

Comprendre un Syndrome d'Activation Mastocytaire (SAMA) associé à un Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) et son traitement

Le sujet de cette mise au point suppose un diagnostic de SED déjà posé.
Pour rappel, les Sed sont des pathologies systémiques héréditaires du tissu conjonctif dont les symptômes principaux sont :

- Douleurs multiples rebelles (93%)
- Fatigue (95%)
- Troubles du sommeil (85%)
- Troubles proprioceptifs (87%)
- Désordres neurovégétatifs (76%)
- Fragilité cutanée (69%)
- Manifestations hémorragiques (83%) - respiratoires (79%) - digestives importantes (70%) - bucco-dentaires importantes (70%) - obstétricales (66%) - dyspareunie (61%)
- Dystonie (66%)
- Troubles cognitifs (68%)

Le SAMA ou dysfonctionnement des mastocytes est une affection due à une trop grande facilité des mastocytes à être stimulés, à réagir, à libérer des substances, à dégranuler.

Les mastocytes sont alors hyper-réactifs à des stimuli qui ne devraient pas l'être « normalement ».

Les mastocytes viennent de cellules souches au niveau de la moelle osseuse, puis ils passent dans la circulation sanguine sous la forme de « progéniteurs » et finissent leur maturation dans le tissu conjonctif, particulièrement dans la peau, mais aussi dans les muqueuses digestives, respiratoires, ORL, urogénitales.

Les mastocytes sont des sentinelles, ils sont là pour nous protéger d'éventuelles agressions.

Ils assurent :

- Défenses immunitaires,
- Défense de prolifération tumorale,
- Processus de cicatrisation,
- Processus de fibrose,
- Processus d'angiogénèse.

Lorsque les mastocytes sont « stimulés », ils libèrent localement et éventuellement dans la circulation sanguine des substances dont ils ont fait la synthèse. On dit qu'ils dégranulent car ils libèrent les granules microscopiques contenues dans leur cytoplasme. On peut ainsi citer :

- Histamine*
- Héparine*
- Prostaglandines*
- Leucotriènes*
- Platelet Activating Factor (P.A.F.)*
- Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (E.C.A)*

- *Enzymes protéolytiques*
- *Cytokines*
- *Chimiokines*
- *Tumor Necrosis Factor Alpha (T.N.F. Alpha)*

La libération de toutes ces substances peut provoquer des signes cliniques, variables en intensité et qualité :

- **Au niveau cutané**, rougeurs avec sensation de chaleur (*flush*), démangeaisons, urticaire, dermographisme, signe de Darier (provocation de rougeur et œdème caractéristiques par le frottement d'une lésion cutanée)
- **Au niveau digestif**, douleurs, troubles du transit : diarrhée et/ou constipation, nausées, vomissements, ballonnements, flatulences, aérophagie, éructations.
Les douleurs digestives peuvent être au premier plan avec éventuellement des hospitalisations en urgence (d'où les traitements à faire ci-dessous dans ce cas)
- **Au niveau cardiovasculaire**, palpitations, malaises avec, parfois, baisse de la tension artérielle, voire réaction anaphylactique, syncopes, tachycardies posturales, ce que l'on appelle : dysautonomie.
- **Au niveau musculo-squelettique**, tout type de douleurs articulaires, osseuses, musculaires et/ou tendineuses. Ces douleurs peuvent être entièrement le fait du SAMA.
- **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.

Nous constatons que bon nombre de ces signes cliniques se superposent à ceux du SED. La problématique est de savoir lesquels sont en rapport avec le SED ou un éventuel SAMA ? Ou autrement dit : est-ce qu'il existe de signes pouvant faire évoquer le plus probablement un SAMA ?

Nous avons donc élaboré un questionnaire qui élimine les signes cliniques déjà abordés par le diagnostic du SED. Nous avons écarté de notre questionnaire les signes communs aux deux syndromes et principalement l'asthénie, les douleurs musculo-squelettiques, la dysautonomie, les dystonies...

**Questionnaire en vue d'un éventuel diagnostic de
SAMA associé à un SED.**

Signes de la douche :

Après la douche avez-vous,

-des rougeurs ?	Oui	Non
-des démangeaisons ?	Oui	Non
-une éruption ?	Oui	Non
-une fatigue ?	Oui	Non
-un besoin de vous reposer ?	Oui	Non
-un besoin de vous allonger ?	Oui	Non
-prenez-vous votre douche le soir ?	Oui	Non

Avez-vous des intolérances ?

