

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 118

**LES MASTOCYTOSES CHEZ L'ENFANT**  
**A PROPOS D'UN CAS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Karima AMJOUD**

*Née le 07 Janvier 1987 à Rabat*  
*Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Mastocytoses – Enfant – Ethiopathogénie – Formes cliniques – Traitement.

**JURY**

**Mr. A. BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mme. F. JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mme. F. MANSOURI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Mme. S. EL HAMZAOU**

Professeur de Microbiologie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

اللَّهُ  
صَلَّى  
الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**



**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

***PROFESSEURS :***

Mars, Avril et Septembre 1980

1.

Mai et Octobre 1981

- |    |                          |                             |
|----|--------------------------|-----------------------------|
| 2. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 3. | Pr. TAOBANE Hamid*       | Chirurgie Thoracique        |

Mai et Novembre 1982

- |    |                              |                        |
|----|------------------------------|------------------------|
| 4. | Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 5. | Pr. BENSODA Mohamed          | Anatomie               |
| 6. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique   |
| 7. | Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie            |

Novembre 1983

- |    |                               |                |
|----|-------------------------------|----------------|
| 8. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie |
| 9. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie   |

Décembre 1984

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 10. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 11. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 12. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 13. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 14. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENS Aid Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie



Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
22. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADN AOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed\*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

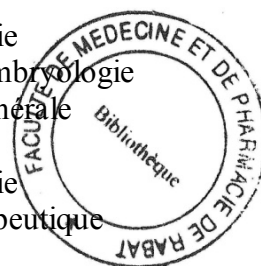
Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENS OUDA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina
50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie

52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique



#### Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUDA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss\*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Noureddine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad
87. Pr. HADRI Larbi\*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan
90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha
92. Pr. MOUDENE Ahmed\*

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie

93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

#### Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed\*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed\*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

#### Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAoui Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amocrane\*
116. Pr. CHAARI Jilali\*
117. Pr. DIMOU M'barek\*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
119. Pr. EL MESNAoui Abbes
120. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid\*
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz
127. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### Décembre 1996

130. Pr. AMIL Touriya\*
131. Pr. BELKACEM Rachid

Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie



Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie

132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
134. Pr. GAOUZI Ahmed
135. Pr. MAHFOUDI M'barek\*
136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
137. Pr. MOHAMMADI Mohamed
138. Pr. MOULINE Soumaya
139. Pr. OUADGHIRI Mohamed
140. Pr. OUZEDDOUN Naima
141. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### Novembre 1997

142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
143. Pr. BEN AMAR Abdesslem
144. Pr. BEN SLIMANE Lounis
145. Pr. BIROUK Nazha
146. Pr. CHAOUIR Souad\*
147. Pr. DERRAZ Said
148. Pr. ERREIMI Naima
149. Pr. FELLAT Nadia
150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
151. Pr. HAIMEUR Charki\*
152. Pr. KADDOURI Noureddine
153. Pr. KOUTANI Abdellatif
154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
156. Pr. NAZI M'barek\*
157. Pr. OUAHABI Hamid\*
158. Pr. TAOUFIQ Jallal
159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

#### Novembre 1998

160. Pr. AFIFI RAJAA
161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*
162. Pr. ALOUANE Mohammed\*
163. Pr. BENOMAR ALI
164. Pr. BOUGTAB Abdesslam
165. Pr. ER RIHANI Hassan
166. Pr. EZZAITOUNI Fatima
167. Pr. LAZRAK Khalid \*

#### Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid\*
169. Pr. KHATOURI ALI\*
170. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

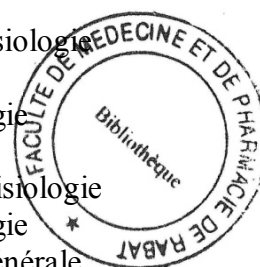
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### Janvier 2000

- 171. Pr. ABID Ahmed\*
- 172. Pr. AIT OUMAR Hassan
- 173. Pr. BENCHERIF My Zahid
- 174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
- 175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
- 176. Pr. CHAOUI Zineb
- 177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
- 178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
- 179. Pr. EL FTOUH Mustapha
- 180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*
- 181. Pr. EL OTMANY Azzedine
- 182. Pr. HAMMANI Lahcen
- 183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 184. Pr. ISMAILI Hassane\*
- 185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*
- 187. Pr. TACHINANTE Rajae
- 188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### Novembre 2000

- 189. Pr. AIDI Saadia
- 190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 191. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 192. Pr. BENAMR Said
- 193. Pr. BENCHEKROUN Nabih
- 194. Pr. CHERTI Mohammed
- 195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 196. Pr. EL HASSANI Amine
- 197. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 198. Pr. EL KHADER Khalid
- 199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*
- 200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 201. Pr. HSSAIDA Rachid\*
- 202. Pr. LAHLOU Abdou
- 203. Pr. MAFTAH Mohamed\*
- 204. Pr. MAHASSINI Najat
- 205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 206. Pr. NASSIH Mohamed\*
- 207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### Décembre 2001

- 208. Pr. ABABOU Adil
- 209. Pr. BALKHI Hicham\*
- 210. Pr. BELMEKKI Mohammed

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie

211. Pr. BENABDELJIL Maria
212. Pr. BENAMAR Loubna
213. Pr. BENAMOR Jouda
214. Pr. BENELBARHDADI Imane
215. Pr. BENNANI Rajae
216. Pr. BENOUACHANE Thami
217. Pr. BENYOUSSEF Khalil
218. Pr. BERRADA Rachid
219. Pr. BEZZA Ahmed\*
220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
221. Pr. BOUHOUCHE Rachida
222. Pr. BOUMDIN El Hassane\*
223. Pr. CHAT Latifa
224. Pr. CHELLAOUI Mounia
225. Pr. DAALI Mustapha\*
226. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*
227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira
228. Pr. EL HIJRI Ahmed
229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
230. Pr. EL MADHI Tarik
231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
232. Pr. EL OUNANI Mohamed
233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
234. Pr. ETTAIR Said
235. Pr. GAZZAZ Miloudi\*
236. Pr. GOURINDA Hassan
237. Pr. HRORA Abdelmalek
238. Pr. KABBAJ Saad
239. Pr. KABIRI El Hassane\*
240. Pr. LAMRANI Moulay Omar
241. Pr. LEKEHAL Brahim
242. Pr. MAHASSIN Fattouma\*
243. Pr. MEDARHRI Jalil
244. Pr. MIKDAME Mohammed\*
245. Pr. MOHSINE Raouf
246. Pr. NOUINI Yassine
247. Pr. SABBAH Farid
248. Pr. SEFIANI Yasser
249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

#### Décembre 2002

250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*
251. Pr. AMEUR Ahmed \*
252. Pr. AMRI Rachida
253. Pr. AOURARH Aziz\*

Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie

254. Pr. BAMOU Youssef \*
255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*
256. Pr. BENBOUAZZA Karima
257. Pr. BENZEKRI Laila
258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*
259. Pr. BERNOUSSI Zakiya
260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
261. Pr. CHOHO Abdelkrim \*
262. Pr. CHKIRATE Bouchra
263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
265. Pr. EL BARNOUSSI Leila
266. Pr. EL HAOURI Mohamed \*
267. Pr. EL MANSARI Omar\*
268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
270. Pr. HADDOUR Leila
271. Pr. HAJJI Zakia
272. Pr. IKEN Ali
273. Pr. ISMAEL Farid
274. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*
275. Pr. KRIOUILE Yamina
276. Pr. LAGHMARI Mina
277. Pr. MABROUK Hfid\*
278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*
279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*
280. Pr. MOUSTAINE My Rachid
281. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*
282. Pr. OUJILAL Abdelilah
283. Pr. RACHID Khalid \*
284. Pr. RAISS Mohamed
285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*
286. Pr. RHOU Hakima
287. Pr. SIAH Samir \*
288. Pr. THIMOU Amal
289. Pr. ZENTAR Aziz\*

### **PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

290. Pr. ABDELLAH El Hassan
291. Pr. AMRANI Mariam
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
293. Pr. BENKIRANE Ahmed\*
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*
295. Pr. BOULAADAS Malik

Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



296. Pr. BOURAZZA Ahmed\*
297. Pr. CHAGAR Belkacem\*
298. Pr. CHERRADI Nadia
299. Pr. EL FENNI Jamal\*
300. Pr. EL HANCHI ZAKI
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*
303. Pr. HACHI Hafid
304. Pr. JABOUIRIK Fatima
305. Pr. KARMANE Abdelouahed
306. Pr. KHABOUZE Samira
307. Pr. KHARMAZ Mohamed
308. Pr. LEZREK Mohammed\*
309. Pr. MOUGHIL Said
310. Pr. SASSENOU ISMAIL\*
311. Pr. TARIB Abdelilah\*
312. Pr. TIJAMI Fouad
313. Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

314. Pr. ABBASSI Abdellah
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
317. Pr. ALLALI Fadoua
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah
319. Pr. AZIZ Nouredine\*
320. Pr. BAHIRI Rachid
321. Pr. BARKAT Amina
322. Pr. BENHALIMA Hanane
323. Pr. BENHARBIT Mohamed
324. Pr. BENYASS Aatif
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
327. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*
328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
329. Pr. HAJJI Leila
330. Pr. HESSISSEN Leila
331. Pr. JIDAL Mohamed\*
332. Pr. KARIM Abdelouahed
333. Pr. KENDOSSI Mohamed\*
334. Pr. LAAROUSSI Mohamed
335. Pr. LYAGOUBI Mohammed
336. Pr. NIAMANE Radouane\*
337. Pr. RAGALA Abdelhak
338. Pr. SBIHI Souad

Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique

339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
340. Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
425. Pr. AKJOUJ Said\*  
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
428. Pr. BENCHEIKH Razika  
429. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
430. Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine  
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
432. Pr. CHEIKHAOUYI Younes  
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
434. Pr. DOGHMI Nawal  
435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
436. Pr. FELLAT Ibtissam  
437. Pr. FAROUDY Mamoun  
438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
442. Pr. JROUNDI Laila  
443. Pr. KARMOUNI Tariq  
444. Pr. KILI Amina  
445. Pr. KISRA Hassan  
446. Pr. KISRA Mounir  
447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
451. Pr. NAZIH Naoual  
452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
453. Pr. SAFI Soumaya\*  
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
455. Pr. SEFIANI Sana  
456. Pr. SOUALHI Mouna  
457. Pr. TELLAL Saida\*  
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

458.  
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
462. Pr. BAITE Abdelouahed \*

Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique



Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Médecine Interne  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
O.R.L  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Anatomie Pathologique  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Anesthésier réanimation  
Anesthésie réanimation  
Anesthésie réanimation

|                                   |   |                                               |
|-----------------------------------|---|-----------------------------------------------|
| 463. Pr. TOUATI Zakia             |   | Cardiologie                                   |
| 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *        |   | Biochimie                                     |
| 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *      |   | Biochimie                                     |
| 466. Pr. SELKANE Chakir *         |   | Chirurgie cardio vasculaire                   |
| 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *     |   | Chirurgie cardio vasculaire                   |
| 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *       |   | Chirurgie cardio vasculaire                   |
| 469. Pr. EL ABSI Mohamed          |   | Chirurgie générale                            |
| 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *   |   | Chirurgie générale                            |
| 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *      |   | Chirurgie générale                            |
| 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq * | * | Chirurgie générale                            |
| 473. Pr. GHARIB Noureddine        |   | Chirurgie plastique                           |
| 474. Pr. TABERKANET Mustafa *     |   | Chirurgie vasculaire périphérique             |
| 475. Pr. ISMAILI Nadia            |   | Dermatologie                                  |
| 476. Pr. MASRAR Azlarab           |   | Hématologie biologique                        |
| 477. Pr. RABHI Monsef *           |   | Médecine interne                              |
| 478. Pr. MRABET Mustapha *        |   | Médecine préventive santé publique et hygiène |
| 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *       |   | Microbiologie                                 |
| 480. Pr. SEFFAR Myriame           |   | Microbiologie                                 |
| 481. Pr. LOUZI Lhoussain *        |   | Microbiologie                                 |
| 482. Pr. MRANI Saad *             |   | Virologie                                     |
| 483. Pr. GANA Rachid              |   | Neuro chirurgie                               |
| 484. Pr. ICHOU Mohamed *          |   | Oncologie médicale                            |
| 485. Pr. TACHFOUTI Samira         |   | Ophtalmologie                                 |
| 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine      |   | Ophtalmologie                                 |
| 487. Pr. MELLAL Zakaria           |   | Ophtalmologie                                 |
| 488. Pr. AMMAR Haddou *           |   | ORL                                           |
| 489. Pr. AOUI Sarra               |   | Parasitologie                                 |
| 490. Pr. TLIGUI Houssain          |   | Parasitologie                                 |
| 491. Pr. MOUTAJ Redouane *        |   | Parasitologie                                 |
| 492. Pr. ACHACHI Leila            |   | Pneumo phtisiologie                           |
| 493. Pr. MARC Karima              |   | Pneumo phtisiologie                           |
| 494. Pr. BENZIANE Hamid *         |   | Pharmacie clinique                            |
| 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *       |   | Pharmacie galénique                           |
| 496. Pr. EL OMARI Fatima          |   | Psychiatrie                                   |
| 497. Pr. MAHI Mohamed *           |   | Radiologie                                    |
| 498. Pr. RADOUANE Bouchaib *      | * | Radiologie                                    |
| 499. Pr. KEBDANI Tayeb            |   | Radiothérapie                                 |
| 500. Pr. SIFAT Hassan *           |   | Radiothérapie                                 |
| 501. Pr. HADADI Khalid *          |   | Radiothérapie                                 |
| 502. Pr. ABIDI Khalid             |   | Réanimation médicale                          |
| 503. Pr. MADANI Naoufel           |   | Réanimation médicale                          |
| 504. Pr. TANANE Mansour *         |   | Traumatologie orthopédie                      |
| 505. Pr. AMHAJJI Larbi *          |   | Traumatologie orthopédie                      |

## **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

Pr ZOUBIR Mohamed\*

## **Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes

Pr. AZENDOUR Hicham \*

Pr. BELYAMANI Lahcen \*

Pr. BOUHSAIN Sanae \*

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. LAMSAOURI Jamal \*

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. AMAHZOUNE Brahim \*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*

Pr. BOUNAIM Ahmed \*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. CHTATA Hassan Toufik \*

Pr. BOUI Mohammed \*

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. FATHI Khalid

Pr. MESSAOUDI Nezha \*

Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Pr. DOGHMI Kamal \*

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. ENNIBI Khalid \*

Pr. EL OUENNASS Mostapha

Pr. ZOUHAIR Said\*

Pr. L'KASSIMI Hachemi\*

Pr. AKHADDAR Ali \*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AGADR Aomar \*

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. MESKINI Toufik

Pr. KABIRI Meryem

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Pr. BASSOU Driss \*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. HASSIKOU Hasna \*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*

Pr. KADI Said \*

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Biochimie

Cardiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Chirurgie Cardio-vasculaire

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Dermatologie

Gastro-entérologie

Gynécologie obstétrique

Hématologie biologique

Hématologie biologique

Hématologie clinique

Médecine interne

Médecine interne

Microbiologie

Microbiologie

Microbiologie

Neuro-chirurgie

Neurologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Radiologie

Radiologie

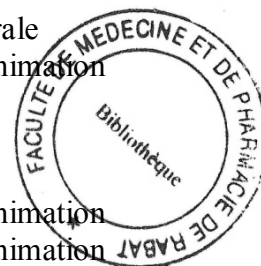
Radiologie

Rhumatologie

Rhumatologie

Traumatologie orthopédique

Traumatologie orthopédique



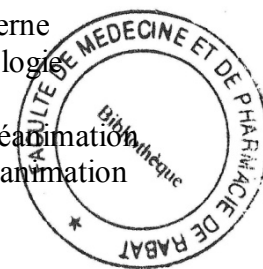
### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

### **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*

Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie Orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie



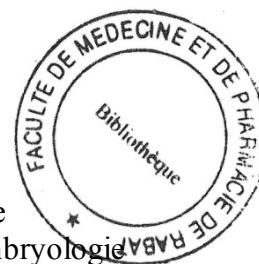
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Psychiatrie  
Psychiatrie  
Pneumophtisiologie  
Traumatologie Orthopédique

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCI Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M<sup>ed</sup>
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

**\* Enseignants Militaires**

Physiologie  
 Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie-Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Génétique Humaine  
 Microbiologie  
 Biochimie  
 Physiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biotechnologie  
 Biochimie  
 Biologie  
 Biochimie  
 Chimie Organique  
 Pharmacognosie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique





## *Dédicaces*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde.*

*A Ma très chère Mère,*

*ZINEB BANTOR*

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.*

*C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.*

*Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.*

*Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A mon très cher père*

*SAID AMJOU*

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.*

*Ton soutien, ta prière ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études.*

*J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.*

*Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

*A ma chère sœur RABIA, son mari HOUCINE et leurs petits NOUR EL  
HOUDA et ANWAR*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et  
ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de  
réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que ALLAH vous bénisse et vous protège.*

*A mon très cher frère HOUCINE, son épouse et leurs petits MOUAD et  
SALMA*

*Votre amour fraternel, votre soutien resteront gravé dans ma mémoire.*

*J'espère que ce travail sera le témoignage de mon amour profond et mon  
respect.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège*

*A ma chère sœur SAMIRA, son mari et leur fils RAYANE*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que ALLAH vous bénisse et vous protège.*

*A mon cher frère MUSTAPHA, son épouse et leurs petits;*

*HIBA ALLAH, IMANE et SOUFIANE*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège ainsi que vos petits et vous accorde santé, bonheur et prospérité.*

*À toutes mes amis (es)*

*Houda, Fadwa, Hanane, Karima, Sara, Yasmine, Nisrine, Ikram, Mohamed  
Amine, Ali, Fatima Zahra, Hind, Leila...*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon  
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et frères sur qui je peux  
compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni, je vous dédie ce travail et je vous  
souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.*

