

Syndrôme d'Ehlers-Danlos(SED),
ou Maladie du spectre de
l'hypermobilité(HSD)
associé à un
Syndrôme d'Activation Mastocytaire
(SAMA)

Formation SEDenligne du 9 décembre 2021

Dr Daniel Grossin
GERSED.ORG



Définition

- Dans beaucoup de pays (en particulier les USA) le SAMA fait partie des maladies de l'activation des mastocytes (MCAD = mastocyte cell activation disorders). Ce MCAD comprend des maladies mono organiques comme : l'asthme, l'urticaire, l'irritation colique ainsi que des maladies multi-systèmes comme le SAMA(MCAS) et l'anaphylaxie
- En France MCAD = SAMA

Pathologie très récente

- Ce n'est qu'à partir de **2010** qu'est décrit le SAMA.
- L'OMS n'a pas encore établi les critères diagnostiques précis.
- Le SAMA est un sujet de recherche important pour essayer d'en comprendre les tenants et les aboutissants.
- Le SAMA se définit comme une **hyper-réactivité** des mastocytes qui libèrent leurs médiateurs pour des stimuli qui ne devraient pas être.
- Le nombre de mastocytes est **normal** dans la moelle osseuse ou dans les tissus.

Association du SAMA à d'autres pathologies

- Le SAMA est souvent associé à des pathologies comme le **Syndrôme d'Ehlers-Danlos**(pour certains auteurs jusqu'à 80%), le **Syndrôme de Tachycardie Orthostatique Postural (STOP)** les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin (MICI) dont **maladie de Crohn** et **Recto Colite hémorragique** , les maladies rhumatismales comme la **Spondylarthrite Ankylosante** ou la **polyarthrite rhumatismale**, à une **Hypogammaglobulinémie** commune d'expression variable, la maladie de **Lyme** et à des **dystonies neurovégétatives**.

Le mastocyte

- C'est une cellule qui vient de la moelle osseuse qui passe dans le sang et va terminer sa maturation dans le tissu conjonctif.
- Les mastocytes sont particulièrement **présents dans la peau, les muqueuses** digestives, respiratoires, ORL, génitales.
- Ils sont en liaison très proche avec les vaisseaux sanguins et les nerfs.
- 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.