-médicamenteuses	Oui	Non
Avec quel médicament ?		
Quel effet secondaire ?		
Avec quel autre médicament ?		
Quel effet secondaire ?		
-alimentaires	Oui	Non
Avec quel aliment ?		
Quel effet secondaire ?		
Avec quel autre aliment ?		
Quel effet secondaire ?		
Avec quel autre aliment ?		
Quel effet secondaire ?		

Mangez-vous des œufs, du chocolat, des fruits de mer, des fraises, des fruits exotiques ?

Piqures d'insectes de guêpe ou d'abeille

Avez-vous de grosses réactions ?	Oui	Non
Avez-vous fait un œdème de Quincke ?	Oui	Non

Signes au niveau de la peau

Avez-vous la peau qui marque beaucoup ?	Oui	Non
Pouvez-vous écrire sur votre peau (dermographisme) ?	Oui	Non
Avez-vous des boursouffures dès qu'il y a un frottement ?	Oui	Non
Avez-vous fait de l'urticaire ?	Oui	Non

Avez-vous des rougeurs et/ou démangeaisons sans explication « logique »?

Comme par exemple : efforts physiques ou intellectuels, odeurs, changements de position, UV ?	Oui	Non
--	-----	-----

Etes-vous allergique ?

A quoi ?	Oui	Non
----------	-----	-----

Avez-vous déjà pris un anti allergique

(Aerius® Desloratadine® Cétirizine® autres) ?	Oui	Non
---	-----	-----

Signes digestifs

Avez-vous des épisodes		
De diarrhée	Oui	Non
De nausées	Oui	Non
De douleurs abdominales	Oui	Non
Fréquentes	Oui	Non
Intenses	Oui	Non

Signes respiratoires

Avez-vous fait de l'asthme ou pseudo asthme ?	Oui	Non
Avez-vous des essoufflements ?	Oui	Non

Signes cardio-vasculaires

Avez vous des palpitations, des sueurs ?	Oui	Non
Avez vous des hypotension orthostatiques ?	Oui	Non
Avez vous fait des malaises ?	Oui	Non

Remarques Particulières :

Manifestations cutanées	Oui	Non
Manifestations digestives	Oui	Non
Manifestations respiratoires et ORL	Oui	Non
Manifestations cardio-vasculaires	Oui	Non

Diagnostic : **Négatif**
 Possible
 Probable
 Hautement probable

Nous pouvons ainsi envisager un diagnostic probable ou hautement probable de SAMA (ou de troubles du fonctionnement des mastocytes) lorsque plusieurs systèmes sont concernés (au moins deux) : s'il y a des manifestations cutanées, digestives, respiratoires-ORL, cardio-vasculaires-neuro-végétatives (Dysautonomie), ou générales.

A noter qu'il n'y a pas encore de critères nets internationaux pour poser le diagnostic de SAMA.

Encore faut-il avoir éliminer d'autres maladies du mastocyte. La normalité des examens biologiques, dont notamment la numération des mastocytes et la tryptasémie, écarteront les diagnostics différentiels, dont une mastocytose qui n'a rien à voir avec le diagnostic de SAMA.

Cette éventualité hautement probable peut nous permettre un traitement d'épreuve et diagnostic. En effet si le traitement s'avère bénéfique et /ou très bénéfique, cela apportera un élément supplémentaire important pour avancer avec encore plus de probabilité la réalité de ce diagnostic de SAMA associé à un SED. Cette association est selon les auteurs variable de 25% à plus de 70%.

Le dernier argument qui pourrait être proposé serait une augmentation de la tryptasémie entre un taux de base en dehors de manifestations particulières et une augmentation en rapport avec un pic de manifestations cliniques fortes.

Cette augmentation même si elle reste dans les limites normales serait un dernier argument en faveur de l'établissement total d'un diagnostic de SAMA.

Une fois évoqué ce diagnostic vient le traitement de ce SAMA lié à un SED : SAMED. Et pour qu'il soit bien suivi, qu'il y ait une bonne adhérence, il faut qu'il soit bien compris.

Le traitement a une valeur de test thérapeutique et diagnostique.

Ce traitement n'a pas qu'une prétention à calmer une rougeur de la peau en certains moments ou à calmer des inconforts de la digestion.