*Et à tous ceux que j'ai omis de citer.*



## *Remerciements*

*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur A.BENTAHILA*

*Professeur de Pédiatrie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*À notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame F. JABOURIK*

*Professeur de Pédiatrie*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.*

*Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Madame S.EL HAMZAOUI*

*Professeur de Microbiologie*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Madame F.MANSOURI*

*Professeur de l'Anatomie Pathologique*

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect.*



# *Sommaire*

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| <b>Introduction</b> .....                                | 1  |
| <b>Historique</b> .....                                  | 4  |
| <b>Rappel embryo-Histologique</b> .....                  | 7  |
| 1-Rappel embryologique de la peau.....                   | 8  |
| 2-Histologie de la peau normale .....                    | 11 |
| 2-1-Epiderme .....                                       | 12 |
| 2-2-Derme .....                                          | 15 |
| 2-3-Hypoderme .....                                      | 17 |
| 2-4- Les annexes cutanées .....                          | 19 |
| 2-5- Vascularisation .....                               | 21 |
| 2-6- Innervation.....                                    | 23 |
| <b>Etiopathogenie</b> .....                              | 29 |
| 1-Aspects fondamentaux .....                             | 30 |
| 1- 1- Le mastocyte .....                                 | 30 |
| 1-2-Ontogénèse .....                                     | 33 |
| 1-3- Le protooncogène c-kit .....                        | 33 |
| 1-4- L'activité biologique du récepteur c-kit muté ..... | 34 |
| 2- Physiopathologie .....                                | 35 |
| 2-1-Les mutations décrites chez l'homme .....            | 35 |
| 2-2- Médiateurs et fonctions du mastocyte .....          | 40 |
| <b>Matériel et résultat (Cas clinique)</b> .....         | 43 |
| <b>Discussion</b> .....                                  | 50 |
| 1-Epidémiologie : .....                                  | 51 |
| 1-1-Fréquence .....                                      | 51 |
| 1-2-Age : .....                                          | 51 |

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1-3-Sexe .....                                                                     | 52 |
| 1-4-Origine ethnique .....                                                         | 52 |
| 1-5-Génétique.....                                                                 | 52 |
| 2-Diagnostic .....                                                                 | 54 |
| 2-1-Aspects cliniques .....                                                        | 54 |
| 2-1-1-Manifestations cutanées .....                                                | 54 |
| a-Manifestations cutanées paroxystiques .....                                      | 54 |
| b-Mastocytose maculeuse éruptive ou urticaire pigmentaire .....                    | 55 |
| c-Mastocytome et mastocytoses nodulaires .....                                     | 58 |
| d-Telangiectasia macularis eruptiva perstans .....                                 | 60 |
| e- La mastocytose cutanée diffuse .....                                            | 61 |
| f-Mastocytose en plaque ou xanthelasmoidea .....                                   | 63 |
| g-Mastocytoses bulleuses .....                                                     | 64 |
| 2-1-2-Manifestations générales par libération de médiateurs<br>mastocytaires ..... | 66 |
| 2-1-3-Mastocytoses systémiques .....                                               | 68 |
| a-Mastocytoses osseuses .....                                                      | 69 |
| b-Manifestations hématologiques .....                                              | 70 |
| b-1-L'atteinte médullaire .....                                                    | 70 |
| b-2-La splénomégalie .....                                                         | 70 |
| b-3-L'atteinte ganglionnaire .....                                                 | 71 |
| b-4-Diverses hémopathies .....                                                     | 71 |
| b-5-les leucémies à mastocytes .....                                               | 72 |
| c-Mastocytoses digestives .....                                                    | 72 |
| d-D'autres manifestations .....                                                    | 73 |
| 2-2-Les examens complémentaires .....                                              | 74 |
| 2-2-1-Etude histologique.....                                                      | 74 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 2-2-2-Biologie et autres explorations .....                       | 86  |
| a-La tryptasémie .....                                            | 86  |
| b-Histaminémie et histaminurie .....                              | 86  |
| c-Les métabolites urinaires de PGD2 .....                         | 86  |
| d-L'acide N-méthyl-imidazole acétique .....                       | 87  |
| 2-2-3- Recherche de mutation .....                                | 88  |
| 3-Difficulté à l'interface de l'allergie .....                    | 89  |
| 4-Classification des mastocytoses .....                           | 91  |
| 5-Conduite thérapeutique .....                                    | 94  |
| 5-1-Les objectifs thérapeutiques .....                            | 94  |
| 5-2-Prévention des symptômes réactionnelles .....                 | 94  |
| 5-3-Traitement symptomatique .....                                | 97  |
| a-Les anti-histaminiques .....                                    | 98  |
| b-Les antidégranulants .....                                      | 98  |
| c-Les inhibiteurs des leukotriènes (Montélukast) .....            | 99  |
| d-L'aspirine.....                                                 | 99  |
| e-L'adrénaline .....                                              | 100 |
| f-La corticothérapie .....                                        | 100 |
| g-Les biphosphonates .....                                        | 100 |
| h-L'épinéphrine .....                                             | 101 |
| i-La nifédipine .....                                             | 101 |
| 5-4-Traitement dermatologique .....                               | 101 |
| 5-5-Photothérapie (PUVA et UVA1) .....                            | 103 |
| 5-6-Traitement cytoréducteur.....                                 | 103 |
| 5-6-1-Inhibiteurs de la tyrosine kinase spécifique de c-kit ..... | 104 |
| a-L'imatinib mésylate (Glivec®) .....                             | 104 |

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| b-Le masitinib .....                                        | 105 |
| 5-6-2-Interféron-alpha .....                                | 105 |
| 5-6-3- La 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA, Cladribine®) ..... | 106 |
| 5-7-Indications thérapeutiques .....                        | 107 |
| a-Manifestations congestives .....                          | 107 |
| b-Mastocytoses cutanées isolées .....                       | 107 |
| c-Mastocytoses viscérales et mastocytoses agressives .....  | 108 |
| d-Mastocytoses agressives .....                             | 108 |
| 5-8- Perspectives : autres voies thérapeutiques .....       | 109 |
| 6-Surveillance .....                                        | 111 |
| 7-Pronostic et évolution .....                              | 112 |
| <b>Conclusion</b> .....                                     | 114 |
| <b>Résumés</b> .....                                        | 116 |
| <b>Bibliographie</b> .....                                  | 120 |



# *Introduction*

L'accumulation anormale de mastocytes dans un ou plusieurs organes caractérise les mastocytoses.

Elles constituent un groupe hétérogène d'atteintes dont l'organe cible sans doute le plus souvent concerné est la peau. On distingue les mastocytoses cutanées pures des mastocytoses systémiques (MS) quand plus d'un organe extra cutané est atteint par une infiltration significative mastocytaire (moelle osseuse, tube digestif, os, foie et rate, ganglions).

Elles sont rares et qualifiées de maladies orphelines, la mastocytose de l'enfant se distingue de celle de l'adulte à la fois du point de vue conceptuel et pronostique : elle se présente comme une réponse hyperplasique de caractère transitoire et de pronostic favorable, à la différence de la mastocytose acquise de l'adulte, de type prolifératif avec pronostic moins favorable lié à un risque très élevé d'atteinte systémique.

Les manifestations cliniques des mastocytoses sont variées liées en partie aux médiateurs mastocytaires libérés par les mastocytes sur un mode paroxystique, et en partie à l'infiltrat cellulaire spécifique anormal pour les manifestations permanentes. Les symptômes liés à la libération spontanée ou provoquée des médiateurs mastocytaires sont locaux ou généraux.

La mastocytose de l'enfant se singularise aussi par la rareté de certaines formes souvent observées chez l'adulte, comme la mastocytose télangiectasique, la mastocytose systémique et la leucémie à mastocytes.

Malgré une relative bénignité chez l'enfant, la maladie soulève assez souvent des questions de pronostic centrées sur les risques de dégranulation,

voire d'anaphylaxie véritable en cas d'allergie associée, aux confins nosologiques de l'allergie et de la pseudo-allergie.

La physiopathologie des mastocytoses est mieux connue depuis la découverte du récepteur tyrosine kinase c-kit du SCF (facteur de croissance mastocytaire) et de ses mutations autoactivatrices dont la plus fréquente est la D816V [1], localisée au site catalytique du récepteur.

La prise en charge se base essentiellement sur une prévention bien menée des symptômes réactionnels et le traitement symptomatique.

Après un rappel de la structure de la peau et un tour sur l'éthiopathogénie de la mastocytose, nous rapportons un cas de cette maladie chez l'enfant, observé en 2011 au service de Pédiatrie IV de l'hôpital d'Enfant de Rabat. Nous proposons par la suite, une revue de la littérature afin d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette maladie.



C'est en pédiatrie, en 1869, que cette maladie a d'abord été repérée [2], 8 ans avant la découverte du mastocyte par Ehrlich ; découverte par Nettleship et Tay, décrite comme une « forme rare d'urticaire » dans le British Medical Journal, appelée initialement maladie de Nettleship avant d'être appelée urticaria pigmentosa en 1878 [3].

Elle a été considérée comme telle jusqu'en 1949 [4], date à laquelle Ellis découvrit l'envahissement des organes internes par des mastocytes lors d'une autopsie.

A peu près dix années plus tôt, le terme de mastocytose avait été créé.

En 1957, une première description de leucémie à mastocytes était présentée. Au cours des dernières décennies, les connaissances scientifiques sur la mastocytose ont progressé de façon spectaculaire. Une première classification de la maladie a été introduite par Lennert au milieu des années 70.

En 1991, une première classification consensus a été proposée par Metcalfe. Entre 1991 et 2000, de nombreuses anomalies cellulaires, moléculaires et biochimiques pouvant aboutir à une mastocytose ont été découvertes. Il s'est avéré que, du moins pour les variantes de mastocytose systémique, les mastocytes qui s'accumulent sont de nature clonale (= néoplasie).

En 2000, la classification consensus a été affinée et mise à jour en introduisant un certain nombre de critères et de formes de maladie.

En 2001, l'OMS a adopté ces critères et cette classification, fondée par la notion que les mastocytes dérivent de cellules progénitrices myélopoïétiques et que la mastocytose est proche des syndromes myéloprolifératifs, l'OMS a

introduit la mastocytose comme maladie hématopoïétique clonale dans sa classification des maladies hématologiques [5].

Son incidence et sa physiopathologie étaient inconnues initialement, mais depuis la découverte du récepteur tyrosine kinase c-kit du Stem Cell Factor, que les chercheurs ont commencé à mieux comprendre cette pathologie rare.



## **1-Rappel embryologique de la peau : [6]**

L'organe peau résulte de la réunion de deux tissus d'origine embryologique différente : l'épiderme, qui provient de l'ectoderme, et le derme et l'hypoderme, qui proviennent du mésoderme (Figure 1 ; 2).

L'embryon n'est tout d'abord couvert que d'une simple assise cellulaire qui devient double entre la cinquième et la septième semaine.

Vers le troisième mois, la couche basale, où se font les divisions cellulaires, se festonne et l'on voit apparaître, dans l'épiderme, en regard de petits bouquets de cellules dermiques, des bourgeons qui vont former les follicules pileux, les glandes sébacées, les glandes sudorales apocrines.

Les glandes sudorales eccrines se formeront à partir du cinquième mois.

Parallèlement, l'épiderme s'épaissit alors que se met en place un système de différenciation qui n'arrivera à maturité qu'après l'accouchement, lorsque l'épiderme sera en contact avec l'air.

Le derme provient de cellules allongées situées entre l'ectoderme et l'endoderme et qui commencent à former le mésoderme dès la deuxième semaine de la vie pour constituer la majorité des organes profonds.

Vers le deuxième mois de la vie fœtale, certaines cellules du mésoderme, situées sous l'épiderme, se mettent à produire une matrice extracellulaire, réticulée puis fasciculée, qui s'organise progressivement pour former la trame fibreuse de collagène du derme. Les fibres élastiques commencent à être synthétisées vers le cinquième mois et se lient aux fibres de collagène.

Parallèlement, les cellules mésenchymateuses se différencient en fibroblastes au niveau du derme et en cellules adipeuses au niveau de l'hypoderme. Ce dernier commence à se différencier dès le troisième mois.

Certains fibroblastes du derme superficiel se regroupent sous l'épiderme et induisent au niveau de ce dernier la formation progressive des annexes : poils, ongles, glandes sébacées et sudorales.

La formation de la peau repose donc, dès l'origine, sur un dialogue complexe entre deux tissus d'origine embryologique différente, l'épiderme et le mésoderme.

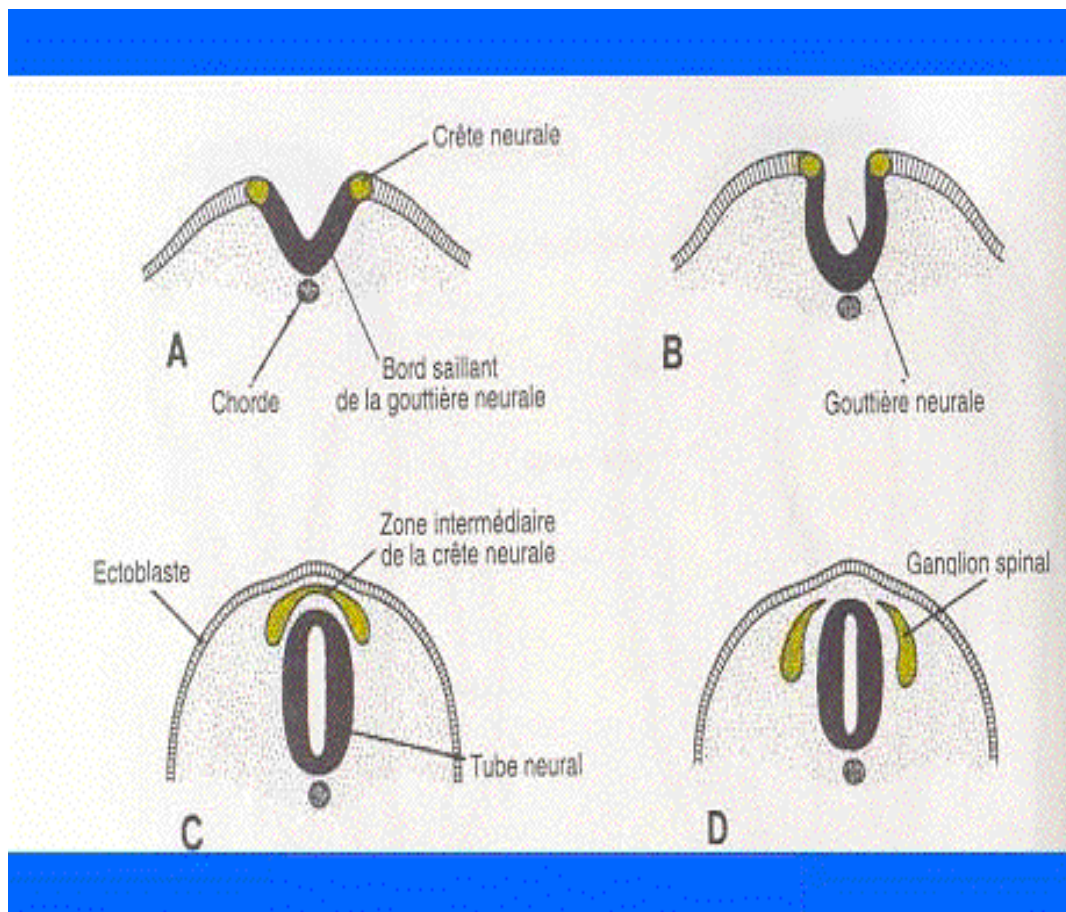


**Figure1** : schéma montrant le développement embryonnaire [98]

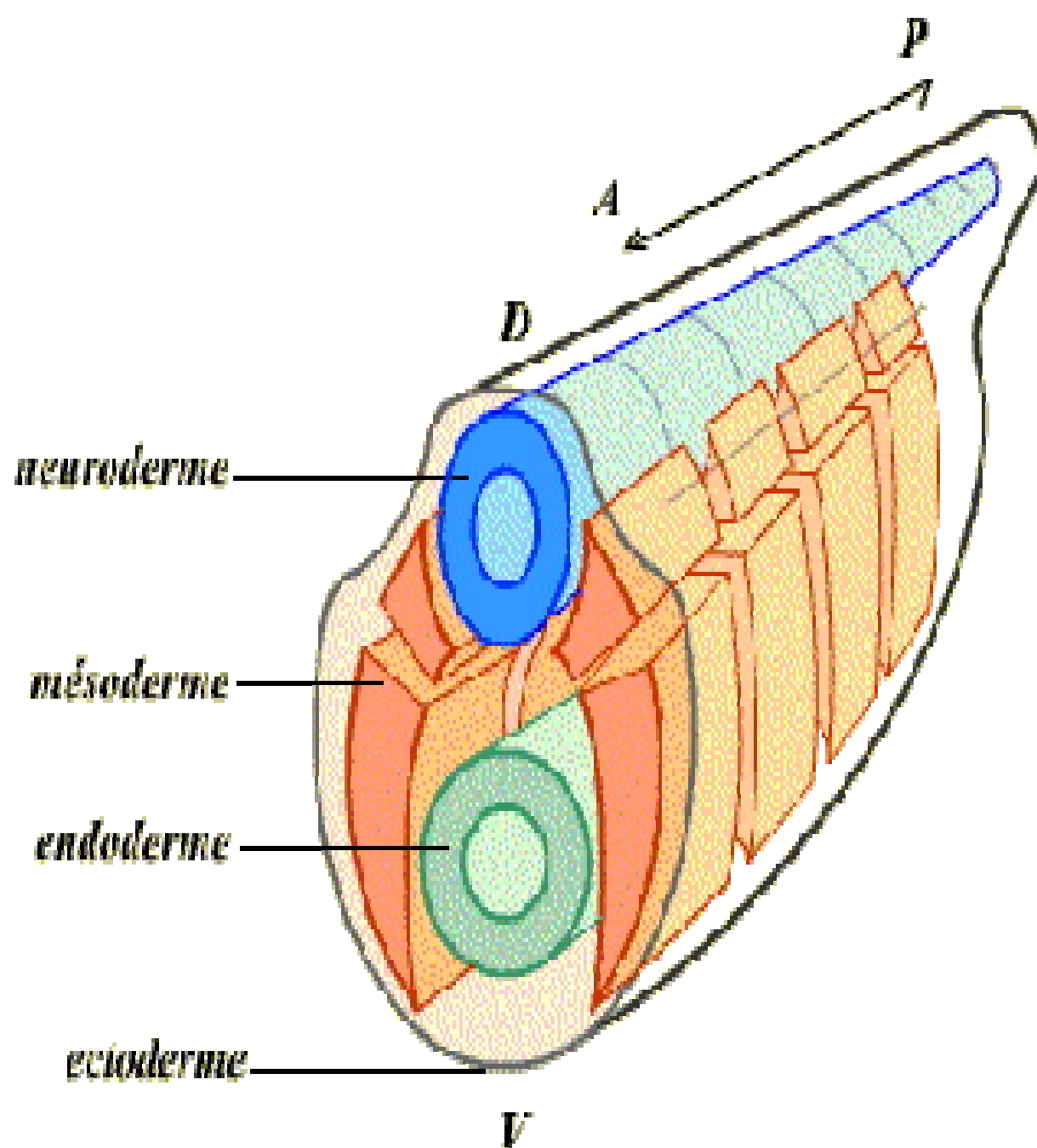


**Figure2** : embryon au stade de bourgeon caudal [98]

## 2-Histologie de la peau normale : [7]

Plus qu'une simple enveloppe, la peau est un organe à part entière qui recouvre complètement le corps et qui possède une superficie variant entre 1,5 et 2 m<sup>2</sup>. Selon la région du corps et les conditions auxquelles la peau est soumise, son épaisseur varie de 1,5 à 4 mm. Elle représente donc le plus gros organe du corps, soit environ 16% du poids corporel.

