupart des patients atteints de la maladie à l'âge adulte présentent des lésions monomorphes caractéristiques, petites, rondes, brunes ou rouges. Le nombre de lésions varie considérablement d'un patient à l'autre. Chez les enfants, deux formes distinctes de MCMP ont été reconnues : une variante caractérisée par des lésions monomorphes de petite taille (type adulte, correspondant à l'ancienne urticaire pigmentaire, Fig. 6), et une seconde variante définie par des lésions polymorphes (souvent plus grandes, Figs. 7 et 8). La plupart des enfants présentent cette variante avec des lésions brunes ou rouges et souvent ovales de tailles différentes (c'est-à-dire des lésions polymorphes). Certaines lésions sont plus infiltrées, parfois franchement papuleuses voire nodulaires (Fig. 9, 10, 11). Le nombre de lésions d'urticaire pigmentaire est variable chez l'enfant.

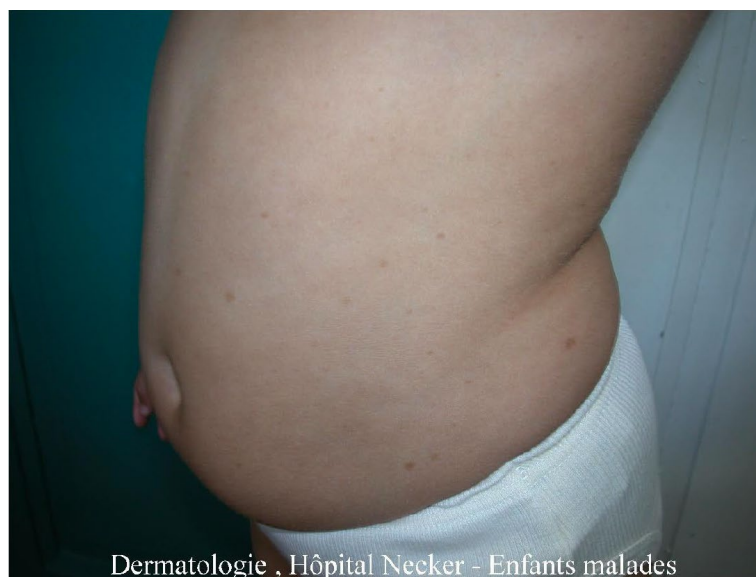


Fig. 6



Fig. 7 et 8



Fig. 9



Fig. 10 et 11

L'atteinte peut être diffuse, atteignant l'ensemble du tégument, avec une prédominance au tronc et aux membres (Fig. 12, 13).



Fig. 12 et 13

Le visage est généralement plus épargné. Ce respect du visage n'est cependant pas constant avec parfois une atteinte temporale prédominante, voire une atteinte du cuir chevelu plus ou moins importante. Cette atteinte du cuir chevelu, qui peut exister dès la naissance, explique la possibilité de bulles dès les premières heures de vie, du fait d'un frottement au moment du passage dans la filière obstétricale (Fig. 14).



Fig. 14

L'atteinte des paumes et des plantes est plus exceptionnelle mais elle n'est pas impossible.

Des bulles peuvent survenir les premières années sur plusieurs éléments, régressant puis récidivant en fonction des facteurs de dégranulation physiques et/ou alimentaires.

Un prurit associé est possible, parfois important, source de traumatismes et donc de déclenchement d'une nouvelle dégranulation avec gonflement des lésions à ce frottement (cf. Diagnostic : signe de Darier). Habituellement le caractère bulleux s'améliore spontanément en 2-3 ans avec une diminution progressive de l'intensité de la pigmentation et, au fil du temps, une atténuation des lésions qui disparaissent, pouvant laisser une petite cicatrice pigmentée.

Durant les premières années de vie, le nombre de lésions peut augmenter de manière importante et imprévisible avec une stabilisation secondaire (3-4 premières années de vie).

2.3. Les mastocytoses cutanées diffuses

Beaucoup plus rares, elles s'observent avant tout chez le jeune enfant, souvent dès la naissance.

L'ensemble du tégument est quasiment atteint, avec parfois une couleur un peu jaunâtre, des gros plis marqués. La peau est infiltrée au palper (Fig. 15).