Il ambitionne de prendre en charge la fatigue ou des problèmes de douleurs digestives majeures ou des problèmes de dysautonomie, ou des douleurs musculosquelettiques invalidantes qui sont liées au SAMA, au SAMED.

En effet, la fatigue (qui peut être flagrante après la douche ou après des intolérances alimentaires), les nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales (après intolérances alimentaires ou médicamenteuses), les malaises, les tachycardies, suées, les douleurs musculosquelettiques, etc ...peuvent être dues au largage des substances des mastocytes après des stimulations qui ne devraient pas être stimulantes pour des mastocytes « normaux » non hyper réactifs comme dans le SAMA.

Comme l'eau, le froid, le chaud, la friction cutanée, un effort, une pique d'insecte, un aliment, un médicament, une émotion, les UV du soleil.....peuvent être des stimulants pour des mastocytes dans un SAMA, et ne le sont pas « en temps normal ».

Les traitements, listés ci-dessous, consistent à annuler les effets des substances libérées ou à éviter qu'elles soient libérées. Ils ont pour objectif de prendre en charge des symptômes dus au SAMA, après un diagnostic de SED, donc d'un SAMED.

- **des antihistaminiques des sites H1** (Cétirizine, Loratadine, Desloratadine).
pour bloquer les récepteurs histaminiques H1 mastocytaires. Le dosage varie entre 1, 2, voir 3 et même 4 comprimés ou gélules en fonction de l'effet thérapeutique et de la tolérance qui est le plus souvent bonne. Ces doses ne sont pas « astronomiques ou extravagantes », il s'agit d'obtenir un effet de seuil et il faut parfois ces doses de 4 comprimés/jour pour l'obtenir et en particulier en cas d'accès.

Ces dosages sont parfois remis en cause par certains qui n'hésitent pas à donner de la morphine sur le long cours tout en critiquant 3, voire 4 comprimés par jour. Quel est alors le bénéfice /risque ??

- **des antihistaminiques des sites H2** (Ranitidine, Cimétidine, Famotidine...)
En ce moment le seul disponible semble être la famotidine et quelque fois seulement en préparation magistrale. La dose peut être de 40 mg ou même de deux fois 40 mg lorsque les signes digestifs semblent majeurs. Ces antihistaminiques H2 ne sont pas prescrits contre des brûlures épigastriques comme il en existe très souvent dans le SED, mais comme anti H2 et ne peuvent pas être remplacés par une autre classe de médicaments (comme les IPP par exemple).

- **des antileucotriènes** comme le Montelukast. A la dose d'un par jour.
Même s'il n'y a pas de signe d'asthme, cette médication peut être très importante dans la prise en charge d'un SAMA comme antileucotriène.

A noter que tous ces traitements ont des contres indications ou des effets secondaires éventuels qu'il faut savoir repérer pour adapter ou arrêter une médication.

Peuvent être ajoutés :

- **de la N-Acetylcystéine** 600mg à 1200mg/jour qui renforcerait la membrane des mastocytes et donc la résistance à dégranuler tout comme le Cromoglycate de sodium oral (qui n'est plus disponible en France)
- **de l'aspirine, ou acide acétylsalicylique** très intéressant comme anti prostaglandine mais difficile d'emploi dans les SED avec le risque accru de saignements et aussi par les intolérances médicamenteuses fréquentes avec l'aspirine.
- **l'Oxygénothérapie séquentielle** qui pourrait diminuer la dégranulation des mastocytes.

Un mot sur l'exclusion d'aliments. Il est évident et facile d'exclure les aliments qui ont déjà donné de grosses réactions. Mais lorsque l'on étudie les propositions diététiques avec régime anti histamine par exemple, on s'aperçoit qu'il faudrait alors éliminer une quantité très importante d'aliments. C'est pourquoi nous préférons proposer à chacun de faire son enquête personnelle et de noter au fur et à mesure et d'écartier certains

aliments en fonction des troubles individuels et répétés, plutôt que de faire un régime d'une grande restriction.

On comprend ainsi l'importance du repérage d'un SAMA après un diagnostic de SED : le SAMED.

Nous avons alors un traitement disponible contre des signes cliniques communs entremêlés au SED et au SAMA et qui souvent donnent un résultat très intéressant voire spectaculaire venant compléter le traitement habituel du SED.

Pourquoi alors se priver des traitements d'un SAMA la plupart du temps bien tolérés et avec un rapport bénéfices/risques très intéressant ?