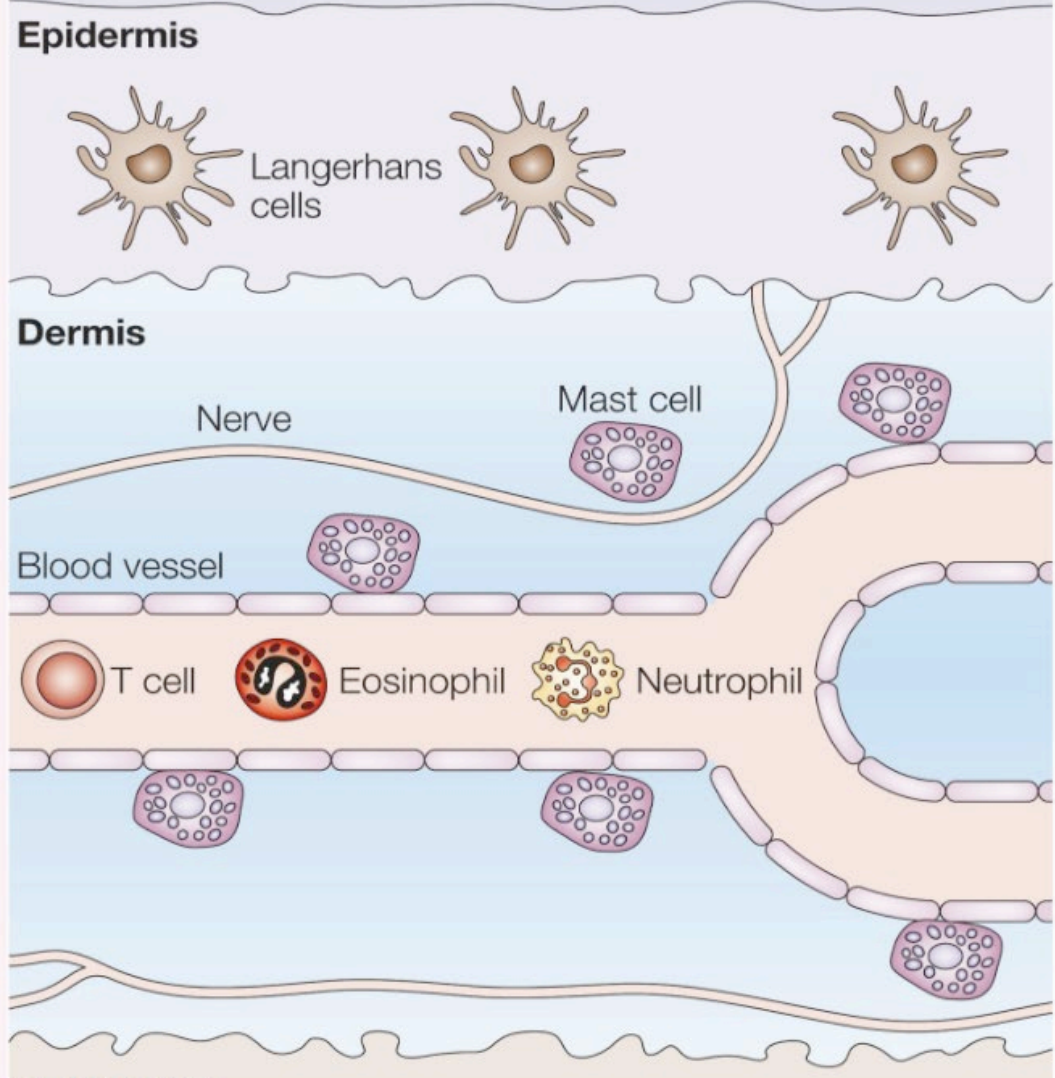
Dans le SAMA les mastocytes sont **hyper réactifs, hyper stimulables** . Lorsque les mastocytes sont « stimulés », ils libèrent localement et éventuellement dans la circulation sanguine des substances dont ils ont fait la synthèse. On dit qu'ils dégranulent car ils libèrent les granules microscopiques contenues dans leur cytoplasme. C'est cette libération chronique avec des à-coups qui provoquent les symptômes du SAMA

Mast cells are sentinels with strategic location

Mast cells are tissue cells

They are prevalent in areas which interface directly with the external environment close to blood vessels and nerve endings

They can respond very rapidly to a stimulus with the production of a whole array of mediators



from JS. Marshall, Nature Rev Immunol 420: 787- (2004)

Les symptômes

- Les symptômes peuvent toucher les systèmes :
- -Cutané
- -Digestif
- -Respiratoires, ORL
- -Cardiovasculaire
- -Neurologique
- -Musculo-squelettique
- -Urologique
- Généraux, Systémiques

Les signes cliniques sont **individuels** tant dans leur présence que leur intensité. Ils peuvent fluctuer dans le temps.

Systeme cutané

- Prurit
- Flushs
- Erythèmes, Erythèmes après friction (signe de Darier)
- Urticaire
- Peau fragile
- Ecchymoses
- Dermographisme

Systeme Digestif

- Diarrhée chronique
- Nausées, vomissements
- Pyrosis, ulcère gastroduodéal
- Ballonnements, douleurs abdominales pouvant être très fréquentes et très intenses
- Inflammations intestinales, Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin(MICI) dont Maladie de Crohn et Recto colite hémorragique

Systeme Respiratoire et ORL

- Asthme et pseudo asthme
- Rhinite, Congestion nasale, Toux, Conjonctivite
- Sinusite, pseudo sinusite

Systeme Cardiovasculaire

- Palpitations
- Malaises, Syncopes
- Hypotension, Hypotension orthostatique
- Vertiges
- Sueurs
- Episodes de vasodilatation

Certains font du STOP des manifestations
cardiovasculaires du SAMA

Systeme Neurologique

- Migraines, Céphalées
- Fatigue anormale
- Troubles du sommeil
- Anxiété, Irritabilité, Tristesse,
- Troubles de la concentration

Systeme Musculo-squelettique

- Douleurs articulaires Musculaires, Tendineuses
- Ostéoporose, Ostéopénie, fractures spontanées
- Maladies rhumatismale telle la Spondylarthrite Ankylosante(SPA) ou la Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

Systeme Uro-génital

- Pollakiurie
- Brûlures mictionnelles
- Cystites interstitielles
- Dyspareunies
- Troubles de la libido

Signes généraux Systémiques

- L'Anaphylaxie
- L'Œdème de Quincke

Ces manifestations peuvent être importantes et éventuellement mortelles.