Dermatologie, Hôpital Necker - Enfants malades

Fig. 15

L'aspect peut être granité avec des petites papules, **parcheminé** avec souvent une accentuation des lésions dans les grands plis de flexion. **Le prurit** peut être intense, les **bulles** fréquentes, importantes, déclenchées au moindre frottement ou après stimulation physique (exemple froid, changement de température...). Ces **décollements bulleux** peuvent atteindre une grande surface du tégument (Fig. 16).

Lorsque le décollement bulleux est important, un diagnostic différentiel avec de vraies pathologies bulleuses, voire les épidermolyses bulleuses staphylococciques, peut parfois se porter.



Fig. 16

Le **caractère infiltré de la peau** sous-jacent à la bulle et/ou au décollement, la notion de signes d'accompagnement systémiques de type flush, prurit... orientent alors vers le diagnostic clinique de la mastocytose.

De vraies **formes érythrodermiques** sont possibles. Dans ce cas, la charge mastocytaire cutanée peut mettre en jeu le pronostic vital par l'importance des manifestations systémiques et des complications cardio-vasculaires avec **hypotension** voire **choc**. Dans l'évolution, petit à petit, une désinfiltration de la peau peut être observée avec, au fil du temps, une disparition de la fréquence des manifestations systémiques, en particulier des bulles, une atténuation du prurit.

Il peut cependant persister des aspects de peau infiltrée, sclérodermiformes, des plis marqués qui persistent même lorsque l'infiltration parfois pachydermique s'est atténuée. Ces formes diffuses sont celles qui plus volontiers vont s'associer à l'exceptionnelle mastocytose systémique de l'enfant, avec possibilité d'adénopathies, d'hépatosplénomégalie...

Les facteurs plus péjoratifs, de risque de manifestations systémiques sévères (chocs, bronchospasmes, hémorragie...) et d'une réelle forme systémique (atteinte extra-cutanée), seraient l'importance de l'infiltration diffuse du tégument (surface atteinte), le début dès la naissance avec des bulles immédiates plus ou moins hémorragiques et de grande taille.

2.4. Les formes télangiectasiques (telangiectasia macularis eruptiva perstans - TEMP)

Elles sont beaucoup plus exceptionnelles chez l'enfant mais restent possibles. Cette forme est très trompeuse du fait de la prédominance de lésions télangiectasiques (Fig. 17, 18), de la discrétion de la pigmentation et bien souvent de l'absence de mise en évidence de signes de Darier.