La peau est formée de deux tissus distincts, soit l'épiderme et le derme, solidement soudés l'un à l'autre par l'intermédiaire de la membrane basilaire, le tout supporté par l'hypoderme (Figure 3 ; 7).

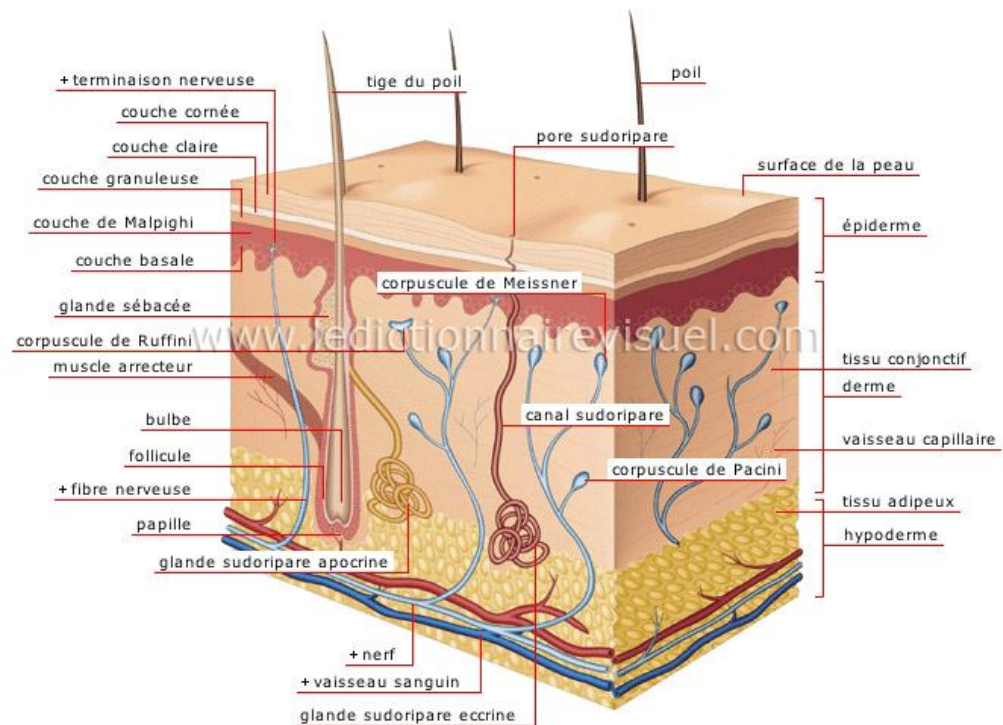


**Figure3 :** Coupe montrant la peau humaine [99]

La peau assure plusieurs fonctions essentielles. Véritable interface avec le monde extérieur, elle protège les autres organes en dressant au moins trois types de barrières entre l'individu et l'environnement externe : une barrière chimique, physique et biologique. Elle joue aussi un rôle au niveau de l'excrétion des déchets, de la régulation de la température corporelle, de la perception tactile et de la synthèse de la vitamine D. Elle est enfin un important réservoir sanguin.

## **2-1-Epiderme :**

Dérivé de l'ectoderme embryonnaire, l'épiderme, couche externe de la peau, est formé d'un épais épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dont l'épaisseur varie entre 0,04 et 1,5 mm (Figure 4).

L'épiderme est composé principalement de kératinocytes, qui sont segmentées dans la couche cornée, ainsi que les mélanocytes, donnant la pigmentation de la peau et sont juste au-dessus de la strate germinative.

Dans les coupes histologiques on peut observer les cellules de Langerhans et de lymphocytes qui sont responsables pour assurer la protection immunitaire, en plus de trouver la ou les cellules mecanoreceptrices Merckel.

- Couche germinative est constituée d'une couche de cellules cylindriques ou cubiques avec des noyaux de forme ovale, le cytosol montre la présence de tonofibrilles également les cellules de cette couche sont liées par des desmosomes, bien ancrées à la membrane basale
- Couche épineuse est formée de cellules polygonales, les noyaux sont ronds et le cytosol a des caractéristiques basophiles. à une teneur plus élevée en tonofibrilles que la couche germinative. Extensions cytosolique ressemblent aux

épines, ces cellules sont dites épineuses, juste parce que tonofibrilles sont plus nombreuses dans ces extensions donnant la forme d'épines.

- Couche granuleuse est composé de 3 à 5 couches de cellules aplaties, le cytosol contient des granules basophiles appelé grains de kératohyaline. La kératohyaline est un précurseur de la kératine. Lorsque les kératinocytes atteignent la dernière couche de cette couche des cellules épidermiques meurent et déchargent de leur contenu dans l'espace intercellulaire.

- Stratum lucidum se distingue par une zone très mince avec des caractéristiques éosinophiles. Les noyaux commencent à dégénérer dans les cellules externes de la *couche granuleuse* et au niveau du stratum lucidum ils disparaissent

- Stratum corneum compose des cellules planes kératinisées et anucléées, ce sont des cellules squameuses, également appelées cellules de la cornée. Cette couche se distingue comme la plus épaisse et éosinophiles. Le stratum corneum se compose de lignes des cellules aplaties principalement composées de kératine. Chaque jour, nous éliminons les couches de ces cellules.

La migration et maturation des cellules dans la peau dure environ 4 semaines. Cela dépend de la race et le sexe, ainsi que l'espèce, lors qu'elle est étudiée chez l'animal. Si l'échelle est de moins de deux semaines et plus de 4 est considérée comme anormale, et peut-être dû à des anomalies congénitales.

L'une des fonctions vitales de la peau est de couvrir tout le corps, elle est l'organe chargé de protéger le corps, la reconnaissance des agents pathogènes...etc.

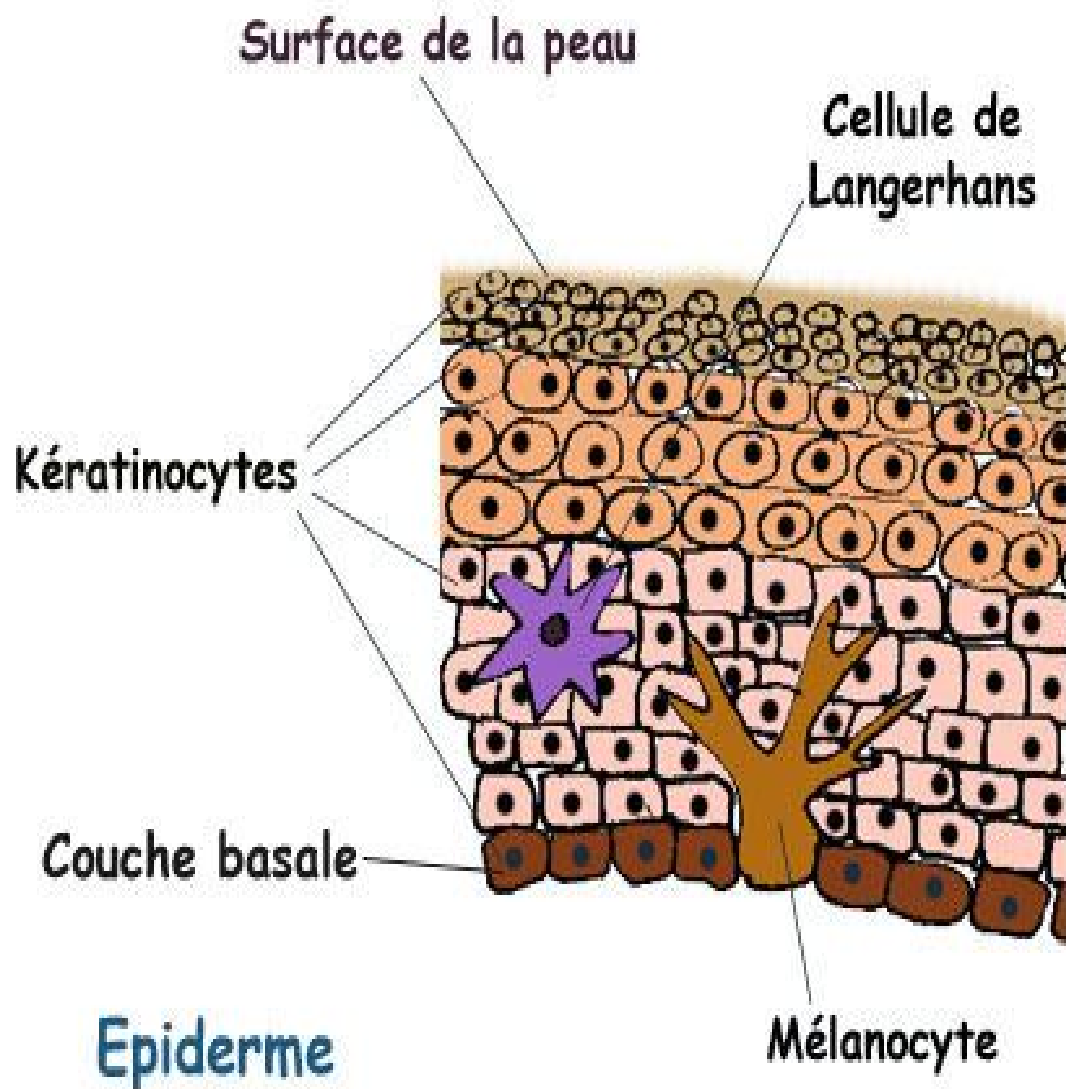


**Figure4** : Epiderme : tissu épithelial pavimenteux stratifié [100]

## **2-2-Derme :**

Le derme, adhérant fortement à l'épiderme par l'intermédiaire de la membrane basilaire, est un tissu conjonctif de soutien constituant la partie la plus profonde de la peau et qui provient du mésoderme embryonnaire.

Son épaisseur varie entre 2 et 4 mm. Les fibroblastes sont les principales cellules du derme. Ils sont spécialisés dans la synthèse de plusieurs types de fibres protéiques disposées en un réseau fibreux macromoléculaire appelé matrice extracellulaire (MEC).

À la différence de l'épiderme, le derme est vascularisé et joue ainsi un rôle primordial dans la thermorégulation et la cicatrisation. Il est également pourvu d'un important réseau de terminaisons nerveuses, de glandes sébacées et sudoripares, ainsi que de follicules pileux, bien que ces derniers proviennent de l'épiderme(Figure5).

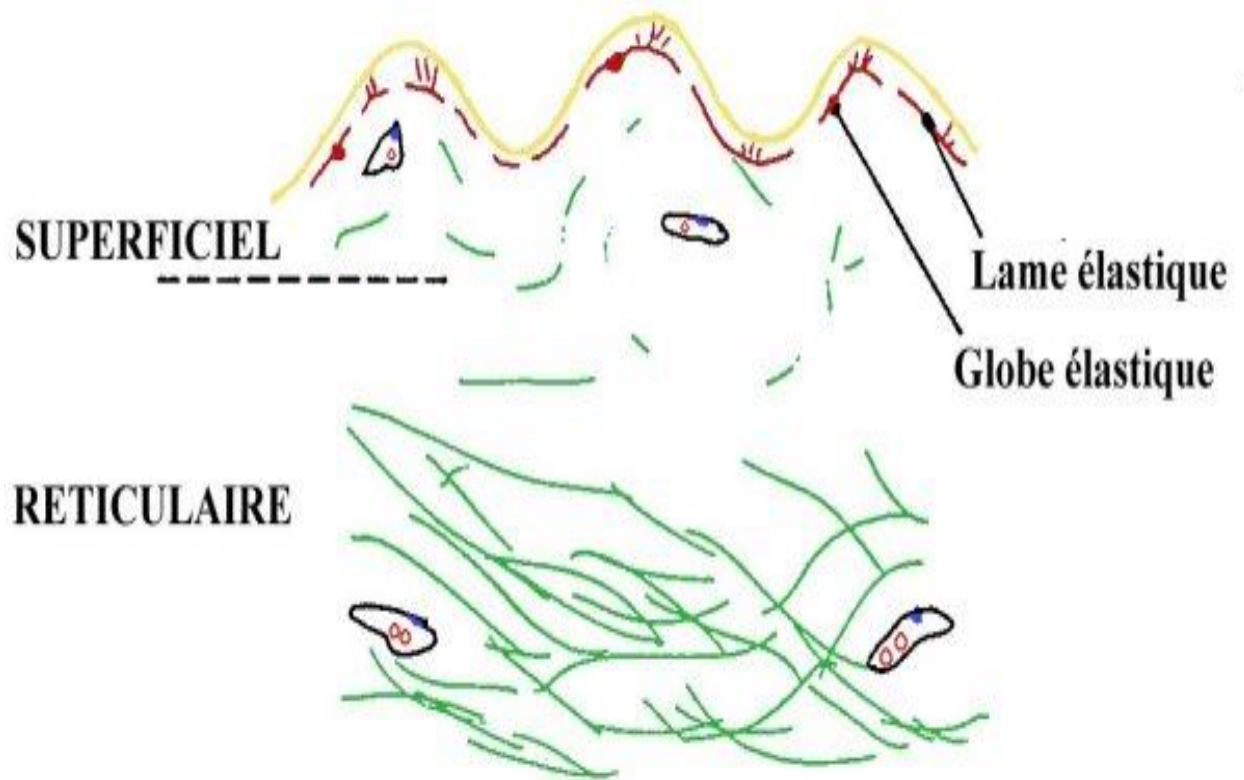


**Figure 5** : schéma montrant l'organisation du derme [100]

## **2-3-Hypoderme :**

L'hypoderme, aussi appelé fascia superficiel est situé immédiatement sous le derme et forme un coussin de protection séparant la peau des membranes fibreuses entourant les organes plus profonds, muscles et os.

L'hypoderme est traversé par des fibres nerveuses et est largement irrigué par la circulation sanguine. Il est constitué avant tout par une cellule spécialisée, dérivée des fibroblastes, l'adipocyte.

Le tissu graisseux est divisé en lobules adipeux séparés par des cloisons conjonctives qui permettent le passage des nerfs et des vaisseaux.

Le tissu adipeux, toutes localisations confondues, représente une importante part de la masse corporelle (de 15 à 30%). Cette part varie selon le sexe, l'âge, le mode de vie et le déterminisme génétique. Le tissu adipeux est plus volumineux chez la femme que chez l'homme.

Outre sa fonction de protection, le tissu adipeux est une véritable réserve permettant, en cas de jeûne, d'assurer l'équilibre énergétique et la thermogenèse. À l'inverse, en période d'abondance alimentaire, c'est un tissu de stockage.