Rappel des signes cliniques des patients SED et HSD

- Douleurs musculaires articulaires, tendineuses
céphalées, migraines, douleurs abdominales , ballonnements
 - Asthénie importante
 - Troubles de la proprioception
 - Fragilité de la peau, ecchymoses, mauvaise cicatrisation
 - Pseudo asthme, dyspnée
 - Dysautonomie
 - Pollakiurie, Dyspareunie
 - Dystonies
 - Troubles du sommeil, troubles cognitifs
- Il existe donc d'une façon importante une superposition des signes cliniques du SAMA et des SED et HSD

Principaux médiateurs libérés

- Histamine
- Héparine
- Leucotriènes
- Prostaglandines
- Enzyme de Conversion de l'Angiotensine(ECA)
- Enzymes protéolytiques
- Cytokines, Chimiokines
- Tumor Necrosis Factor Alpha(TNF alpha)
- Platelet Activating Factor(PAF)

→ Ce sont tous ces médiateurs libérés d'une façon importante, chronique, et par à-coups qui donnent les signes cliniques.

Médiateurs libérés par les mastocytes activés

- **Médiateurs préformés:**

- Histamine
- Major Basic Protein (MBP)
- Sérotonine
- Héparine et/ou chondroïtine sulfate
- Protéases neutres: Trypsine, Chymase, Carboxypeptidase et Cathepsine G
- Hydrolases acides
- Peroxidases