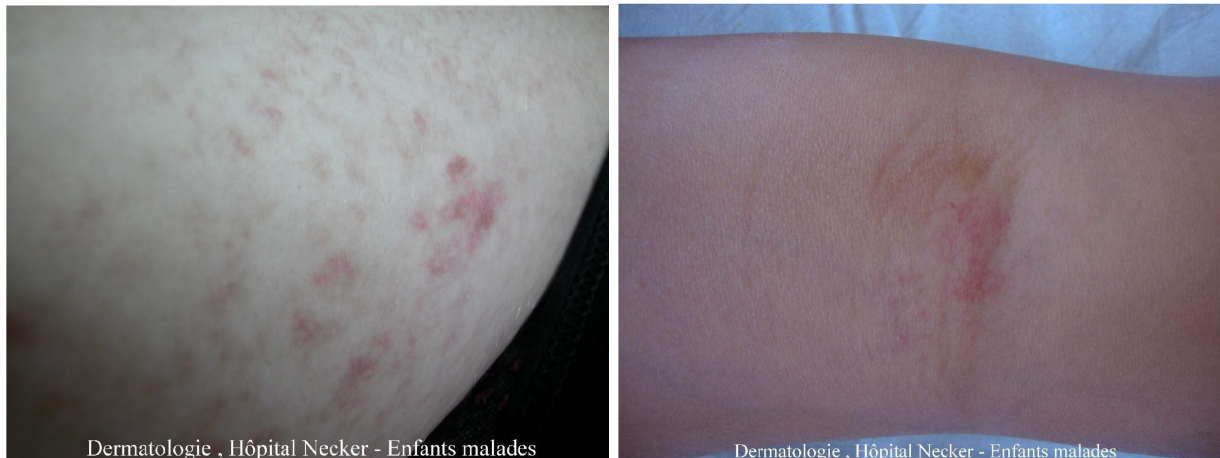


Fig. 17et 18

2.5. Les signes d'activation mastocytaire ou SAMa

Quel que soit la forme de mastocytose cutanée, des signes d'activation mastocytaire liés à la libération excessive de médiateurs vaso-actifs et pro-inflammatoires lors de la dégranulation mastocytaire peuvent survenir. En dehors des SAMa cutanés (prurit et flush notamment) plus fréquemment retrouvés dans les mastocytose cutanée diffuse, ces signes ne semblent pas être en lien avec l'étendue des lésions cutanées.

La majorité de ces signes ne sont pas spécifiques et sont à l'origine d'une altération, parfois importante, de la qualité de vie des patients. Ces signes sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints de mastocytose (plus de 70% des patients présentent au moins un SAMa). Les SAMa les plus fréquemment retrouvés sont cutanés et digestifs. Les signes les plus fréquemment retrouvés sont :

- Cutanés : flushs, prurit, bulles avec parfois un aspect hémorragique, urticaire aiguë
- Digestifs : douleurs abdominales, diarrhées, reflux gastro-oesophagien
- Respiratoires : bronchospasme, plus ou moins une dyspnée
- Urinaires : pollakiurie

- Neurologiques : céphalées
- Généraux : asthénie, coups de pompe, épisode de pâleur +/- malaise, troubles du sommeil, cauchemars
- Ostéo-articulaires : douleurs osseuses +/- articulaires (souvent mal systématisées, d'horaire mixte)
- Cardio-vasculaires : lors d'un épisode de dégranulation massive, une véritable hypotension, voire à l'extrême **une syncope**, sont possibles
- Psychiatriques : des troubles du comportement, agitation, trouble de la concentration.

Des manifestations d'anaphylaxie plus rares sont classiquement cependant décrites chez quelques patients rapportés. Ces symptômes peuvent être chroniques avec un enfant présentant une asthénie chronique avec un syndrome douloureux et des manifestations digestives quotidiennes par exemple ou au contraire survenir par crise (« crise de dégranulation mastocytaire ») avec la survenue brutale d'un flush par exemple souvent accompagnés de palpitation et d'un « coup de pompe » chez un enfant qui éprouve le besoin, au cours de son activité, de se reposer et de s'endormir.

2.6. Les mastocytoses systémiques

Elles peuvent s'associer à des formes de MCMP, immédiatement (ce qui est exceptionnel) ou dans l'évolution avec persistance des lésions à l'âge adulte (le plus souvent il s'agit de mastocytose systémique indolente). Les mastocytoses systémiques agressives de l'enfant sont exceptionnelles (moins de 1%) et semblent être présentes dès le diagnostic de la maladie. Cette forme est plus fréquente en cas de mastocytose cutanée diffuse d'emblée.

Par ordre de fréquence décroissante, les organes les plus fréquemment atteints par la prolifération clonale mastocytaire sont : l'os, le foie et les ganglions, le tube digestif, la moelle, le poumon.

Ce n'est qu'en cas de signes cliniques orientant vers cette possibilité que leur recherche sera systématiquement réalisée (radiographie, échographie...). La rareté de ces formes chez l'enfant, l'impossibilité à l'heure actuelle de prévoir si, dans l'évolution d'une atteinte cutanée, une atteinte viscérale se développera incitent à ne pas réaliser systématiquement des examens complémentaires, en dehors de signes d'appel.

Il reste essentiel de souligner que les mastocytoses de l'enfant sont de bon pronostic dans la très grande majorité des cas et restent localisées à la peau.

3. ELEMENTS DU DIAGNOSTIC DES MASTOCYTOSES DE L'ENFANT

Le diagnostic est avant tout **clinique** devant des lésions bien évocatrices (cf. sus description), un signe de Darier positif, voire une notion de poussée bulleuse localisée sur une peau infiltrée.