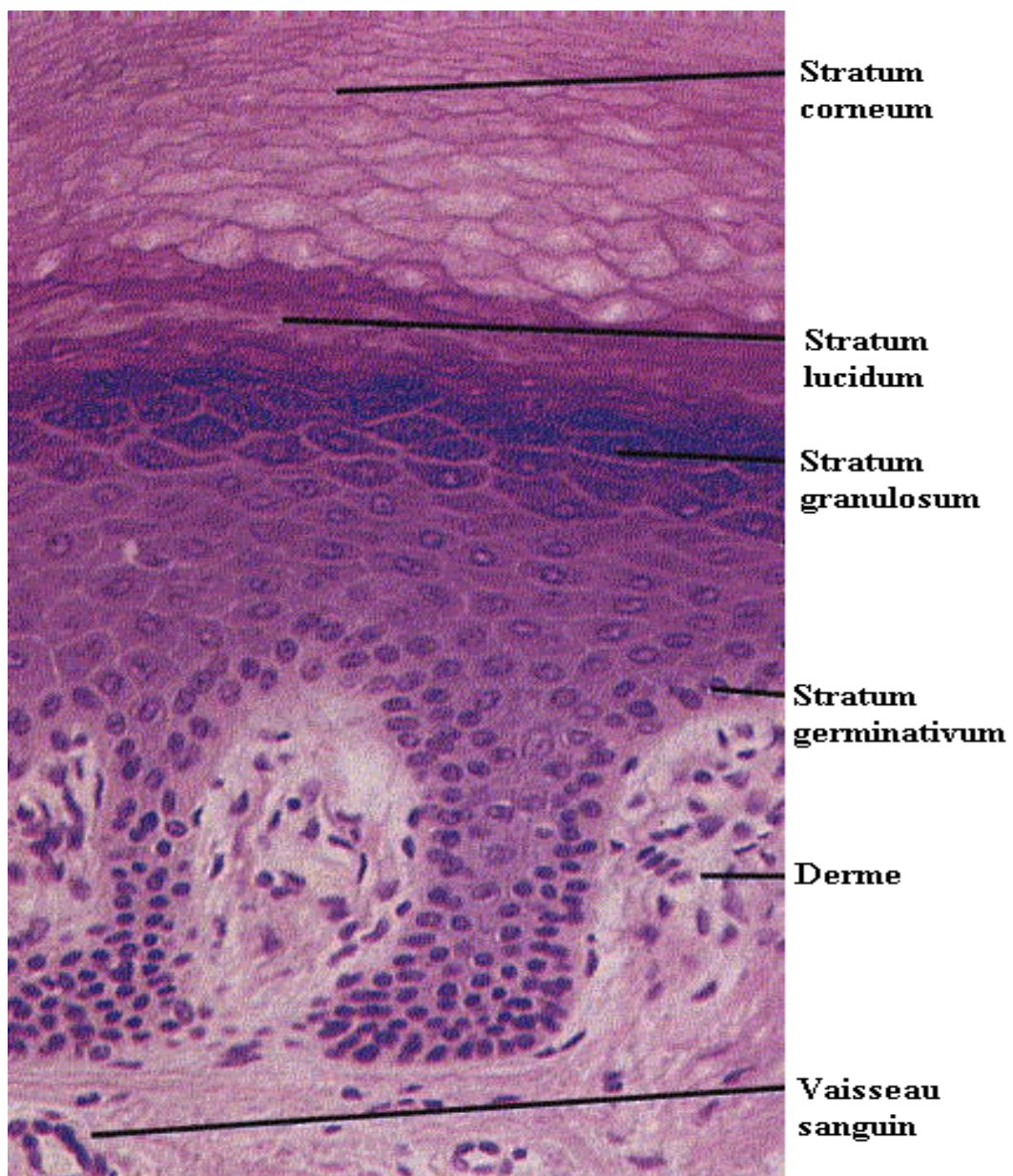


**Figure 6 :** Coupe histologique de la peau [101]

## **2-4- Les annexes cutanées :**

Les annexes cutanées, des structures réparties dans le derme et l'épiderme, interviennent dans le maintien de l'homéostasie de la peau. Ces structures sont les poils, les ongles, et deux types de glandes exocrines, les glandes sudoripares et sébacées.

### **a-Les glandes sudoripares :**

Il existe deux types de glandes sudoripares : les eccrines (du grec ex, hors de, et krinein, sécréter) et les apocrines (du grec apo, loin de). Les premières sont les plus nombreuses (2 à 5 millions). Elles forment des pelotes au niveau de la jonction du derme et de l'hypoderme et le canal excréteur débouche au niveau des pores de la peau. Présentes en abondance sur la plante des pieds, la paume des mains et les aisselles (600/cm<sup>2</sup>), elles sécrètent dès la naissance une sueur transparente constituée principalement d'eau, d'acide lactique, d'urée, de toxines issues du métabolisme et même de substances, les défensines, qui luttent contre les bactéries.

Cette sueur eccrine a pour principale fonction de refroidir l'organisme : elle élimine, par la transpiration, l'excès de chaleur produite après l'effort ; elle intervient également dans les moments de repos pour maintenir l'équilibre thermique avec le milieu ambiant (en cas de forte chaleur, par exemple).

Les glandes eccrines produisent en moyenne 200 ml de sueur par jour. Lors d'un effort physique important ou par de fortes chaleurs cette production peut atteindre 10 litres par jour.

Les glandes sudoripares apocrines sont localisées dans des zones précises : les aisselles, les paupières, le pubis et les parties génitales.

Elles ne sont actives qu'au moment de la puberté. Elles sont stimulées par les émotions et le stress. Leur excrétion est plus opaque, plus épaisse, plus riche en corps gras, cholestérol et acides gras en particulier. Leur débit est extrêmement limité, quelques microlitres par jour. Contrairement aux glandes eccrines, elles n'atteignent pas directement la surface de la peau. S'écoulant dans la gaine épithéliale du poil, puis à la surface de la peau au niveau des embouchures pilaires, la sueur apocrine peut devenir malodorante sous l'action combinée de l'oxygène de l'air et des enzymes produites par la microflore.

#### **b-Les glandes sébacées :**

A chaque poil, dont la machinerie biologique est sensiblement identique à celle du cheveu, est annexée une glande sébacée. Celle-ci ressemble à une grappe bourrée de cellules, les sébocytes qui ont pour fonction de produire les lipides constitutifs du sébum. Le sébum est déversé par les sébocytes dans le canal de la glande sébacée puis est excrété à la surface de la peau où il participe, avec la sueur, à la composition du film hydrolipidique.

Le sébum est un lubrifiant qui protège la peau du dessèchement, des petites écorchures ou rudoiments cutanés et possède aussi des propriétés antifongiques.

#### **c-Les follicules pileux :**

Le follicule pileux est une structure complexe qui inclut le poil dans sa gaine conjonctive, le muscle arrecteur, la glande sébacée et dans certaines régions une glande sudoripare apocrine.

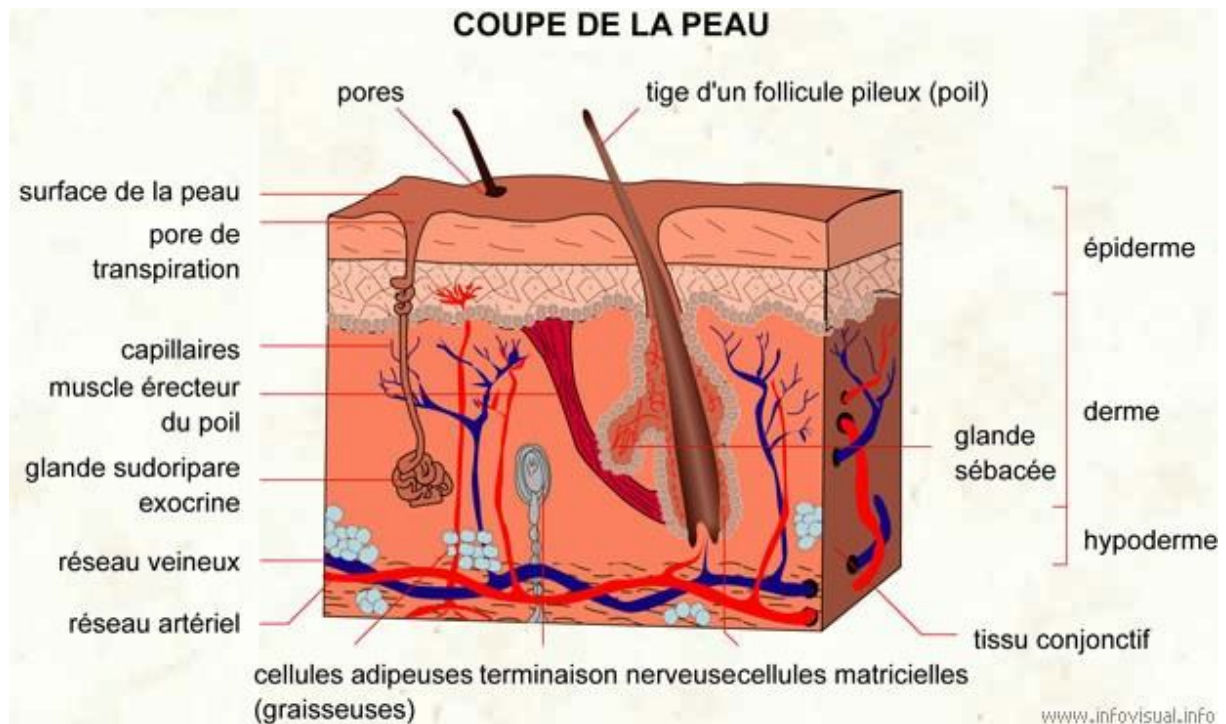


**Figure 7 : Coupe de la peau [102]**

## **2-5- Vascularisation :**

La vascularisation cutanée joue un rôle essentiel en physiologie, en particulier pour la thermo-régulation corporelle, l'équilibre de la pression artérielle et la volémie.

Le réseau artériel comporte des artères sous-cutanées qui donnent des artères en candélabre vers la surface puis un plexus sous-papillaire, des artères papillaires et des méta artérioles.

Le réseau microcirculatoire est très important (schéma classique de Chambers et Zweifach) avec de nombreux réseaux anastomotiques (au maximum glomus de Masson).

Le drainage est assuré par des éléments veineux organisés en deux plexus superficiels et deux plexus profonds.

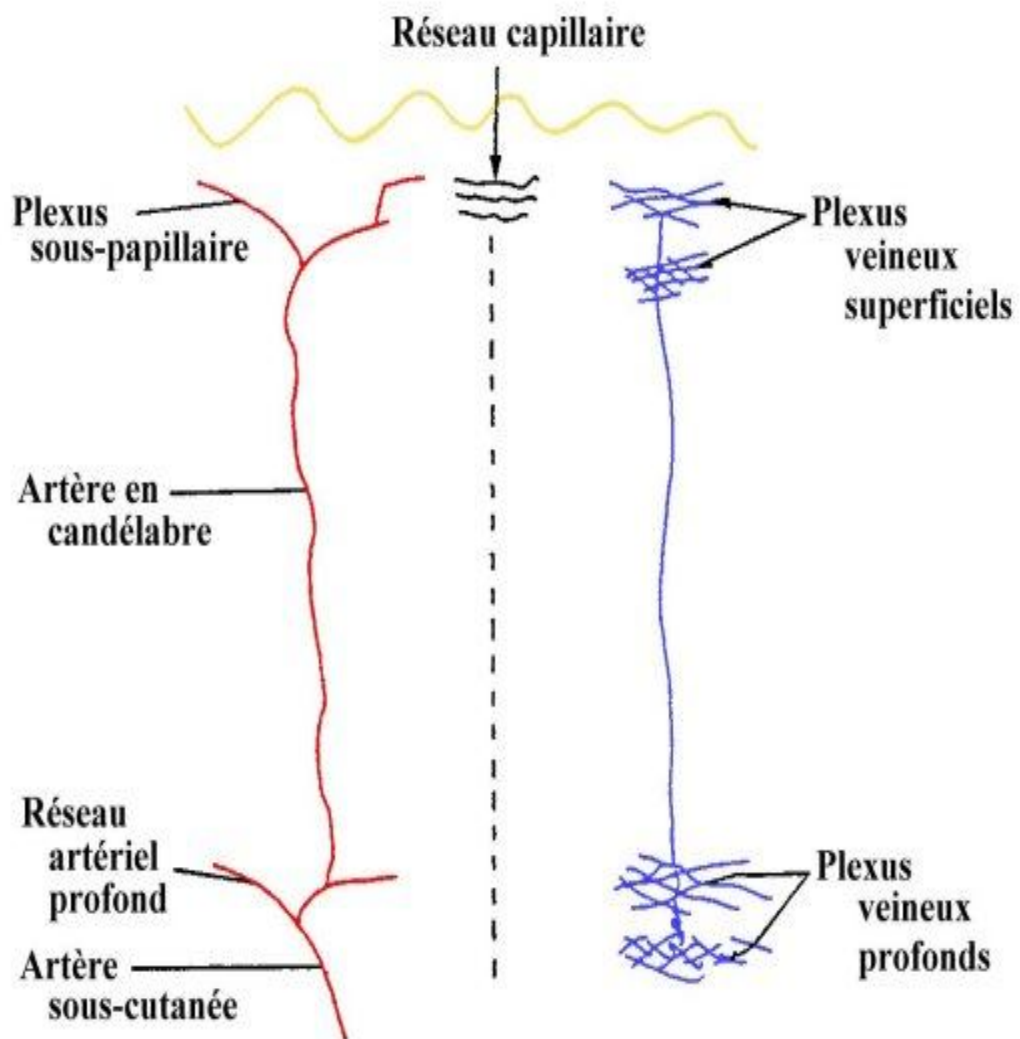


**Figure 8 :** Schéma de la vascularisation cutanée [100]

## **2-6- Innervation :**

L'innervation est essentielle, motrice sympathique et surtout sensitive avec de nombreux dispositifs sensoriels réalisant des récepteurs cutanés.

On décrit ainsi :

1. Des fibres libres, amyéliniques ou myélinisées (température, douleur)

2. Des fibres associées

a - lancéolées : de rares cellules schwanniennes forment un coussinet autour de fibres qui pénètrent la gaine épithéliale de poils.

b - les corpuscules de Meissner (Figure 9) :

-tactiles.

-situés dans les papilles dermiques.

-de forme grossièrement cylindrique, entourés d'une capsule, avec des cellules corpusculaires disposées en pile d'assiettes, entre lesquelles chemine une fibre nerveuse.

c - les organes de Merkel (Figure 10) :

-sensibles à la pression.

-organisés entre les cellules de Merkel de la couche basale de l'épiderme.

-une fibre pénétrant l'épiderme, passant entre cellules de Merkel et kératinocytes sus-jacents en donnant plusieurs prolongements dont certains se dilatent en disque au-dessus des cellules (disque de Merkel proprement dit).

d - les corpuscules de Ruffini (Figure 11) :

- sensibles à la chaleur.
- dermiques.
- corpuscules arrondis entourés d'une capsule dense.
- comprenant une fibre nerveuse divisée en réseau ramifié au sein d'un tissu riche en fibres collagènes.

e - les corpuscules de Vater-Pacini (Figure 12) :

- sensibles à la pression.
- hypodermiques.
- volumineux, d'une taille d'un à 2 mm.
- réalisant une structure lamellaire à lamelles continues :

.un neurite dilaté en bulbe est entouré de lamelles conjonctives internes relativement fines (correspondant à des cellules de Schwann) et de lamelles externes plus épaisses (périnèvre)

.l'ensemble est entouré d'une capsule conjonctive

.le neurite peut sortir du corpuscule et se diviser en branches pourvues de boutons terminaux.

f - les corpuscules de Golgi-Mazzoni :

- sensibles à la pression.
- dermiques.
- voisins des corpuscules de Vater-Pacini mais de structure lamellaire à lamelles discontinues.

