

Le Syndrome d'Ehlers-Danlos et le Syndrome d'Activation Mastocytaire : le SAMED ?

GROSSIN D¹, DAENS S²

¹Médecine générale, Consultations Syndrome d'Ehlers-Danlos, ELLAsanté, Paris, France. Président du GERSED*

²Médecine Interne-Rhumatologie, Consultations Syndrome d'Ehlers-Danlos, Centre Médical du Val, Bruxelles, Belgique. Vice-président du GERSED*

*Groupe d'Etude et de Recherche du Syndrome d'Ehlers-Danlos

Résumé.

Le Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) et le Syndrome d'Activation Mastocytaire (SAMA) sont connues comme des entités bien distinctes, même si elles peuvent parfois être associées, intriquées ou confondues. Leur diagnostic ne s'établit que par la seule clinique, sans aucune positivité d'argument complémentaire. Porter le diagnostic du SAMA par l'étude des signes et symptômes spécifiques, permet d'apporter une prise en charge rapide et efficace, simple et complémentaire à la palette thérapeutique habituelle du SED.

Le SED est une pathologie héréditaire du tissu conjonctif touchant principalement le collagène et plus rarement d'autres substances du tissu interstitiel. Il ne semble pas suivre la transmission mendélienne car plus d'un enfant sur deux est atteint du SED lorsque l'un des deux parents seulement est porteur de ce syndrome multiforme et multisystémique. Sa prévalence semble être encore actuellement largement sous-estimée ; le SED est le plus souvent ignoré par méconnaissance et donc non diagnostiquée par la plupart des médecins généralistes ou spécialistes.

Cependant sa prévalence fut récemment réévaluée jusqu'à 2% de la population caucasienne par certains auteurs, tels que Hakim et Sahota en 2006, Hamonet et al. en 2005, Mulvey et al. en 2013, Morris en 2016. Ce chiffre correspondrait à environ 220.000 patients en Belgique, un million en France et extrapolé à 17 millions en Europe et près de 225 millions à travers le monde! (1)

Claude Hamonet et al. ont récemment validé une échelle clinique somato-sensorielle (ECSS-62) du SED présentée à l'Académie nationale de Médecine (2) et ultérieurement établis la prévalence de certains signes et symptômes principaux (3):

Douleurs multiples rebelles (93%) - fatigue (95%) -troubles du sommeil (85%)-troubles proprioceptifs moteurs (87) - dystonie (66%) - fragilité cutanée (69%) - désordres neurovégétatifs (76%) - tendance hémorragique (83%) - dysfonction respiratoire (79%) – hypersensorialités, cutanée (69%) auditive - troubles de la vision binoculaire (80%) - troubles digestifs importants (70%) - altérations bucco-dentaires importantes (70%) - troubles vésico-sphinctériens (59%) - dyspareunie (61%) - obstétricales (66%) - troubles cognitifs (68%) contrastant avec une intelligence nettement développée.

Les deux symptômes *historiques* - l'étirabilité cutanée excessive (76%) et l'hypermobilité articulaire (96%)- s'ils sont fréquents, n'ont aucune incidence fonctionnelle et peuvent être absents. Les nombreuses autres manifestations handicapantes de la maladie ont longtemps été occultées ou encore actuellement considérées comme des *co-morbidités* (4), alors qu'elles contribuent largement, par leur diversité, au diagnostic. »

Le **SAMA** (5) est une affection due à une trop grande facilité des mastocytes à la dégranulation. Les mastocytes sont alors fragiles, « *chatouilleux* » (6). Ils peuvent dégranuler en masse pour des stimulations légères, inhabituelles, inadaptées, connues ou inconnues. La numération des mastocytes est pourtant dans les limites normales et élimine alors le diagnostic de mastocytose. Les symptômes observés peuvent concerner tous les organes. Leur type et leur intensité sont très variables d'un individu à un autre et peuvent varier dans le temps chez un même individu.

Au niveau cutané, rougeurs avec sensation de chaleur (*flush*), démangeaisons, urticaire.

Au niveau digestif, douleurs, troubles du transit : diarrhée et/ou constipation, nausées, vomissements, ballonnements, flatulences, aérophagie, éructations.

Au niveau cardiovasculaire, palpitations, malaises avec, parfois, baisse de la tension artérielle, voire réaction anaphylactique, syncopes, tachycardies posturales.

Au niveau musculo-squelettique, tout type de douleurs articulaires, osseuses, musculaires et/ou tendineuses.

Au niveau uro-génital, pollakiurie (> 6 mictions /j), sensations de brûlures urinaires, cystites interstitielles, troubles de la libido.

Au niveau pulmonaire et ORL, toux, gêne respiratoire, conjonctivite et sinusite de type allergique.

Au niveau neurologique et psychique, fatigue anormale, troubles du sommeil, céphalées, sensations de vertiges, troubles de l'humeur : tristesse inhabituelle, anxiété, irritabilité, difficultés de concentration et de mémoire.

Au cours de ces dégranulations les substances libérées sont multiples et expliquent la diversité des symptômes.

Substances libérées:

- Histamine*
- Héparine*
- Prostaglandines*
- Platelet Activating Factor (P.A.F.)*
- Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (E.C.A)*
- Leucotriènes*
- Enzymes protéolytiques*
- Cytokines*
- Chimiokines*
- Tumor Necrosis Factor Alpha (T.N.F. Alpha)*

Les mastocytes interviennent dans de nombreux processus, tels que :

- Hypersensibilité immédiate,
- Inflammation,
- Défenses immunitaires,
- Défense de prolifération tumorale,
- Processus de cicatrisation,
- Processus de fibrose,

Processus d'angiogénèse.