Si nécessaire le diagnostic pourrait être confirmé par une biopsie cutanée, fixée dans du formol, avec marquage du récepteur c-Kit (CD117) en immuno-histochimie. Ce marquage permettra une quantification des mastocytes. En effet, le diagnostic de mastocytose cutanée peut être difficile, plus particulièrement en cas de lésions de type TMEP avec une histologie qui peut quasiment être identique à celle d'une peau normale. Rappelons que les mastocytes sont des cellules naturellement présentes dans la peau, et qu'une augmentation de leur nombre absolu peut s'observer dans d'autres pathologies, en particulier des pathologies inflammatoires cutanées. Il est donc important de tenir compte de la proportion des mastocytes par rapport aux autres cellules inflammatoires et non de leur nombre absolu.

Des manifestations qui pourraient évoquer la possibilité d'une forme systémique (organomégalie, manifestation digestive importante avec cassure de la courbe staturo-pondérale, cytopénie), avec des signes d'appel ne trouvant pas une explication sans bilan plus approfondi, peuvent conduire à des explorations spécifiques avec au besoin une biopsie d'organes autre que la peau : ex biopsie médullaire, biopsie digestive etc... Celles-ci sont exceptionnellement nécessaires chez l'enfant.

4. PRISE EN CHARGE DES MASTOCYTOSES DE L'ENFANT

4.1. Règles générales

Le diagnostic étant établi cliniquement et/ou par biopsie cutanée avec examen histologique, la prise en charge va être très largement orientée par les données cliniques. La bénignité de l'affection dans la grande majorité des cas ne rend ***pas les examens complémentaires systématiquement nécessaires***.

Tout au long du suivi pédiatrique de l'enfant des signes d'appel cliniques orientent cependant des investigations. En cas de pâleur, de bulles hémorragiques, de diarrhées, soit de manifestations généralement liées à la dégranulation mastocytaire chez l'enfant, un bilan avec numération, fer ferritine, peut-être réalisé, voire un bilan nutritionnel si les signes digestifs sont fréquents. Ce bilan nutritionnel est systématique s'il existe une cassure de la courbe staturo-pondérale à contrôler à chaque examen clinique. Un dosage de la tryptase sérique est généralement réalisé aujourd'hui. La valeur prédictive d'une atteinte systémique est difficile à évaluer strictement chez l'enfant. On estime que globalement au cours de mastocytoses, une valeur prédictive d'atteinte systémique serait de 50 % des cas à des chiffres de tryptase entre 25 et 75 µg/ml et pratiquement assuré si le taux est supérieur à 75 µg/ml.

La surveillance systématique d'un enfant atteint de mastocytose, dans la forme classique cutanée, va consister à une réévaluation une fois par an, avec un suivi strict des courbes de croissance staturo-pondérales, de l'examen clinique. **Le carnet de santé** est à remplir en mentionnant bien le diagnostic de manière à ce que les précautions nécessaires en cas d'anesthésie générale par exemple, ou une nouvelle prescription médicale, soient bien suivies.

Une anesthésie locale reste possible. Les vaccinations ne sont pas contre-indiquées et doivent être mises à jour comme pour tout enfant.

4.2. Explications et conseils donnés aux familles

Au cours des explications qui sont données à la famille pour bien faire comprendre **ce qu'est** la mastocytose de l'enfant, ou ce qu'elle **n'est pas** par rapport à l'adulte (**n'est pas un cancer**, n'est pas systématiquement systémique, n'est pas maligne...), la notion de chronicité sur plusieurs années doit être clairement expliquée.

De rares formes familiales sont possibles (environ 8% des cas), même si dans la majorité des cas les mastocytoses restent sporadiques.

Les précautions à prendre afin d'éviter une dégranulation et des manifestations systémiques parfois sévères sont également commentées : éviter les frottements et les agressions mécaniques, éviter les changements de température trop importantes ou une station prolongée devant une source de grand froid (exemple stand de produits surgelés dans un grand magasin), éviter d'essuyer l'enfant à la sortie du bain par frottement, tamponner doucement.

Les médicaments potentiellement responsables du déclenchement d'une crise mastocytaire sont évoqués, avec au besoin une liste remise, ou accessible sur le site de l'association de recherche sur les mastocytoses (AFIRMM). Il s'agit essentiellement chez l'enfant d'aspirine, de codéine, de morphine. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont possiblement histamino-libérateurs même si leur contre-indication n'est pas absolue. Certains antibiotiques comme la Vancomycine sont à éviter.