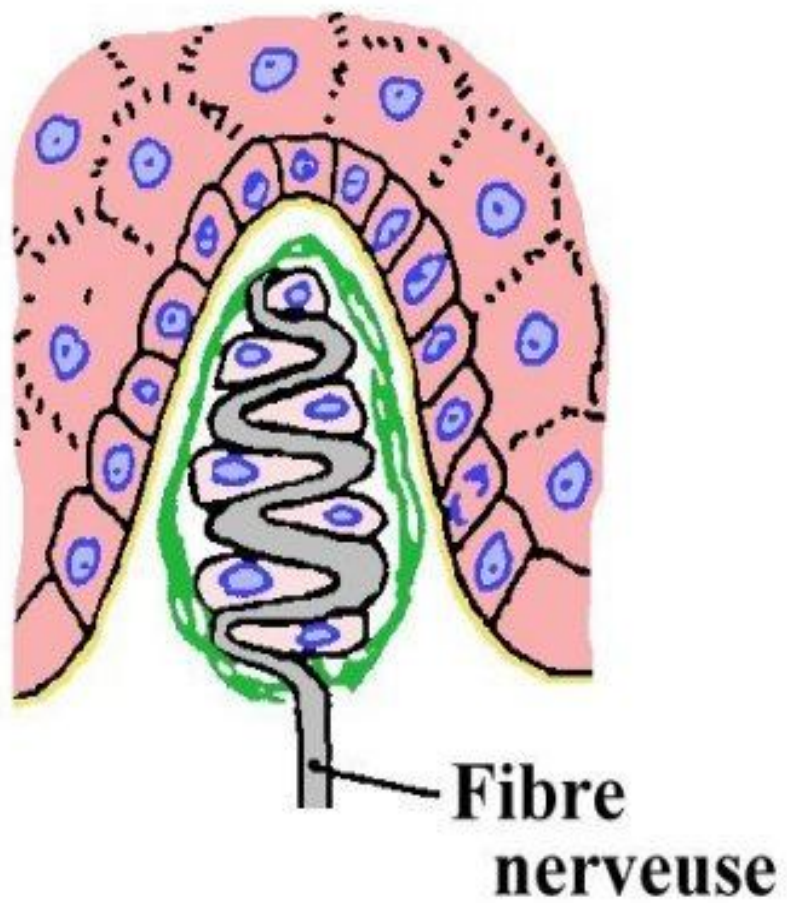


**Figure 9 :** Corpuscule de Meissner [103]

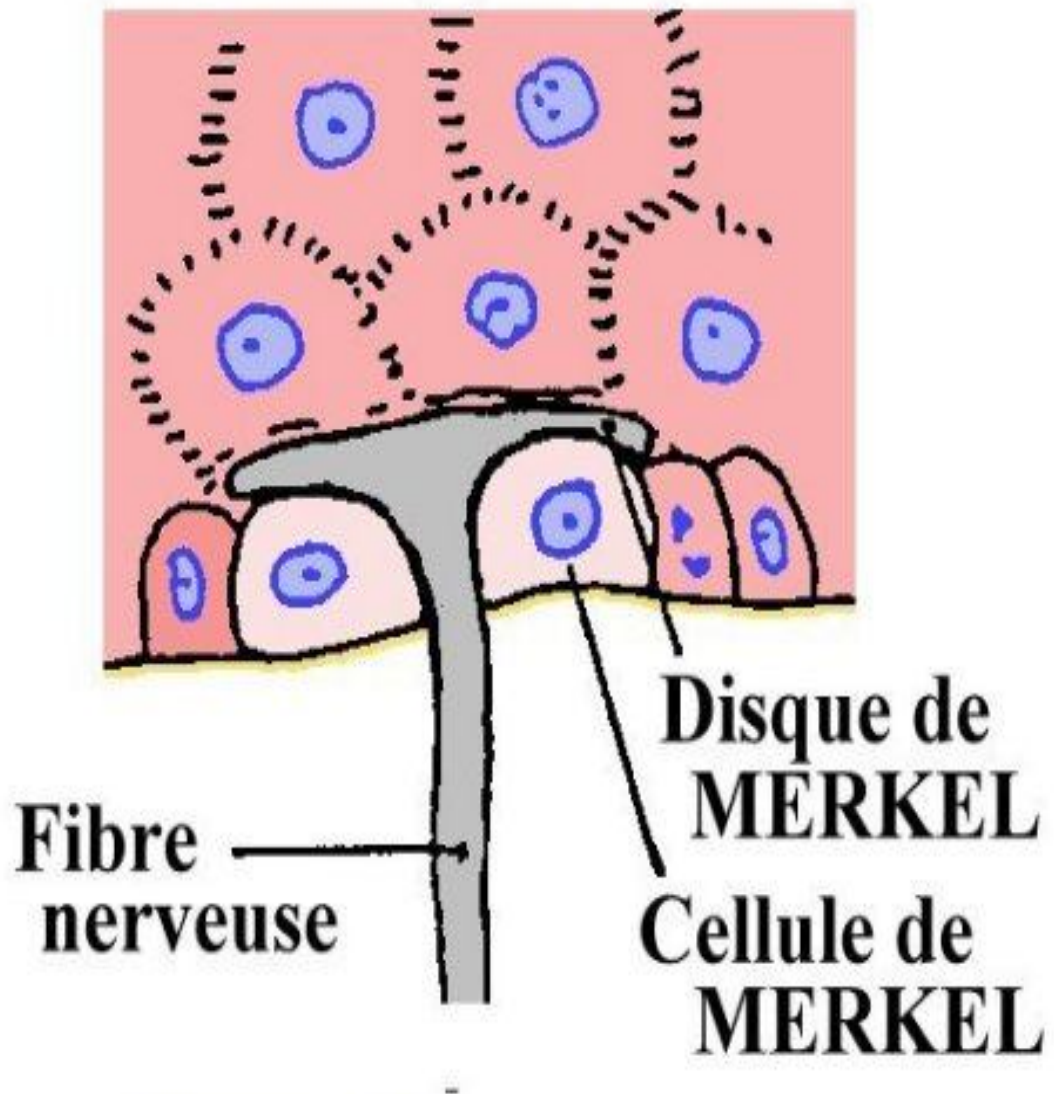


**Figure 10 : Organe de Merkel [103]**

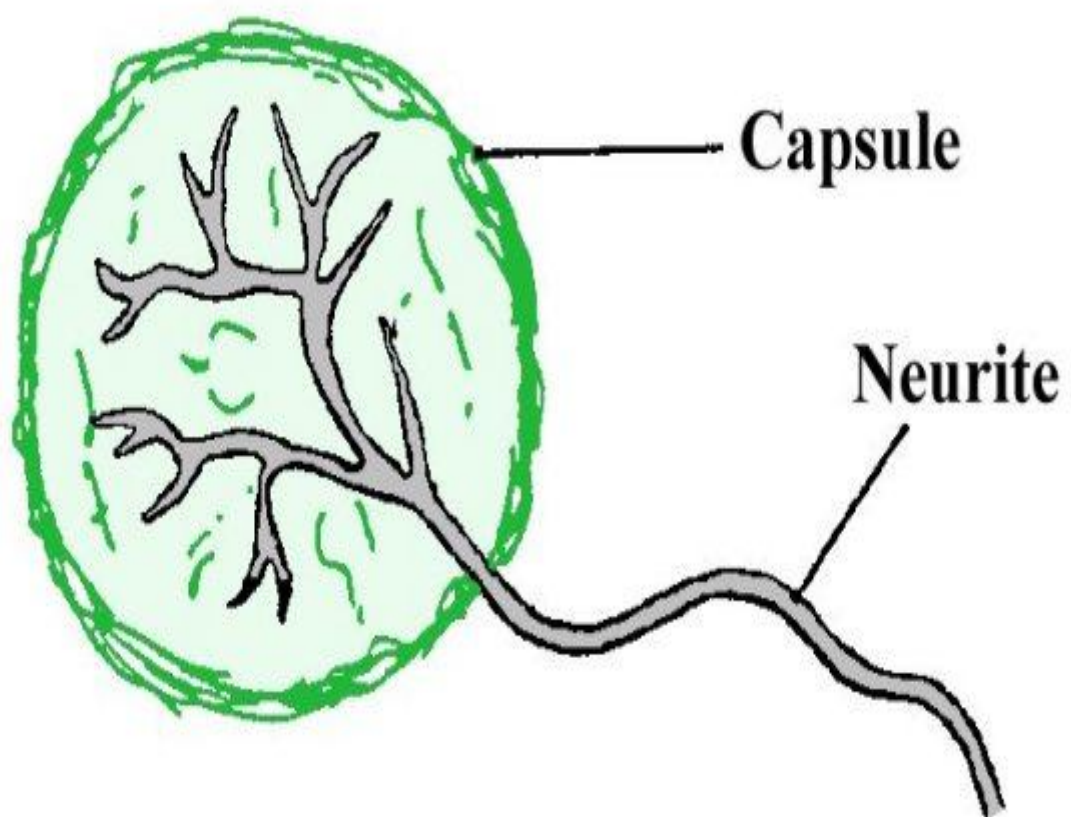


**Figure11** : Corpuscule de ruffini [103]

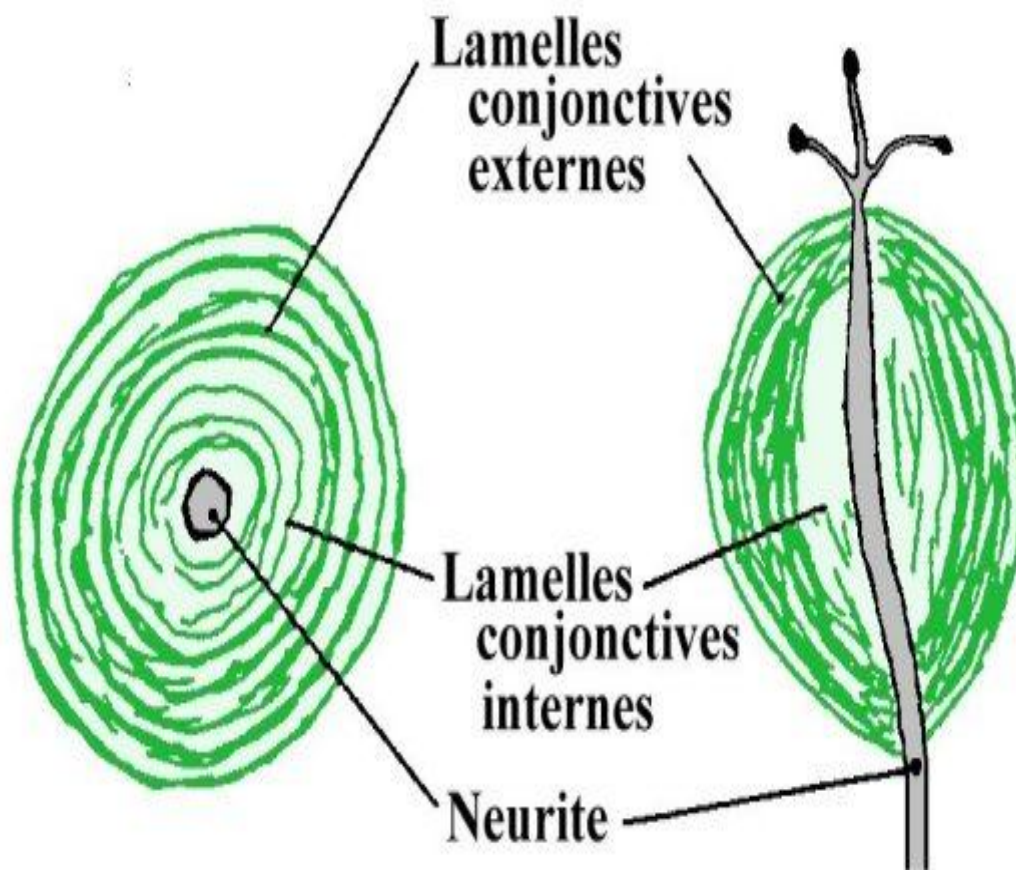


**Figure 12** : Corpuscule de Vater-Pacini [103]



## **1-Aspects fondamentaux :**

### **1- 1- Le mastocyte : [8]**

Les mastocytes matures décrits par Ehrlich en 1879, sont des cellules habituellement non circulantes, principalement localisées dans les tissus conjonctifs autour des vaisseaux et des nerfs (Figure 14).

La peau est l'organe le plus riche en mastocytes; tous les autres organes en contiennent à des degrés variables, y compris le cerveau en regard de la barrière hémato-encéphalique et en périvasculaire.

En microscopie photonique, le mastocyte est une cellule mononucléée de 8 à 20  $\mu\text{m}$  de diamètre, de forme variable (ronde, ovale, polygonale ou fusiforme), avec un gros noyau rond central, un nucléole mal individualisé et un cytoplasme basophile rempli de très nombreuses granulations denses de 0,3 à 1,5  $\mu\text{m}$  (Figure 13).

En ultrastructure, les granulations ont des aspects très divers : homogènes, granulaires, lamellaires ou hélicoïdaux. Elles sont colorables en rouge par le Giemsa et donnent une métachromasie rouge-pourpre après coloration par le bleu de toluidine.

La mise en évidence de certaines activités enzymatiques intracellulaires par des réactions cytochimiques, peut aider à l'identification du mastocyte. Il en est ainsi de l'activité naphthol ASD chloracétate estérase, présente également dans les granulocytes neutrophiles et éosinophiles; de l'activité aminocaproate estérase, plus spécifique; des activités tryptase, chymase, ou carboxypeptidase. Diverses activités enzymatiques et protéines peuvent également être identifiées par immuno-marquage, et notamment le CD117 (c-kit) avec une haute sensibilité et spécificité.

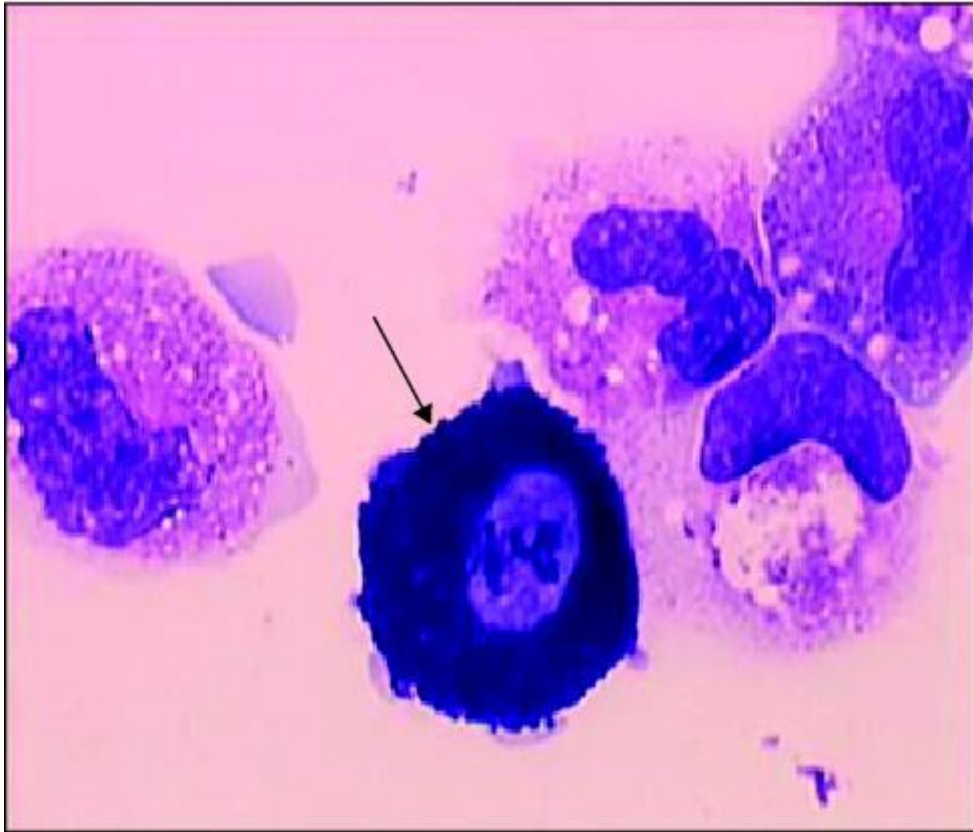


**Figure13 :** Aspect cytologique d'un mastocyte humain normal (flèche) dans un frottis médullaire coloré par le May-Grünwald-Giemsa (x 1000). [104]

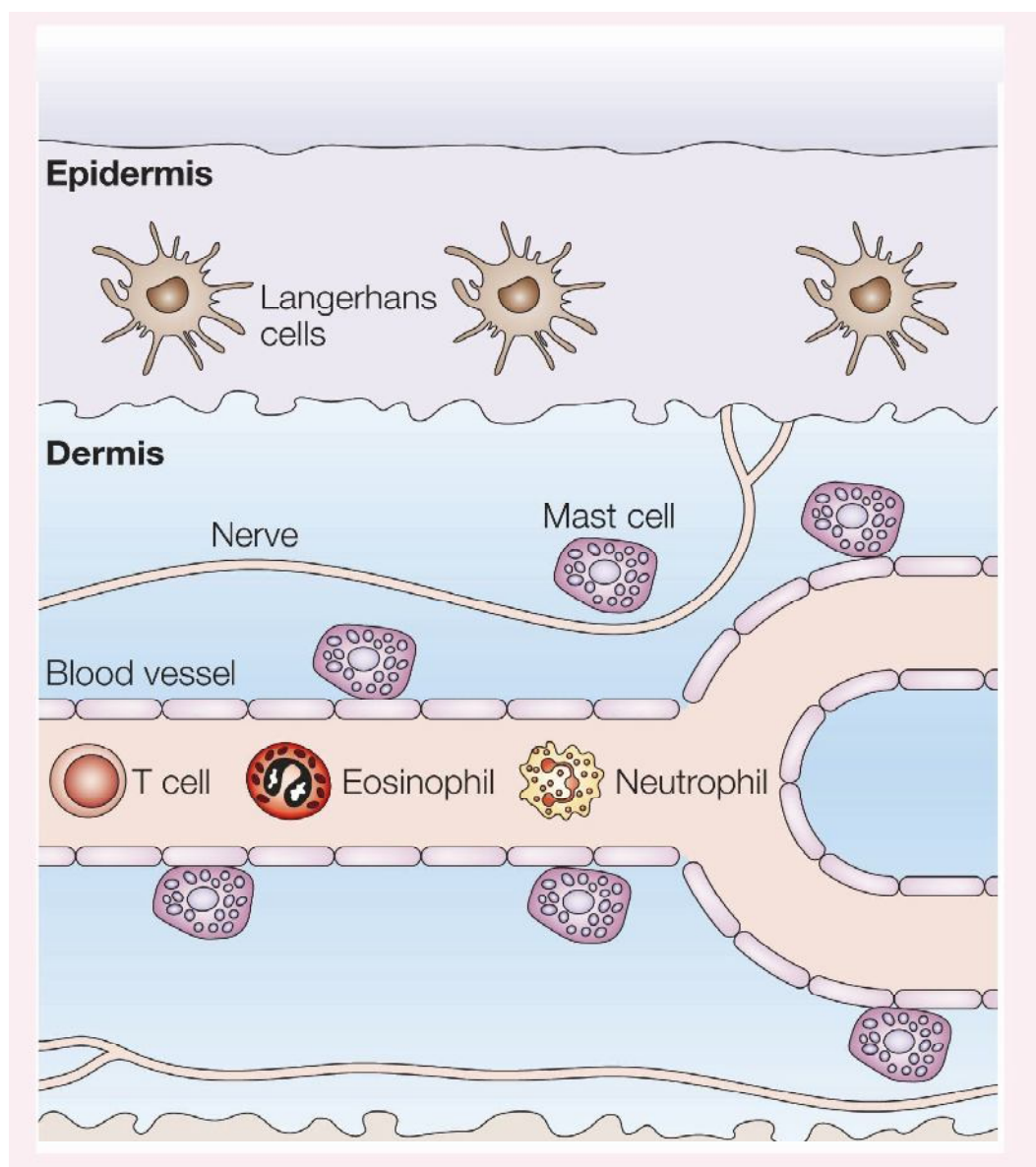


**Figure 14 :** l'emplacement des mastocytes dans la peau humaine [104]

## **1-2-Ontogénèse :**

Les mastocytes dérivent de cellules souches pluripotentes hématopoïétiques. Les progéniteurs mastocytaires de phénotype CD34+, c-kit+, CD13+ sous l'influence des cytokines (IL-6, IL-10, SCF, IL-9, TGF bêta) et du microenvironnement médullaire colonisent différents tissus où ils terminent leur différenciation en mastocytes matures (Figure 15).

Selon le microenvironnement tissulaire (IL-4), la maturation des progéniteurs mastocytaires donne naissance à des mastocytes exprimant essentiellement la tryptase (MCT, ou mastocytes “ muqueux ”), ou à des mastocytes exprimant la tryptase et la chymase (MCTC, ou mastocytes “ séreux ”). Les mastocytes séreux sont observés dans la peau, les ganglions et la sous-muqueuse digestive, et les mastocytes muqueux sont présents dans la muqueuse du tube digestif et des bronches. Les mastocytes sont les seules cellules hématopoïétiques qui expriment le c-kit tout au long de leur différenciation.

## **1-3- Le protooncogène c-kit :**

Le protooncogène c-kit code pour le récepteur c-kit (CD117) d'une cytokine nommée stem cell factor (SCF), facteur principal de survie et différenciation des mastocytes chez l'homme (Figure 16 ; 17).