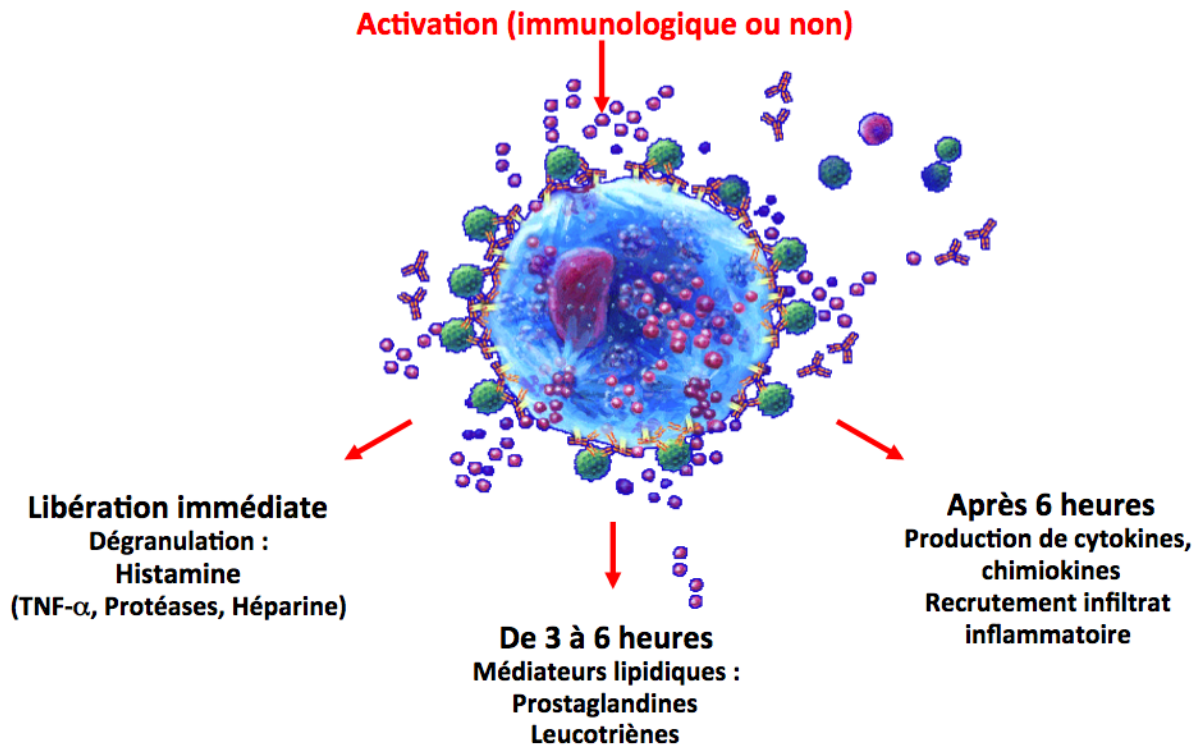
- **Médiateurs néoformés:**

- Essentiellement dérivés lipidiques: leucotriènes, prostaglandines et PAF obtenus après stimulation
- Phospholipase A2 qui génère Acide arachidonique et Lyso-PAF
- Leucotriènes et prostaglandines issus de la métabolisation de l'acide arachidonique de la membrane cellulaire via 2 voies:
 - * Cyclo-oxygénase: PGD2, PGE2
 - * Lipo-oxygénase: LTC4 (+++) et LTB4 (+)
- PAF issu de l'acétylation du lyso-PAF (Acétyltransférase)

- **Médiateurs synthétisés:**

- Cytokines: IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-4 (peu) IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25, TGF- β , TNF- α ,...
- Facteurs de croissance: SCF, GM-CSF, NGF, VEGF, FGF
- CC-Chimiokines: MIP-1 α , RANTES, Eotaxine

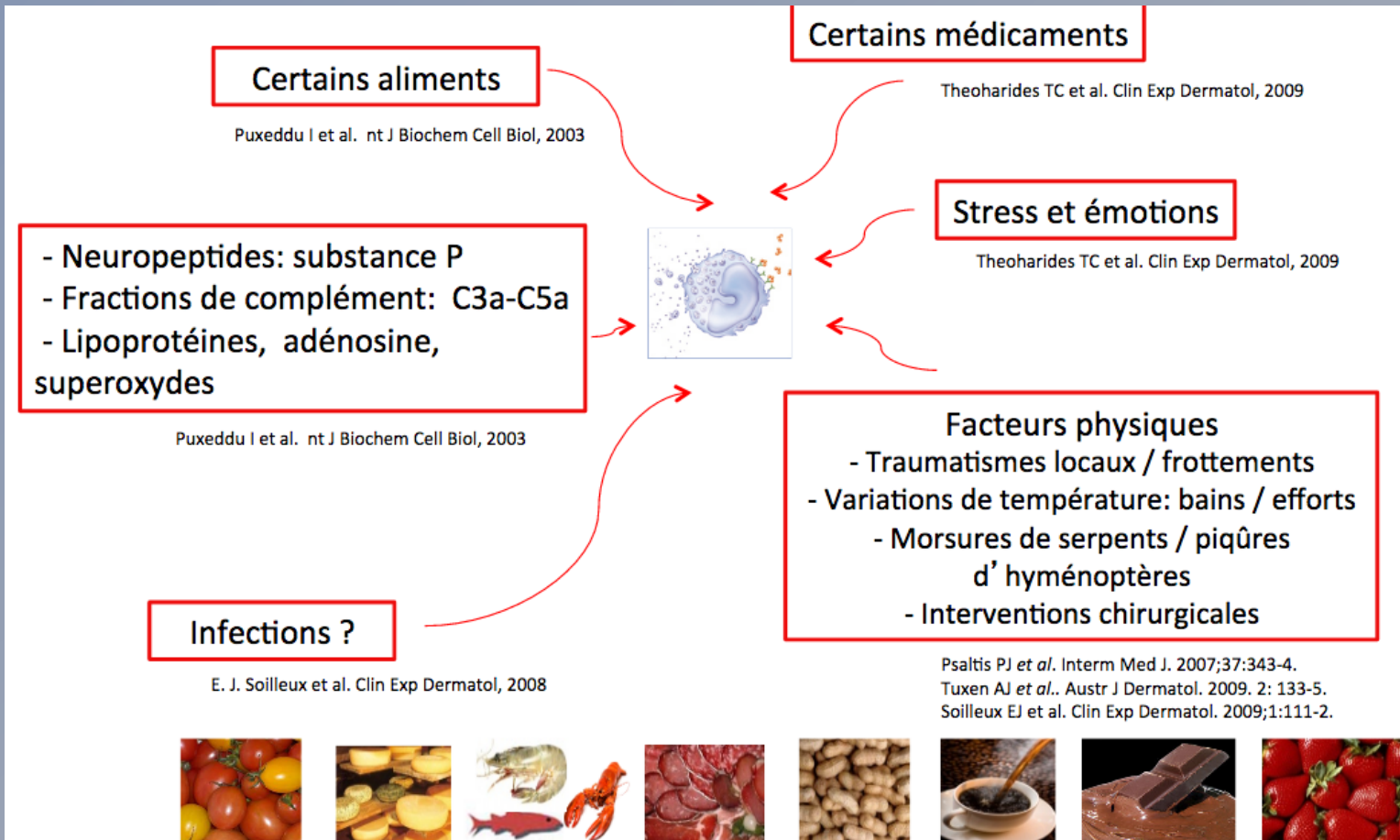
Conséquences de l'activation mastocytaire