Dans tous les cas, il est important de préciser qu'il ne s'agit pas d'une liste exhaustive, compte tenu de la mise sur le marché régulière de nouveaux médicaments. Toute prescription doit être faite en étant informé de la mastocytose chez un enfant. Il est essentiel que les précautions soient rigoureuses en cas d'anesthésie générale. Des recommandations de prise en charge au bloc opératoire peuvent être délivrés également dans le cadre du centre de référence sur les mastocytoses (CEREMAST).

Au niveau alimentaire, certains aliments sont histamino-libérateurs : alcool, crustacés, tomates, épices, blancs d'œufs, fraises, bananes, ananas, fruits exotiques, cacahuètes, noix, noisettes, chocolat... D'autres sont riches en histamines : vin, choucroutes, fromages fermentés, charcuterie, conserves notamment de poissons, fruits de mer... Cette liste est à communiquer aux parents mais en expliquant clairement qu'elle n'est donnée qu'à titre indicatif et **qu'un régime doit être adapté à chaque enfant**. En effet

certaines enfants pourront supporter tous les aliments histamino-libérateurs ou riches en histamine sans aucune complication, d'autres n'en supporteront aucun, les troisièmes devront prendre des précautions pour quelques-uns.

La diversification alimentaire se fait donc progressivement, en introduisant ces aliments en fonction de l'importance qu'ils peuvent avoir dans l'organisation de la vie quotidienne de l'enfant, les uns après les autres pour savoir interpréter au mieux des manifestations de dégranulation mastocytaire. Tout éviction d'un aliment se réfléchit avec le souci d'une alimentation qui reste équilibrée.

4.3. Les traitements symptomatiques

Il n'existe pas de traitements curatifs de la mastocytose de l'enfant. Les stratégies de prise en charge vont dépendre du problème posé, c'est-à-dire des manifestations systémiques et du confort et des risques chez cet enfant. Un mastocytome peut justifier une application de dermocorticoïdes de fort niveau si celui-ci dégranule fréquemment, afin de diminuer prurit, urticaire et flushs. L'association d'anti H1 et/ou d'anti H2 est possible pour essayer d'améliorer le confort en terme de prurit, de brûlures digestives, diarrhée.

Les mêmes précautions peuvent être suivies en cas d'urticaire pigmentaire et de mastocytose cutanée diffuse. La prise en charge de diarrhées repose sur des tentatives anti H1 anti H2, de tentative de prescription d'Intercron.

Dans les formes sévères avec décollement bulleux diffus, malaises... une corticothérapie par voie générale, généralement de courte durée, variable en fonction de la situation clinique (entre 0,5 et 1 mg./kg/24h) a pu donner des résultats permettant de passer un cap difficile.

A l'heure actuelle, des traitements par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ex. imatinib, Glivec®) ont été essayés dans quelques rares cas sévères chez l'enfant, par analogie aux traitement qui peuvent être nécessaires chez l'adulte. En particulier dans la situation de mastocytose cutanée diffuse avec chute de pression artérielle fréquente, bulles hémorragiques, difficultés de prise de poids. Cette molécule, expérimentée dans des protocoles thérapeutiques chez l'adulte, n'est efficace que chez les patients sans mutation *KIT* 816.

C'est avant tout dans ces cas de mastocytose cutanée diffuse que des manifestations d'anaphylaxie sont possiblement observées. Un renforcement de l'éducation au dépistage de ces manifestations et à leurs facteurs déclenchants, un équipement de la

famille par un stylo Anapen permettant l'injection immédiate d'adrénaline, sont réalisés. Dans les autres cas, une trousse d'urgence (avec stylo Anapen) ne sera prescrite de façon systématique que si l'enfant présente un antécédent de réaction anaphylactique sévère (œdème de Quincke ou choc anaphylactique).

Un PAI (protocole d'accueil individualisé) est remis aux parents et aux établissements scolaires, mentionnant les régimes éventuellement nécessaires, les précautions et la prise en charge adaptées à chaque enfant.