Ce récepteur dont le gène est situé sur le chromosome 4q12, qui comprend 20 exons dont les principaux sont les 8-9-11-17-18, appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque.

Il comporte un domaine kinase 1, site de liaison de l'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, les cellules de Merkel et les cellules interstitielles de Cajal des sarcomes digestifs ou GIST.

L'activation du récepteur c-kit provoque sa dimérisation et sa phosphorylation.

Les tyrosines phosphorylées servent de sites de liaison pour des molécules qui relaient la transduction du signal.

Ainsi, différentes voies de signalisation sont activées telles que les voies Ras-MAP kinase, Src kinase, STATs et PI3kinase/AKT, à l'origine des signaux de prolifération, de survie ou d'activation du mastocyte.

#### **1-4- L'activité biologique du récepteur c-kit muté : [1]**

Des mutations activatrices de c-kit ont été décrites dans différents modèles de lignées de mastocytes d'origine murine, féline ou humaines. Elles modifient le domaine phosphotransférase de c-kit ou le domaine juxtamembranaire et confèrent au récepteur une activité tyrosine kinase permanente en l'absence du ligand SCF. Ces observations ont été confirmées in vitro grâce à l'étude de cellules de lignées exprimant de façon ectopique, le récepteur c-kit muté, après transfert de gènes.

## **2- Physiopathologie :**

L'étude du mécanisme physiopathologique des mastocytoses s'est initialement orientée vers la recherche d'anomalies liées au ligand du c-kit, le SCF. Les conclusions de ces études ont permis d'écarter cette hypothèse.

Les équipes se sont alors intéressées au récepteur c-kit. En effet, l'activation de c-kit a été constatée en l'absence du ligand SCF dans des lignées de cellules mastocytaires [9], et dans des cas de mutations activatrices de c-kit observées au cours des hémopathies myéloïdes. Le rôle du c-kit muté dans des modèles de transfection du gène muté a été établi sur modèles murins.

### **2-1-Les mutations décrites chez l'homme :**

Ces résultats ont fait progresser la recherche de mutations de c-kit dans les mastocytoses humaines [10].

Actuellement, les données obtenues grâce à l'étude de populations de patients atteints de mastocytoses, ont permis de mettre en évidence une mutation principale au codon 816 (Asp816Val) de l'exon 17, des mutations plus rares, au codon 816 (Asp816Tyr, Asp816Phe, Asp816His), et au codon 839 (Glu839Lys) dans de très rares formes pédiatriques dont l'authenticité est discutée, enfin une mutation au codon 820 (Gly820Val), décrite dans un seul cas de leucémie à mastocytes et une mutation dans le domaine transmembranaire au codon 522 (Phe522Cys) dans un cas de mastocytose agressive.

La mutation D816V du domaine catalytique est très fréquente et sa prévalence (71% dans les formes cutanées isolées et 86% dans les formes systémiques) témoigne de son faible pouvoir prédictif sur le pronostic final ;

cette constatation est fortement suggestive de la participation d'autres récepteurs et d'autres médiateurs dans la pathogénèse des mastocytoses [11].

Un deuxième récepteur tyrosine kinase (FIP1L1-PDGFRA), qui résulte d'une fusion de deux gènes (FIP1 et PDGFRA) à la suite d'une délétion de CHIC2, vient d'être décrite chez des patients souffrant d'une mastocytose systémique associée à une hyperéosinophilie [12] ; son implication dans le développement de la maladie et dans la réponse thérapeutique doit encore être élucidée.

Les mastocytoses sont caractérisées cliniquement par une augmentation locale de la pigmentation cutanée. Le SCF, produit par les mastocytes activés, est probablement un inducteur de la mélanogénèse par la stimulation du même récepteur c-kit à la surface des mélanocytes [13]. La production locale et prolongée de fortes concentrations d'histamine induit également une hyperpigmentation cutanée [14].

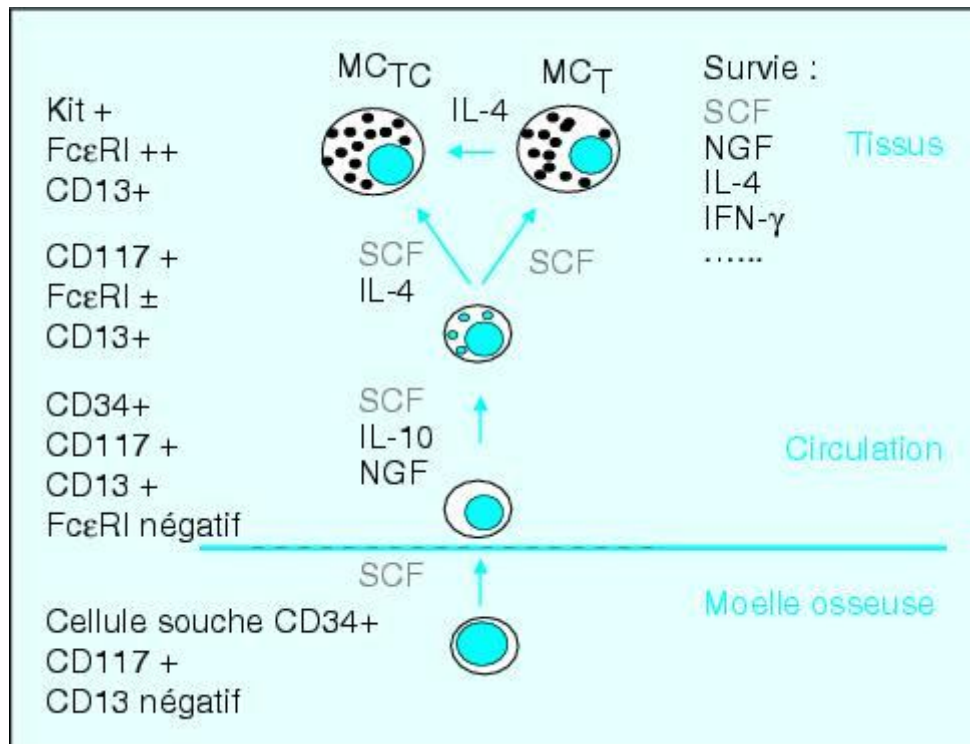


**Figure15** : Schéma simplifié de la différenciation mastocytaire chez l’homme à partir de la cellule souche médullaire. Lin- : absence de marqueurs de différenciation hématopoïétique ; MCTC : mastocyte tryptase + chymase + ; MCT : mastocyte tryptase + chymase - ; FcεRI : récepteur de haute affinité pour les IgE ; IL- : interleukine- ; NGF : nerve growth factor ; IFN-γ : interféron-gamma.[105]

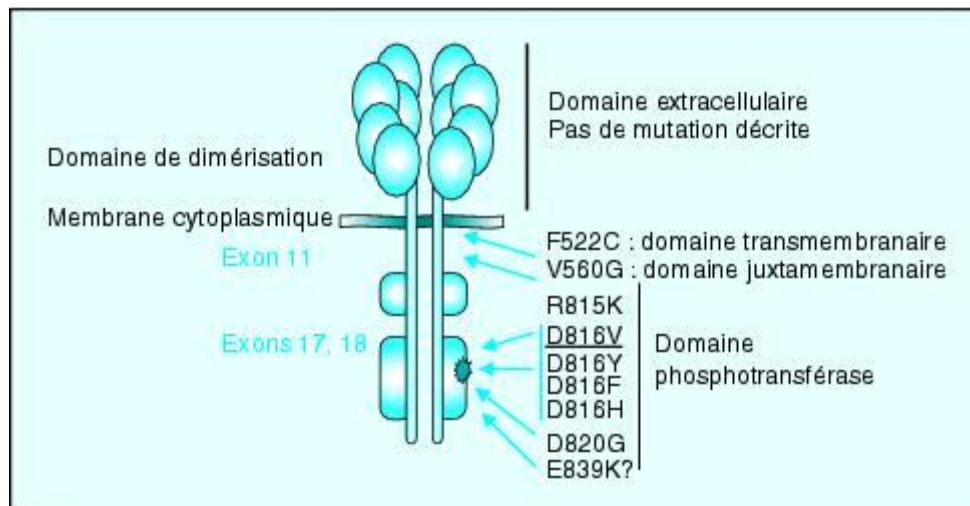


**Figure16 :** Structure simplifiée du récepteur du SCF (KIT). Le récepteur est ici représenté sous forme dimérique, telle qu'il se présente après fixation du stem cell factor. Les emplacements des différentes mutations de c-kit retrouvées chez l'homme au cours des mastocytoses sont notés dans les légendes de droite (noter que la mutation D816V est de loin la plus fréquemment retrouvée). [105]

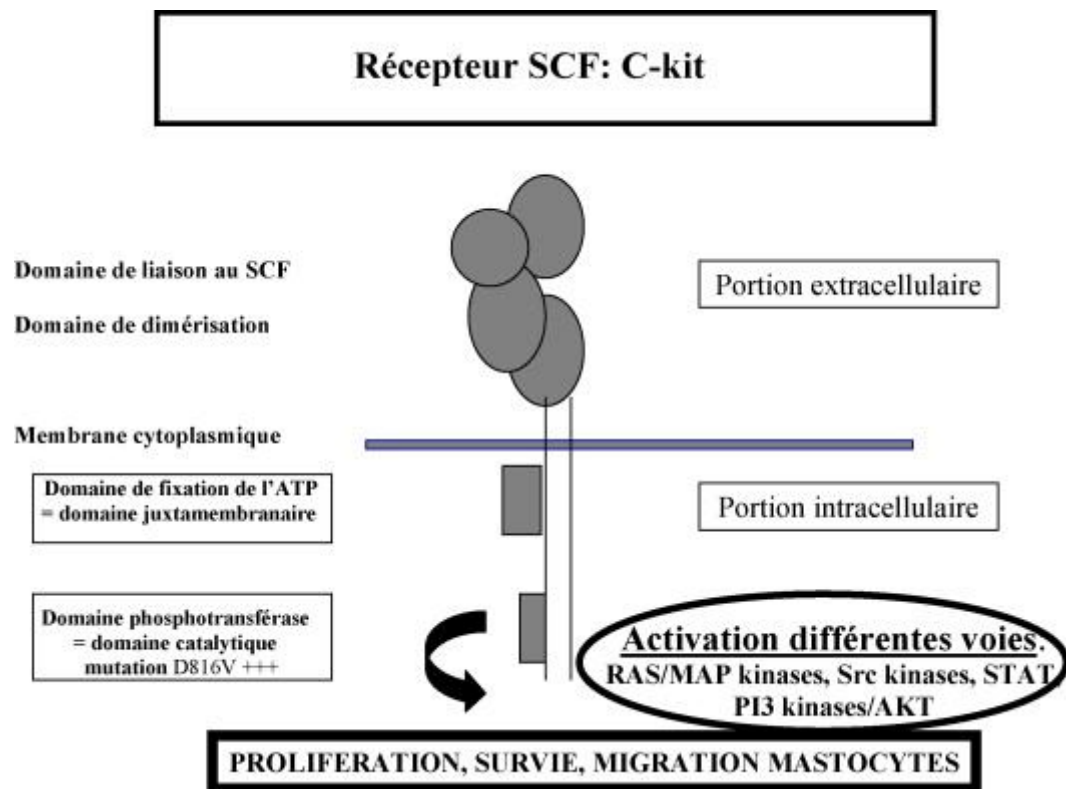


**Figure17** : structure du récepteur SCF (c-kit) [106]

## **2-2- Médiateurs et fonctions du mastocyte :**

Les mastocytes produisent de nombreux médiateurs qui jouent un rôle important dans des processus biologiques variés: hypersensibilité de type immédiat; inflammation; défense vis-à-vis de certains parasites notamment intestinaux; réponse à une prolifération tumorale; processus de cicatrisation et de fibrose; angiogénèse... En clinique, la libération de ces médiateurs est responsable des manifestations paroxystiques.

Histologiquement, une fibrose d'importance variable est associée à l'infiltrat mastocytaire dans de nombreux organes dont la moelle (rôle du TGF bêta).

Certains médiateurs préformés sont libérés lors de la dégranulation. Il en est ainsi de l'histamine, de différents protéoglycanes tels que l'héparine ou l'acide hyaluronique, d'enzymes (sérine-protéases notamment tryptase, carboxypeptidases, superoxyde-dismutase), de "l'eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis" (ECFA) et du "neutrophil chemotatic factor" (NCF).

D'autres médiateurs dits néosynthétisés ne sont formés qu'après activation du mastocyte: certains dérivés des lipides membranaires tels que le leucotriène B4 (puissant agent chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles), le leucotriène C4 qui intervient dans la contraction et la perméabilité vasculaire, le "platelet activating factor" (PAF) et la prostaglandine D2 (PGD2). Il en serait de même de certaines cytokines (IL3, IL4, IL5, IL6, GM-CSF et TNF alpha) dont la sécrétion a été mise en évidence chez l'homme et l'animal.

La dégranulation des mastocytes peut résulter de 2 mécanismes distincts.

Le mécanisme immunologique est classiquement médié par les IgE, mais parfois également par certaines fractions du complément (C3a, C4a, C5a), ou par certaines lymphokines (Figure 18 ;19).

Indépendamment de ce mécanisme, la dégranulation peut aussi être induite par divers stimulus non immunologiques (Tableau I) notamment alimentaires, médicamenteux, physiques voire émotionnels.

Certaines substances, telle la substance neuropeptidique P et le composé 48/80, induisent une dégranulation sélectivement des mastocytes du tissu conjonctif et non des mastocytes muqueux.

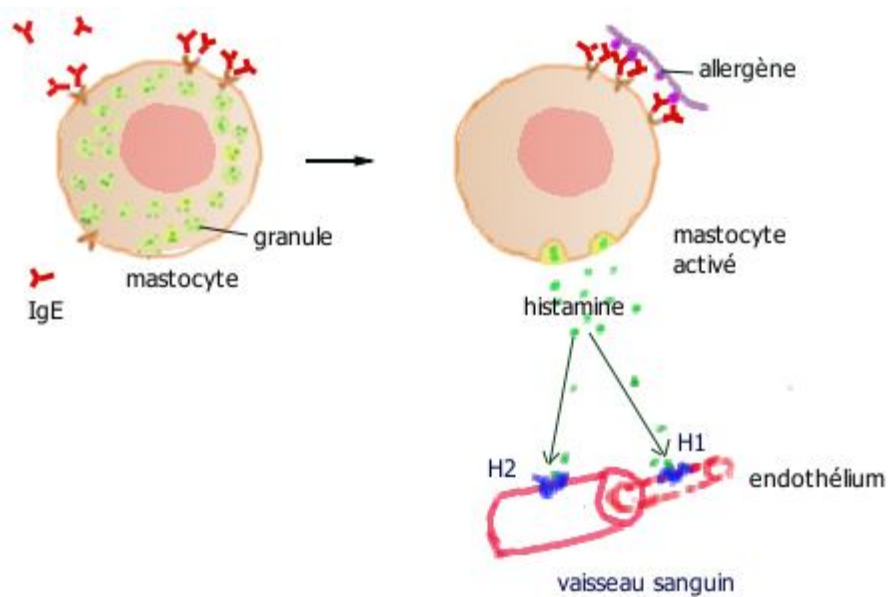


**Figure 18 : Dégranulation mastocytaire [107]**

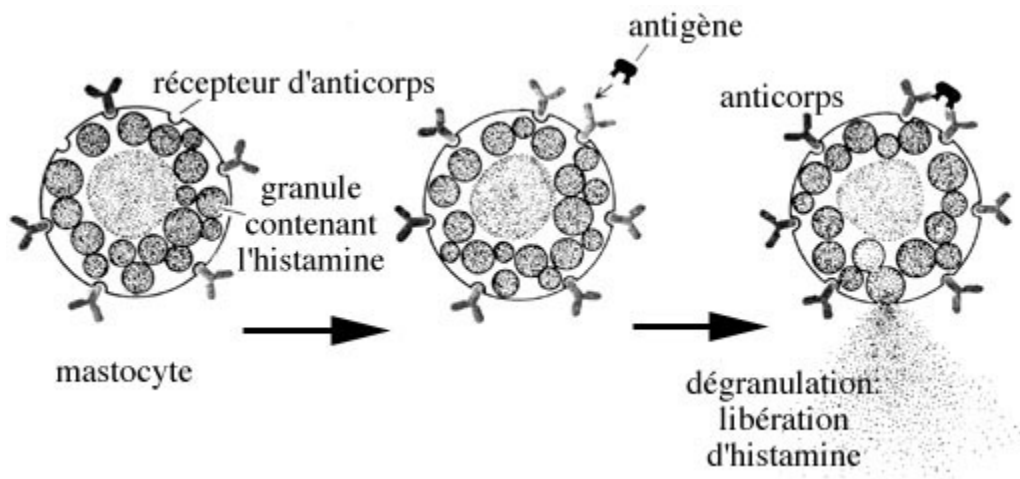


**Figure 19 : Mécanisme de la dégranulation des mastocytes [108]**



*Matériel et résultat*  
*(Cas clinique)*

## Observation médicale

### •Identité :

Nourrisson de sexe masculin, âgé de 10 mois, unique de sa famille, originaire et habitant Rabat, niveau socio-économique moyen.

### •Motif de consultation :

Adressé en consultation de dermatologie pédiatrique pour prurit avec lésions érythrodermiques diffuses au niveau du tronc.

### •Antécédents :

-Nourrisson issu de parents consanguins (premier degré), mère âgée de 26 ans , père âgé de 30ans.

-Grossesse bien suivie.

-Accouchement médicalisé par voie basse, poids à la naissance 3,700kg.

-Pas de notion de souffrance néonatale.

-Allaitement maternel.

-Diversification alimentaire à l'âge de 6mois.

-Bien vacciné selon le programme national d'immunisation.

-Pas de signes d'intolérance ou d'atopie.

-Bon développement d'acquisition psychomotrice.