Source : Ceremast

Principaux déclencheurs retrouvés d'activation mastocytaire

- Certains aliments et boissons (alcool, œufs, chocolat, charcuterie, lait, gluten, poissons, fruits de mer, fruits exotiques, fraises, fruits à coques, tomates, choux...)
- Températures (froides ou chaudes ou changement brutal)
- Odeurs
- Efforts physiques ou intellectuels
- Ultra violets
- Stress
- Eau chaude (douche, bain)
- Médicaments (AINS, Codéine, Morphiniques, Antibiotiques, Vitamine B9, Aspirine, produits de contraste iodés....)
- Coups, traumatisme
- Piqûres d'hyménoptères (surtout guêpes et abeilles)
- Aucun déclencheur retrouvé



Source : Ceremast

Diagnostic

- Les signes cliniques.
- Avoir écarté des diagnostics différentiels dont une mastocytose.
- Le succès du traitement qui bloque ou traite l'augmentation des médiateurs, même s'il est partiel.
- L'absence de résultats anormaux en biologie.
- La tryptase, pourtant l'enzyme caractérisant au mieux l'activité des mastocytes, est normale dans un SAMA.
- La libération de la tryptase dans la circulation sanguine après un épisode d'activation des mastocytes entraîne une augmentation transitoire du taux de la tryptase dans le sérum. Selon une conférence de consensus, une élévation significative de la tryptase aiguë a été définie comme au moins une élévation de 20 % et de plus de 2 ng/ml en valeur absolue par rapport au taux sérique basal de la tryptase.⁵ Par exemple, si le taux de la tryptase basal était de 5 ng/ml, une augmentation à 10 ng/ml lors d'une réaction est évocatrice d'un MCAS (5 ng/ml + 20 % (= 1 ng/ml) + 2 ng/ml (absolu) = 8 ng/ml, donc chaque valeur supérieure à 8 ng/ml est considérée comme MCAS).

SED / HSD associé à un SAMA

- Une fois fait le diagnostic de SED ou HSD, quels sont les arguments pour nous orienter vers une association de SED, HSD et SAMA (SAMÉD) ?
- Nous avons constaté que beaucoup de symptômes se superposent. Quels sont ceux dus au SED ou HSD et ceux dus au SAMA ?
- C'est l'objet du questionnaire mis au point par le GERSED et SED'in FRANCE qui propose d'évoquer un SAMA une fois établi le diagnostic de SED ou HSD.

Questionnaire en vue d'un éventuel diagnostic de SAMA associé à un SED ou HSD

Nom-Prénom :
 Date de naissance : Le/...../.....
 Examen pratiqué par :

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

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 ?

Mangez-vous des œufs, du chocolat, des fruits de mer, des fraises, des fruits exotiques, Des fruits à coques?
 Buvez vous de l'alcool, sans intolérances ?