Le diagnostic est **uniquement clinique** devant la négativité des examens complémentaires.

Cas particulier et rare :

- Lorsque la tryptasémie est élevée (> à 10ng/ml), avec tous les signes de SAMA et une hypermobilité on peut évoquer une alpha-tryptasémie congénitale(7). C'est à dire qu'il existe des copies supplémentaires du gène de l'alpha tryptase (TPSAB1). Un diagnostic génétique peut être effectué.
- Il faut également exclure une mastocytose par biopsie médullaire lorsque le taux sérique basal de Tryptase est supérieur à 20ng/ml ou en cas de syncope ou état pré-syncope peu importe la tryptasémie.

Dans certains cas, considérant les signes et symptômes, les diagnostics de SED et de SAMA peuvent être difficiles à porter car la frontière sémiologique entre ces deux identités n'est pas toujours claire.

Ces syndromes sont-ils associés ? intriqués ? confondus ? juxtaposés ?

Le mastocyte provient de cellules souches qui se développent au niveau de la moelle osseuse, puis il passe dans la circulation sanguine sous forme de progéniteur et termine enfin sa maturation dans le tissu conjonctif, particulièrement dans la peau, mais aussi dans les muqueuses digestives et respiratoires.

Les mastocytes sont ils fragiles parce qu'ils finissent leur maturation dans un tissu conjonctif pathologique du SED ?

Ce qui est essentiel et primordial, c'est que les traitements de ces deux syndromes peuvent s'associer et se compléter pour le mieux vivre des patients atteints de ce que nous pourrions appeler le « **SAMED** » (Syndrome d'Activation Mastocytaire du syndrome d'Ehlers-Danlos).

Nous devons donc évoquer un SAMED devant les signes plus spécifiques de ces dégranulations massives :

- Eruptions cutanées, flushs (notamment dans le cas de malaises après une douche chaude), dermographisme, prurit, «allergies» aux venins, atopies, ...
- Intolérances alimentaires, vomissements, MICI, etc.
- Notions d'œdème de Quincke ou choc anaphylactique

Quelques facteurs déclencheurs : (*individuels, personnels*)

- Variations thermiques marquées, exercice physique, émotions, venins
- Aliments histamino-libérateurs : alcool, œufs, chocolat, fraises, fruits exotiques, crustacés, poissons, cuisine chinoise
- Médicaments : AINS, anticholinergiques, myorelaxants, opiacés, tramadol, codéine, procaïne, polymyxine, amphotéricineB, interféron alpha, produits de contraste iodés, aspirine (qui peut être indiquée dans certains cas comme anti-prostaglandine).

Les traitements du SAMA peuvent donc venir compléter ceux du SED si nécessaire.

Comme dans le SED, ils ne sont que symptomatiques et adaptés à chaque cas. Ils n'ont la plupart du temps que de minimes effets secondaires potentiels.

Les anti-histaminiques anti-H1 (loratadine, mizolastine, cétirizine,...) associés aux anti-H2 (ranitidine, famotidine...) utilisés en première intention pour bloquer les récepteurs histaminiques mastocytaires.

Le kétotifène (Zaditen®) et le montelukast (Singulair®) peuvent avoir un intérêt comme antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, également anti histaminiques et renforçateurs de membranes.

Le cromoglycate de sodium oral, disponible en ampoule (Intercron®) n'est plus remboursé. Il est intéressant comme renforçateur de membrane des mastocytes : 6 à 8 ampoules/jour pour les adultes.

On peut aussi rajouter des médications simples telles que la vitamine C, l'acide acétylsalicylique, les cannabinoïdes, des analogues flavonoïdes. Les Immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, la ciclosporine, l'azathioprine voire les anticorps monoclonaux comme l'omalizumab et l'alemtuzumab sont rarement utiles. Les corticoïdes ne sont également pas encouragés sauf en cas d'atteinte aigue des voies respiratoires ou une atteinte cutanée importante.

Devant ce bénéfice d'une ouverture thérapeutique nouvelle, simple, efficace, avec peu d'effets secondaires, il devient important de rechercher ces signes spécifiques évoquant un SAMA associé à un SED.

Pour le mieux être des patients atteints, la palette sémiologique et thérapeutique du Syndrome d'Ehlers-Danlos s'enrichit donc avec une anamnèse complémentaire limitée mais précieuse afin d'évoquer un Syndrome d'Activation Mastocytaire associé.

Références.

- (1) Tinkle B, Castori M, Berglund B et al. 2017 Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type) : Clinical description and natural history. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 9999C :1-22.
- (2) Hamonet C, Brock I et al. 2017. Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) type III (hypermobile) : validation d'une échelle somatosensorielle (ECSS-62), à propos de 626 cas. Bull. Acad. Natle Méd., 2017, 201, n°2 (séance du 28 février 2017).
- (3) Note d'information rédigée à l'intention des membres du groupe de travail "Douleurs chronique et rebelles" de l'Académie de Médecine. 17 avril 2017. Professeur émérite Claude Hamonet.
- (4) Malfait F, Francomano C, Byers P et al. 2017. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Genet Part C Semin Med Genet 175C :8-26.

(5) Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. 2017. Mast cell disorders in Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 9999C:1–11.

(6) Cerémast. Centre de référence des mastocytes. Livret « 100questions 100réponses »

(7) National insitute of allergie and infectioud disease. Hereditary Alpha Tryptasemia and Hereditary Alpha Tryptasemia syndrome FAQ