-bon développement staturo-pondéral.

### • Histoire de la maladie :

Nourrisson né par voie basse à l'hôpital moulay abdellah, cri immédiat avec une peau normale.

A l'âge de 3 mois, la peau devient plus ou moins érythrosique surtout au niveau du tronc, avec apparition de quelques micro papules axillaires et fessières.

C'est vers l'âge de 8 mois que les macules érythrosiques (rougeâtres) commencent à apparaître en poussées fréquentes, surtout à la suite du frottement lors des bains.

Le nourrisson a bénéficié d'une consultation à titre privé, et a été traité comme allergie cutanée ; mis sous antihistaminiques et dermocorticoïdes pendant 2 mois avec régime alimentaire et éviction de plusieurs aliments en particulier le lait et ses dérivés ; mais sans amélioration. Aucun bilan n'a été demandé.

Ainsi, le nourrisson a été adressé en consultation dermatologie pédiatrique pour prise en charge.

### • Examen clinique :

-Examen général :

Nourrisson en bon état général ; tonique ; réactif ; apyrétique ; les conjonctives normalement colorées ; eupnéique :

Fréquence Respiratoire à 30 cycles par minute ; Fréquence cardiaque à 100 battements par minute.

Un Poids à 9 Kg ; Taille à 74 Cm.

-Examen cutané :

Macules rougeâtres diffuses au niveau du tronc avec respect distal.

Lésions plus turgescents au frottement- Signe de DARIER positif.

Les paumes et plantes sont intactes.

Les plis cutanés (inguinaux et axillaires) sont normaux.



**Figure 20:** cas clinique : Lésions maculeuses rougeâtres diffuses  
au niveau du tronc du nourrisson

**-Examen cardio-vasculaire :**

Les pouls périphériques sont bien perçus, la systole et la diastole sont libres.

On ne note pas de signe d'insuffisance cardiaque.

**• Examen abdominal :**

L'abdomen est souple.

Pas de sensibilité abdominale.

Pas d'hépatomégalie ni splénomégalie.

Pas masse palpable ni contact lombaire.

**-Examen pleuro-pulmonaire :**

Murmures vésiculaires bien perçus ; vibrations vocales bien transmises.

Pas de râles à l'auscultation.

**-Examen des aires ganglionnaires :**

Libres.

**-Examen neurologique :**

Nourrisson conscient.

Motricité et sensibilité conservées.

Les réflexes ostéo-tendineux rotulien, achilléen, tricipital et bicipital sont conservés.

**•Conclusion clinique :**

Nourrisson de sexe masculin âgé de 10 mois, sans antécédents pathologiques personnels ni familiaux, qui présente depuis l'âge de 3mois un prurit avec des lésions érythrosiques au niveau du tronc, chez qui l'examen clinique trouve des macules rougeâtres diffuses avec respect distal, et un signe de Darier positif, le reste de l'examen somatique est normal.

**•Diagnostic à évoquer :**

-Mastocytose cutanée.

**•Bilan biologique :**

-Numération formule sanguine : normale.

-Bilan hépatique : normal.

-Immunoglobuline IgE : abaissés.

-Biopsie cutanée : infiltrat mastocytaire dense, localisé dans le derme superficiel, dans une topographie péri-vasculaire et interstitielle.

**•Bilan radiologique :**

-Radiographie pulmonaire : normale.

-Echographie abdominale : normale.

**•Diagnostic retenu :**

Mastocytose cutanée

**•Traitement :**

-Antihistaminiques pendant 2mois.

- Dermocorticoïdes (à dose dégressive) pendant 2mois.
- Crème lavant antiseptique.
- Emollient.
- Eviction des produits histamino-libérateurs : fromages, tomates, fraises, bananes, épinards...

●**Evolution :**

Involution progressive des lésions après avoir instauré le traitement.

●**Surveillance :**

- Clinique : espacement des poussées de 6 mois à 1 an.
- Biologique : Numération formule sanguine, bilan hépatique tous les 3 mois.
- Radiologique : Echographie abdominale, radiographie pulmonaire tous les 6 mois.

L'enfant est toujours suivi.



## **1-Epidémiologie :**

### **1-1-Fréquence :**

La prévalence de la mastocytose chez l'enfant a rarement été rapportée dans la littérature.

La mastocytose est une maladie rare et qualifiée de maladie orpheline en raison d'une incidence de 2/3000000 patients/an [15].

En France, chez l'enfant, l'incidence se situe entre 1/1000 et 1/8000 [16], et en Angleterre son incidence est estimée de 2 nouveaux cas sur 300000 habitants [17].

La mastocytose présente chez les enfants dans près de 86% des cas [18] ; elle concerne surtout les enfants dans près des 2/3 des cas dans sa forme cutanée pure.

Elle représente 0,1 à 0,8 des consultations dermatologiques [17].

En France, 1300 cas de mastocytose ont été recensés par l'Association française pour les initiatives de recherche sur le mastocyte et les mastocytoses (Afirmm) au cours de l'année 2006 [19].

### **1-2-Age :**

La mastocytose débute chez l'enfant avant l'âge de deux ans dans 75% des cas sous sa forme cutanée pure, et la régression spontanée de la maladie est présente dans 50% d'entre eux à la puberté [16], l'âge moyen de début chez l'adulte est de 32ans.

Il existe deux pics d'incidence, le premier entre 6mois et 2 ans (55%), et le second entre 20 et 40ans (35%) [17].

Aucun cas dans la littérature n'a montré l'apparition de cette maladie à la naissance, dans les deux premiers mois.

Dans notre cas, lésions se sont apparues à l'âge de 3 mois.

### **1-3-Sexe :**

La mastocytose de l'enfant touche les deux sexes, avec une légère prédominance masculine, chez l'adulte la maladie a un sexe ratio de 1 [15].

Notre cas le malade est de sexe masculin ce qui confirme cette étude.

### **1-4-Origine ethnique :**

Les mastocytoses s'observent partout, mais seraient plus fréquente chez les sujets caucasiens [16].

Aucun article de la littérature n'établit de relation entre la mastocytose et l'origine ethnique des enfants.

### **1-5-Génétique:**

La mastocytose est d'apparition majoritairement sporadique, rarement familiale [20].

Dans une série de cas de 180 enfants atteints de mastocytose cutanée, seul 11% des cas tous avec une urticaire pigmentaire étaient familiaux [20].

Les autres formes d'atteinte cutanée (telangiectasia macularis eruptiva perstans et mastocytose cutanée diffuse) ont été exceptionnellement rapportées dans les formes familiales [21] ; [22]. L'association à des lésions bulleuses résolutives est rare, la présentation xanthélasmoïde est exceptionnelle [23] ; une transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète est suggérée [24] ; [20]. Il existe des formes gémellaires [22].

Des mutations somatiques du récepteur de la tyrosine kinase, le proto-oncogène c-kit, ont été rapportées chez l'adulte et récemment chez l'enfant, dans une forme familiale [24].

Dans notre cas, il existe la notion de consanguinité parentale de premier degré chez le nourrisson.

## **2-Diagnostic :**

### **2-1-Aspects cliniques :**

La clinique pose peu de problèmes dans ses formes d'expression les plus fréquentes : l'urticaire pigmentaire (70 à 90 % des cas) et les mastocytomes (10 à 30 % des cas), la mastocytose diffuse étant beaucoup plus rare. Mais il est aussi des cas où l'atteinte cutanée reste très discrète et qui peuvent passer inaperçus tant qu'ils ne sont pas révélés par des complications : phénomènes locaux de dégranulation, voire réactions diffuses plus ou moins importantes allant du prurit aux ecchymoses.

#### **2-1-1-Manifestations cutanées :**

##### ***a-Manifestations cutanées paroxystiques :***

En absence de tableau clinique spécifique pouvant faire évoquer le diagnostic d'une mastocytose, cette symptomatologie est liée à la libération itérative de médiateurs mastocytaires d'origine possiblement extracutanée. Il s'agit de plaques urticariennes, d'un flush cutané ou d'un prurit.

L'intensité varie d'un sujet à l'autre et la biopsie cutanée peut mettre en évidence une infiltration mastocytaire en peau apparemment saine.

Ces manifestations paroxystiques peuvent également se présenter sous forme d'un signe de Darier spontané sur lésion préexistante et/ou sous forme d'un dermatographe à distance des lésions.

### ***b-Mastocytose maculeuse éruptive ou urticaire pigmentaire :***

La mastocytose maculeuse éruptive est la forme cutanée la plus fréquente de l'enfant, survient surtout après 6 mois de vie [15], c'est la forme la plus fréquemment rapportée dans les séries pédiatriques 65% des cas [25] .

Il s'agit d'une éruption maculopapuleuse pigmentée (rouge-violacé à brun) qui est constituée d'éléments monomorphes parfois confluents en plaques. présentant selon les malades une grande variabilité de la taille de chaque élément (1 mm à plus de 1 cm de diamètre), de leur nombre (moins de 10 à plusieurs centaines). Chez l'enfant, les lésions sont volontiers de grande taille, en quantité variable, ovalaires, allongées selon les plis cutanés, légèrement saillantes, de consistance élastique.

La friction des lésions induit une turgescence, un érythème et un prurit locaux, ce signe clinique correspond au signe de Darier qui est quasiment pathognomonique des mastocytoses. Il a également été décrit dans des cas isolés d'histiocytoses ou de lymphome malin non hodgkinien [26].

Le prurit constitue le signe fonctionnel prédominant et il peut s'amender lors d'une évolution prolongée bien que l'analyse histologique ne démontre pas de diminution de nombre de mastocytes dans les lésions.

La pigmentation est le fait d'une accumulation de mélanine dans les couches basales de l'épiderme. La formation de bulles, notamment chez les enfants avant l'âge de 2ans, est fréquente.

L'atteinte est souvent symétrique, se limite principalement au tronc alors que l'extrémité céphalique, les paumes et les plantes sont généralement épargnées, l'atteinte des muqueuses est possible.

Des manifestations ecchymotiques et anéodermique ont également été rapportées [27].

L'aspect clinique peut faire évoquer le diagnostic différentiel de taches café au lait chez l'enfant. La régression lente est habituelle.

Dans notre cas, l'enfant a une mastocytose cutanée type urticaire pigmentaire, sans atteinte des muqueuses.



**Figure21** : Urticaire pigmentaire de la cuisse [109]



**Figure 22:** Signe de Darier sur la cuisse : avant et après friction d'une lésion d'urticaire pigmentaire. [109]



**Figure 23:** Signe de Darier [109]



**Figure 24:** Urticaire pigmentaire [109]

***c-Mastocytome et mastocytoses nodulaires :***

Ces lésions se retrouvent chez 15% des patients avec une mastocytose cutanée. Il s'agit généralement de nodules solitaires de taille variable qui sont roses, rouges ou jaunes, de surface lisse, assez ferme simulant un histiocytofibrome, un mélanome de Spitz ou même un mélanome malin.

Apparaissent le plus fréquemment chez le nourrisson avant l'âge de 3ans, leur régression spontanée est fréquente [17].

Les formes multinodulaires sont caractérisées par la présence de nombre élevé de nodules hémisphériques de quelques mm de diamètre et de couleur jaune, rose ou nacré pouvant exister avec des lésions d'urticaire pigmentaire .

Des poussées congestives bulleuses sont également possibles et l'évolution se fait vers un affaissement des lésions avec dépigmentation. Le frottement des nodules peut provoquer une turgescence locale.



**Figure 25:** Mastocytome du dos [110]



**Figure 26:** Mastocytose nodulaire [110]

***d-Telangiectasia macularis eruptiva perstans :***

C'est une forme rare (1%) de mastocytose cutanée survenant rarement chez l'enfant comme une variante de l'urticaire pigmentaire. Elle se traduit par des lésions maculeuses pigmentées érythémateuses ou brun rouge, parcourues par de fines télangiectasies, à contours déchiquetés, de 0,5 à 2 cm, parfois confluentes en nappe.

Elles sont diffuses, prédominant au tronc et aux membres, généralement asymptomatiques, sans prurit sans turgescence spontanée, sans signe de Darier. Parfois elles sont associées à des lésions d'urticaire pigmentaire.



**Figure 27:** Telangiectasia macularis eruptiva perstans du bras [111]



**Figure 28:** Telangiectasia macularis eruptiva perstans [111]

#### ***e- La mastocytose cutanée diffuse :***

Il s'agit d'une forme exceptionnelle de mastocytose cutanée observée presque exclusivement chez le nouveau-né ou le nourrisson , la plupart des séries de mastocytose cutanée rapportant une faible incidence de la mastocytose cutanée diffuse [18] ; [28] ; [29].

Elle implique l'ensemble du revêtement cutané avec une prédominance pour le tronc et le scalp [28].

La peau peut être normale à la naissance ou d'emblée érythrodermique (érythème généralisé), de teinte rouge ou rouge jaunâtre avec parfois une consistance pâteuse (capitonée) et des micropapules donnant un aspect dit « en peau d'orange », les plis cutanés, notamment axillaires et inguinaux sont exagérés.

Il existe un signe de Darier très intense avec apparition de bulles tendues diffuses, fragile et parfois hémorragiques [28] ; [29] ; [30] ; [31] ; [32].

Elles guérissent le plus souvent sans séquelles, mais exposent à un risque majeur de surinfection, en particulier en cas de vaste décollement cutané [33]. Chez les enfants présentant une atteinte cutanée bulleuse étendue, extensive, le risque de développer des manifestations systémiques est supérieur [34]. Ces manifestations sont à type de flush, de diarrhée, céphalées, dyspnée. Elles peuvent être responsables d'instabilité hémodynamique voire de choc anaphylactique ou de mort subite [31] ; [34].

Ces complications sont liées à la libération d'histamine et s'observent même en l'absence de lésions cutanées [30]. Les symptômes gastro-intestinaux sont présents dans 60 à 80 % des cas selon les séries, avec un risque d'ulcères gastriques et d'hémorragies digestives [35].



**Figure 29:** Mastocytose cutanée diffuse chez un enfant de 9mois [111]

***f-Mastocytose en plaque ou xanthelasmoidea :***

Il s'agit d'une lésion ovale bien limitée et étalée de 1 à 5 cm de diamètre .

Elle est peu saillante, de couleur rouge à jaune chamois, de consistance pâteuse ou élastique. Sa surface est lisse ou peau d'orange. Elle s'observe surtout chez des enfants de bas âge, et doit être différenciée d'un xanthogranulome juvénile [36].

L'association avec une urticaire pigmentaire est possible. Le signe de Darier est inconstant. Cette entité représente 10 à 25% des formes du nourrisson et le pronostic est généralement favorable [17].



**Figure 30:** Mastocytose xanthélasmoïde du bras [112]



**Figure 31:** Mastocytose xanthelasmoïde de l'enfant [112]

***g-Mastocytoses bulleuses :***

Les bulles sont l'apanage des mastocytoses de très jeunes enfants et elles sont rares après 3 ans d'âge. Les formes primitivement bulleuses sont peu fréquentes et difficiles à diagnostiquer [37].

Les bulles apparaissent le plus souvent secondairement sur des lésions de mastocytoses xanthelasmoïdes, cutanée diffuse infantile ou d'urticaire pigmentaire.



**Figure 32:** Bulle à contenu hémorragique au pli inguinal gauche [113]



**Figure 33:** Erosion post-bulleuse sur la nuque [114]

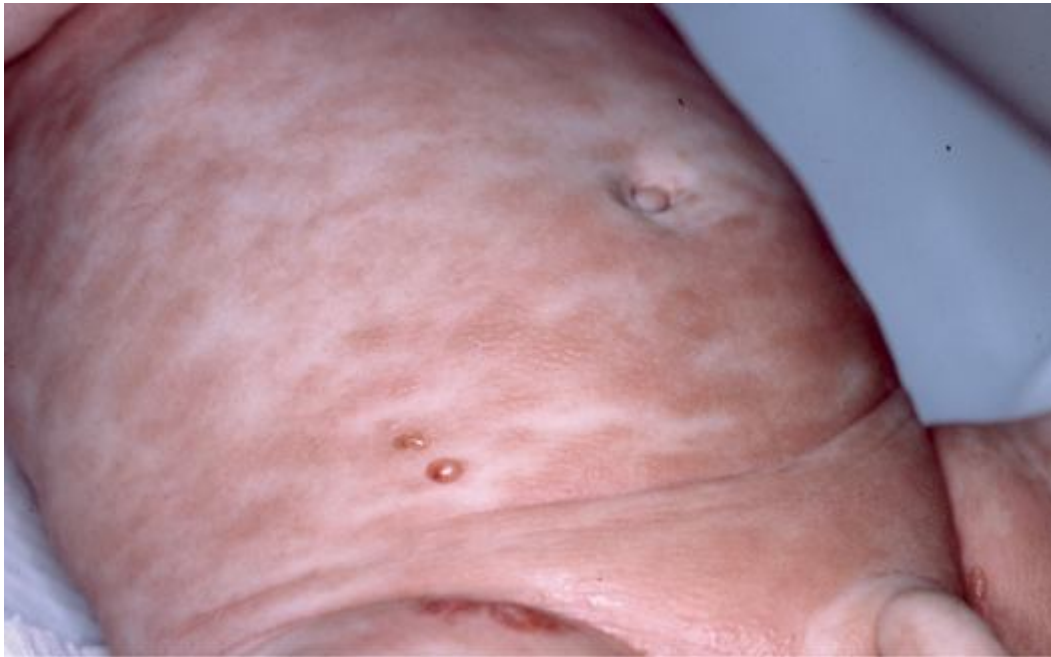


**Figure 34:** Mastocytose cutanée bulleuse du nourrisson [115]

### **2-1-2-Manifestations générales par libération de médiateurs mastocytaires :**

Les manifestations générales, dans la plupart des cas secondaires à la libération de médiateurs mastocytaires, peuvent survenir sans être le témoin d'une infiltration systémique.