Piqûres 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 boursouflures 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

Nom-Prénom :
 Date de naissance : Le/...../.....
 Examen pratiqué par :

Etes vous gêné par des odeurs ?(Les quelles et quels effets) Oui Non

Etes-vous allergique ? Oui Non
 A quoi ?

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

Il peut être envisagé un diagnostic probable ou hautement probable lorsque plusieurs systèmes sont concernés (au moins deux)

Diagnostic

Négatif
 Possible
 Probable
 Hautement probable

Traitement d'un SAMA associé à un SED ou HSD

- Les traitements visent à annuler les effets des médiateurs ou à éviter que les mastocytes libèrent leurs médiateurs.
- Le traitement doit être individualisé en fonction des signes cliniques qui sont très hétérogènes.
- La problématique est toujours de savoir ce qui revient au SED ou HSD et ce qui revient au SAMA.
- L'avantage d'un diagnostic de SAMA lorsque l'on a diagnostiqué un SED, HSD c'est d'avoir accès à un traitement simple avec peu d'effets secondaires.
- Un traitement de « première ligne » peut être proposé et le résultat sera un argument diagnostique.
- Il existe éventuellement des effets secondaires pour chaque thérapeutique. Donc prudence dans l'introduction d'une nouvelle thérapeutique.

Traitement

- Antihistaminique H1 : la dose peut varier de un à quatre par jour. Ce dosage a une expérience dans le traitement de l'urticaire. Il est à noter que certains antiH1 sont inefficaces et d'autres ont des effets secondaires. Il faut parfois en essayer successivement plusieurs pour trouver le bon.
- Antihistaminique H2 : antihistaminique à visée plutôt digestive. Le seul qui reste disponible en France est la Famotidine 40 mg. Un à deux par jour.
- Antileucotriène : le seul en France est le montelukast, Singulaire®10. Un par jour
- Le Ketotifène ou Zaditen® Il est noté comme antihistaminique H1 en fait il serait plus un renforçateur de la membrane du mastocyte.
- Le cromoglycate de sodium est un renforçateur de membrane mais il n'est plus disponible en France.
- La N-Acetylcystéine serait également un renforçateur de membrane.
- L'aspirine aurait deux effets en fonction du dosage. Au dosage de 75 à 100mg il aurait un effet renforçateur de membrane, aux doses de 1,5 à 3 grammes il a un effet anti-prostaglandine. Très souvent l'aspirine n'est pas bien toléré ou donne une allergie chez les patients SED,HSD et SAMA. Donc grande prudence.
- L'oxygénothérapie séquentielle a un effet de renforçateur de membrane.

XOLAIR® : OMALIZUMAB

Lorsque le traitement n'est pas assez efficace ou qu'il se solde par un échec, on est en droit de proposer un traitement par injection de Xolair® ou Omalizumab.

Cette prescription, en France, doit être faite par un spécialiste : un pneumologue, un dermatologue, un pédiatre, un interniste, un hématologue, un médecin hospitalier. C'est un anticorps monoclonal pour normaliser les immunoglobulines de type E (IgE). Il s'agit d'une injection mensuelle.

Choc anaphylactique et œdème de Quincke

- Une place particulière doit être faite en cas de choc anaphylactique ou d'œdème de Quincke. Le pronostic vital peut être mis en cause.
- Prescription d'adrénaline auto-injectable (type Anapen[®]) avec éducation patient-entourage.
- Désensibilisation éventuelle si l'on a mis en évidence le déclencheur (venins d'hyménoptères qui peuvent donner une anaphylaxie sévère dans 60% des cas)

Evictions

- Les évictions s'imposent d'elles mêmes lorsqu'elle déclenchent à chaque fois des symptômes d'intolérance et peuvent donner à force un dégoût (fruits de mer, poissons par exemple).
- Il semble difficile de donner une liste des aliments à supprimer contenant de l'histamine ou libérateurs d'histamine car la liste serait trop longue et trop contraignante.
- D'autant que cette liste doit être individuelle et qu'elle peut changer en intensité ou d'objet.

Conclusion

- 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, HSD et au SAMA et qui souvent donne 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 ?