5. PRONOSTIC DES MASTOCYTOSES DE L'ENFANT

Dans cette population, le pronostic vital est rarement menacé à la différence de celui de la mastocytose de l'adulte. Une régression spontanée des lésions est observée chez environ 80% des patients, avec un délai moyen de début de régression d'environ 6 ans. L'évolution au long cours, en terme de persistance de lésions, dépend de la forme. Les mastocytomes régressent à priori toujours, des formes plus chroniques au-delà de la puberté, restent possibles notamment dans les MCMP monomorphes avec des lésions de petite taille et les formes cutanées diffuses. Les protocoles actuels essaient de mieux évaluer, par suivi de cohortes au long cours, les éventuelles manifestations systémiques persistantes même à bas bruit.

En préadolescence, vers l'âge de 10 ans, une amélioration notable des lésions est constatée chez plus de 80 % de patients avec une grande diminution des signes systémiques, une atténuation importante des lésions existantes, voire la disparition d'un grand nombre, une disparition des poussées bulleuses.

A l'adolescence, chez 50 % des enfants une guérison avec disparition des lésions est constatée. Une amélioration est habituelle dans tous les autres cas. Il faut cependant noter qu'une persistance de lésions d'urticaire à l'âge adulte est possible dans 15 à 20 % de ces formes pédiatriques. Cette persistance semble s'observer d'autant plus que les lésions apparaissent plus tardivement dans la vie et non dans les premiers mois comme cela est plus fréquent. La présence d'une mutation dans le codon 816 (*KIT* D816V) n'empêche pas la régression de la mastocytose chez l'enfant. Les différences

mutationnelles dans le gène *KIT* observées entre les enfants et les adultes, ne semblent pas expliquer à elles seules la régression spontanée de la mastocytose chez l'enfant. A noter que chez un sous-groupe de patients qui présentent une régression de leurs lésions cutanées, des signes d'activation mastocytaire peuvent persister sans que l'on n'en comprenne à ce jour le mécanisme physiopathologique mais ce qui justifie un suivi au long cours chez ces patients.

ADRESSE A CONNAITRE

Centre de référence national sur les Mastocytoses CEREMAST

Site internet : avis.ceremast@nck.aphp.fr

10 POINTS FORTS

1. La mastocytose de l'enfant est une pathologie clonale c-kit dépendante.
2. La répartition des mutations *KIT* est différente entre les enfants et les adultes.
3. Les manifestations systémiques chez l'enfant sont d'avantage liées aux libérations des médiateurs mastocytaires plutôt qu'à une forme systémique c'est-à-dire avec location viscérale de cette maladie.
4. La mastocytose cutanée de l'enfant est dans la majorité des cas une de bon pronostic.
5. Le diagnostic de mastocytose de l'enfant est dans la majorité des cas clinique.
6. Une histologie cutanée peut confirmer un diagnostic de mastocytose en montrant la prépondérance de la population mastocytaire par rapport à d'éventuelles autres cellules inflammatoires.
7. Le taux de tryptase sérique supérieur à 75 µg/ml évoque la possibilité d'une forme systémique de mastocytose.
8. Un régime n'est pas systématique au cours des mastocytoses de l'enfant.
9. Les traitements de la mastocytose de l'enfant sont symptomatiques
10. Un petit pourcentage d'enfants conserve des lésions après la puberté.

Bibliographie

Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol*. 2010 Mar;130(3):804-15. Epub 2009 Oct 29.

Hermine O, Lortholary, Leventhal PS, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE*. 2008 May 28;3(5):e2266

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 JEADV*. 2013;27:97–102

Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peufeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol*. 2015;172:642–51

Meni C, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peufeilhoux L, Jais JP, Hadj-Rabia S, Bruneau J, et al. Paediatric mastocytosis: long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of KIT. A prospective study. *Br J Dermatol*. 2018;179:925–32.

Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis : current status. *J Invest Dermatol*. 1991;96:2S-4S

Metcalfe DD. The treatment of mastocytosis : an overview. *J Invest Dermatol* 1991;96:55S-56S.

Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis : a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-25

Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129:1420–7.

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;136:1581-1590.e1-3.