L'activation mastocytaire ne se limite généralement pas aux manifestations cutanées (prurit, flushs, urticaire), mais elle peut être la cause de douleurs abdominales associées à des vomissements et de diarrhées, de douleurs osseuses, de céphalées et d'instabilité hémodynamique qui se manifeste par des syncopes récurrentes ou hypotensions.

L'éviction des facteurs de dégranulation mastocytaire (tableau I) est par conséquent indispensable afin de limiter cette symptomatologie à un minimum.

**Tableau I : facteurs de dégranulation mastocytaire : [38]**

|                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Physiques : traumatismes, piqûres, morsures, thermique (chaud, froid), exercice physique.                                                                                                           |
| Psychique : stress, anxiété                                                                                                                                                                         |
| Alimentaires : fromages, boissons et aliments fermentés, fraises, tomates, bananes, œufs, poissons, crustacés, conserves.                                                                           |
| Médicaments et apparentés : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide acétylsalicylique, anticholinergiques, lidocaine, quinine, interféron alpha, mannitol, produits de contraste iodés |

**Tableau II : médiateurs mastocytaires et manifestations cliniques : [38]**

| Médiateurs            |                                                                                | Effets                                                                                                                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Associés aux granulés | Histamine                                                                      | Prurit, urticaire, hypersécrétion gastrique, perméabilité vasculaire, bronchoconstriction                                                                   |
|                       | Héparine, Tryptase, protéases neutres                                          | Anticoagulation locale, ostéoporose, lésions osseuses                                                                                                       |
| Dérivés lipidiques    | Leucotriènes<br><br>Prostaglandines<br>Facteur d'activation plaquettaire (PAF) | Augmentation de la perméabilité vasculaire<br>Bronchoconstriction, vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire                               |
| Cytokines             | Facteurs pro-inflammatoires<br><br>Facteurs de croissance                      | Fibrose (TGF beta), activation des cellules endothéliales, cachexie (TNF alpha)<br>Facteur de croissance mastocytaire (IL-3, SCF), hyperéosinophilie (IL-5) |

### 2-1-3-Mastocytoses systémiques : [35]

L'invasion d'organes extra-cutanés accompagne plus volontiers les formes de mauvais pronostic, comme la mastocytose associée à une anomalie hématologique, la mastocytose systémique agressive (état pseudo lymphomateux) et la leucémie mastocytaire.

En absence de manifestation cutanée spécifique, le diagnostic peut être posé par biopsie médullaire lors des bilans d'anaphylaxie, de flushes, d'hépatomégalie, d'anomalies squelettiques et/ou de l'hémogramme.

L'atteinte concerne essentiellement les organes normalement riches en mastocytes comme les os, le tube digestif et les organes hématopoïétiques ; cœur, poumon, pancréas et reins sont occasionnellement atteints.

➔ Un consensus récent a établi des critères de diagnostic majeurs et mineurs de mastocytose systémique (Tableau III) [39]

**Tableau III :** Critères diagnostiques de mastocytoses systémiques :

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Au moins 1 critère mineur avec le critère majeur ou 3 critères mineurs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Critère majeur :</p> <p>Infiltrats denses multifocaux de mastocytes (agrégat &gt;15 MC) sur la biopsie de la moelle osseuse et/ou d'un organe extra-cutané.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Critères mineurs :</p> <p>-&gt;25% de mastocytes fusiformes sur biopsie de moelle et/ou d'un autre organe extra-cutané ; &gt;25% de mastocytes atypiques au frottis médullaire sont atypiques.</p> <p>-Détection d'une mutation ponctuelle du codon 816 de c-kit (sang, moelle osseuse ou autre organe extra-cutané).</p> <p>-Mastocytes kit/CD117+ (moelle, sang ou autre organe extra-cutané) coexprimant CD25 et/ou CD2.</p> <p>-Taux persistant de tryptase totale &gt;20ng/ml (ne compte pas pour la mastocytose avec anomalie hématologique clonale non mastocytaire.</p> |

### ***a-Mastocytoses osseuses :***

Souvent latentes, elles sont découvertes sur des examens radiologiques motivés par des douleurs osseuses ou une fracture pathologique. Cette manifestation touche 70 à 90% des mastocytoses systémiques.

Les anomalies radiologiques sont plus souvent diffuses (85% des cas) que focales pures (5%) ou mixtes (10%).

Les lésions diffuses sont soit condensantes prédominant sur le squelette axial, observées préférentiellement dans les mastocytoses agressives ou associée à une maladie hématologique avec infiltrat spécifique important et une fibrose réticulinique, pouvant s'étendre aux os longs avec épaissement cortical; soit déminéralisantes, plus fréquemment reconnues et souvent d'allure banale, évoquant une ostéoporose.

Les lésions lytiques focalisées réalisent des lacunes de taille variable, souvent cernées par un liseré condensé, volontiers localisées sur la voûte crânienne et les os longs.

Les lésions condensantes circonscrites sont de petites opacités denses, arrondies, métaphysaires ou diaphysaires, siégeant parfois au crâne ou au bassin.

Les lésions diffuses et focales peuvent s'associer, réalisant des images évocatrices de mastocytose.

Le bilan phosphocalcique est normal et les anomalies scintigraphiques sont présentes dans les formes condensantes.

### ***b-Manifestations hématologiques :***

Elles peuvent être en rapport avec la mastocytose ou avec une éventuelle hémopathie associée.

#### **b-1-L'atteinte médullaire :**

Présente dans plus de 90% des formes systémiques, revêt un intérêt diagnostique majeur.

Le frottis médullaire sur myélogramme peut être très utile mais la présence de quelques mastocytes isolés sur la biopsie n'a qu'une valeur limitée, étant également observée dans les mastocytoses réactionnelles.

L'atteinte histologique typique avec des nodules regroupant mastocytes (d'aspect cytologiques variables), éosinophiles et lymphocytes (lésion MEL) est moins fréquente chez l'enfant.

L'évolution est parfois marquée par l'apparition d'une myélofibrose marquée.

#### **b-2-La splénomégalie :**

Généralement asymptomatique et associée à une hépatomégalie est souvent présente dans les formes systémiques.

Les aspects anatomopathologiques associent une infiltration mastocytaire et une fibrose trabéculaire d'importance très variables, une fréquente infiltration éosinophilique et parfois des foyers d'hématopoïèse.

L'architecture splénique est généralement conservée avec présence d'un infiltrat mastocytaire périvasculaire de la pulpe blanche. Lorsque la fibrose est majeure, l'infiltrat mastocytaire risque d'être méconnu en raison de sa discrétion.

Une infiltration diffuse des pulpes blanche et rouge par des mastocytes atypiques ne s'observe que dans les mastocytoses leucémiques ou très agressives.

### **b-3-L'atteinte ganglionnaire :**

Périphérique ou profonde est moins fréquente, notée surtout dans les formes agressives ou associées à une hémopathie (20% des cas).

L'infiltrat mastocytaire, de topographie volontiers paracortical, s'accompagne d'une prolifération vasculaire avec éosinophiles, certains aspects pouvant prêter à confusion avec un lymphome T. Ailleurs, l'infiltrat envahit les follicules voire l'ensemble du ganglion.

### **b-4-Diverses hémopathies :**

Ont été décrites en association avec les mastocytoses systémiques: syndromes myéloprolifératifs (LMMC), syndrome myélodysplasiques, leucémies aiguës non lymphoblastiques LAM 0-1-2 et 4, plus rarement lymphomes malins non Hodgkiniens de divers types, neutropénie chronique, Myélome, dysglobulinémie mono ou biclonale.

Certaines anomalies cytogénétiques ont été décrites dans les mastocytoses associées à une hémopathie myéloïde (délétion chromosome 20q, monosomie 7, translocation X8q2), mais aussi en leur absence. La fréquence de l'association mastocytose-hémopathie myéloïde est généralement interprétée comme témoignant d'une anomalie d'une cellule souche hématopoïétique commune, bien que puisse également être évoquée la filiation de 2 phénomènes: sécrétion par les mastocytes de facteurs stimulant les autres lignées hématopoïétiques ou à l'inverse mastocytose réactionnelle à la myélodysplasie.

### **b-5-les leucémies à mastocytes :**

Sont exceptionnelles, caractérisées par un pourcentage de mastocytes circulants supérieur à 20%. Ces mastocytes, morphologiquement atypiques (lobulation nucléaire, multinucléation, hypogranularité) sont parfois difficiles à identifier (pris pour des monocytes), et de diagnostic différentiel délicat, notamment avec certaines leucémies myéloïdes chroniques transformées, notamment monoblastique.

Exceptionnellement, les enfants risquent de développer des anomalies hématologiques graves, il s'agit volontiers de leucémies lymphocytaires.

La leucémie à mastocytes est caractérisée par un nombre significatif de mastocytes leucémiques dans le sang et/ou au frottis médullaire (>20%), de mauvais pronostic.

### ***c-Mastocytoses digestives :***

Une étude prospective effectuée par Cherner et al. l'atteinte gastro-intestinale était observée dans 80 % des cas, surtout chez le grand enfant [40] ; [41].

Les douleurs abdominales sont les manifestations les plus fréquentes, tantôt épigastriques calmées par les anti-acides ou les antagonistes de l'histamine et alors considérées comme dyspeptiques, tantôt plus bas situées, dans la fosse iliaque droite et insensibles à ces traitements. Les douleurs dyspeptiques sont significativement associées à une hypersécrétion acide gastrique basale avec une sécrétion gastrique acide maximale proche de la normale et en endoscopie à la présence d'ulcères duodénaux ou de duodénite, sans lien marqué avec l'histaminémie.

La diarrhée est le plus souvent intermittente accompagnant les flushs, rarement chronique, alors liée davantage à une hypersécrétion gastrique acide qu'à une accélération du transit digestif, très inconstante, et/ou à une malabsorption.

Histologiquement il existe dans près de 50% des cas une augmentation non spécifique des mastocytes de la muqueuse (lamina propria) et sous-muqueuse, et parfois une atrophie villositaire [42].

Les fonctions pancréatiques sont normales; les taux plasmatiques des principaux peptides gastrointestinaux sont normaux (motiline, neurotensine, substance P) ou abaissés (gastrine, VIP).

L'étude radiologique de l'intestin grêle montre parfois des anomalies de la motilité, un épaississement des plis, voire la présence de nodules multiples.

L'endoscopie peut visualiser ces saillies nodulaires ainsi que des lésions d'allure urticarienne. Les hémorragies digestives, rares, résultent de facteurs généraux, notamment thrombopénie, et de facteurs locaux variés: ulcère, gastrite, duodénite, hypertension portale, voire télangiectasies digestives.

L'hépatomégalie, fréquente (50%), est liée à la mastocytose ou à une hémopathie associée, elle n'a pas de traduction biologique notable en dehors d'une élévation des phosphatases alcalines, parfois d'origine mixte hépatique et osseuse, et plus rarement des gammaglutamyl transpeptidases.

#### ***d-D'autres manifestations :***

Des manifestations ont été décrites:

- Neuropsychiques : comitialité, polynévrite, anxiété, troubles mnésiques, dépression proche de 10%.

- Respiratoires : dyspnée asthmatiforme ou asthme lors des flushs, dyspnée laryngée, rhinorrhée, infiltration mastocytaire pulmonaire d'expression radiologique avec des images réticulaires ou des nodules pleins), cette atteinte est rare, dans la série rapportée par Horan et Austen [33], parmi les 21 malades présentant une mastocytose systémique, deux seulement avaient une atteinte bronchopulmonaire à type de wheezing.
- Cardiaques : tachycardie posturale, insuffisance cardiaque, trouble de conduction ou de la repolarisation par infiltration myocardique et péricardique, arrêt cardiaque lors d'une anesthésie générale;
- Syndrome sec : par infiltration mastocytaire des glandes salivaires;
- Urinaires : surtout chez le grand enfant (cystite interstitielle, pollakiurie et instabilité vésicale par infiltrat mastocytaire),
- Augmentation du risque d'infections.

## **2-2-Les examens complémentaires :**

Le diagnostic de la mastocytose de l'enfant repose essentiellement sur la biopsie avec examen anatomopathomogique et la biologie qui redresseront le diagnostic si la positivité du signe de Darier ne l'a pas fait.

### **2-2-1-Etude histologique : [43]**

En cas de doute, la biopsie (avec un anesthésique sans adrénaline et sans traumatiser la lésion pour ne pas altérer les mastocytes), doit être réalisée, la coloration standard par l'hématéine éosine est souvent d'interprétation difficile, et il est préférable d'utiliser soit des colorations spéciales (May Grunwald

Giemsa ou bleu de toluidine qui colore les granulations mastocytaire) soit l'immunohistochimie (anticorps antitryptase).

L'examen anatomopathologique est bien souvent l'élément clef du diagnostic de mastocytose en confirmant le diagnostic clinique cutané ou en confirmant l'atteinte spécifique d'organe dans le cadre d'une atteinte systémique.

Les mastocytes sont observés dans la peau normale en petit nombre autour des vaisseaux du derme superficiel, des follicules pileux et des nerfs. Leur nombre varie selon les zones du corps : ils sont plus nombreux sur le scrotum et les extrémités des membres. La peau normale peut contenir jusqu'à 15 mastocytes/ champ au fort grossissement (x40) mais de très nombreuses pathologies inflammatoires, notamment chez l'enfant, peuvent augmenter leur nombre. Les mastocytes expriment entre autres le CD 45, le CD 43, le CD 68, et le CD 117 (c-kit), ce qui en fait autant de marqueurs d'immunohistochimie.

Les mastocytes dégranulent facilement au moindre traumatisme rendant leur identification morphologique parfois difficile, voire impossible sur la morphologie seule. Ils prennent des aspects ovalaires, fusiformes ou étoilés, et sont alors impossibles à distinguer d'autres cellules du tissu conjonctif, en particulier des fibroblastes ou des macrophages.

Les mastocytes sont présents dans les processus de cicatrisation (plaies, chéloïdes), les inflammations chroniques et en particulier la dermatite atopique, le lichen, le psoriasis, le prurigo, les infections parasitaires l'érythème polymorphe... Ils sont nombreux dans le stroma des neurofibromes, des hémangiomes, des carcinomes baso-cellulaires, de tumeurs myxoïdes et bien d'autres. C'est leur nombre prédominant qui permet de parler de mastocytose,

sans pour autant avoir de valeur seuil consensuelle. L'autre grande difficulté est le risque de diagnostic par excès.

Des études quantitatives ont montré que le nombre des mastocytes cutanés dans ces lésions de mastocytose était multiplié par 2 à 160 fois la normale.

Ce nombre peut parfois être plus élevé en nombre absolu que dans une urticaire pigmentaire. C'est pourquoi il est préférable d'envisager leur nombre relatif plutôt que de les quantifier et de ne poser un diagnostic de certitude que si la majorité des cellules inflammatoires de l'infiltrat est composé de mastocytes. Quoiqu'il en soit le diagnostic sera toujours anatomo-clinique.

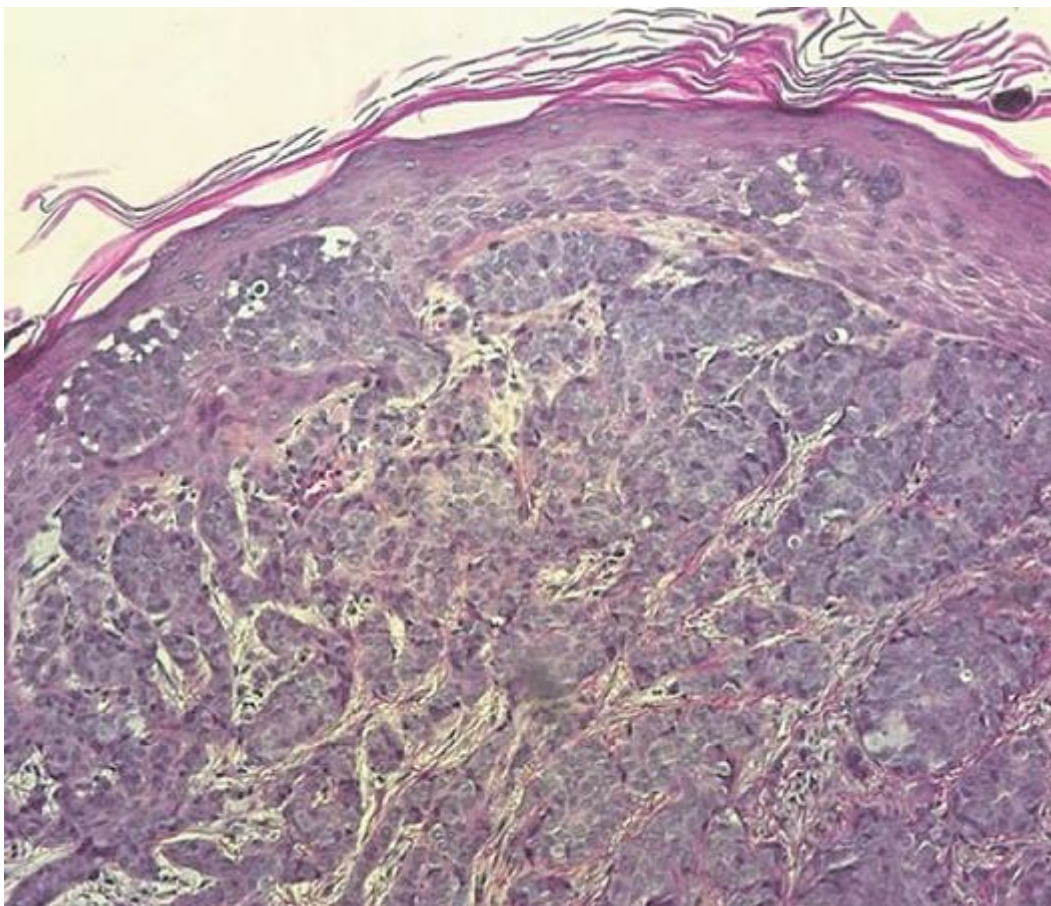


**Figure 35:** Coupe histologique montrant une infiltration mastocytaire dense [116]

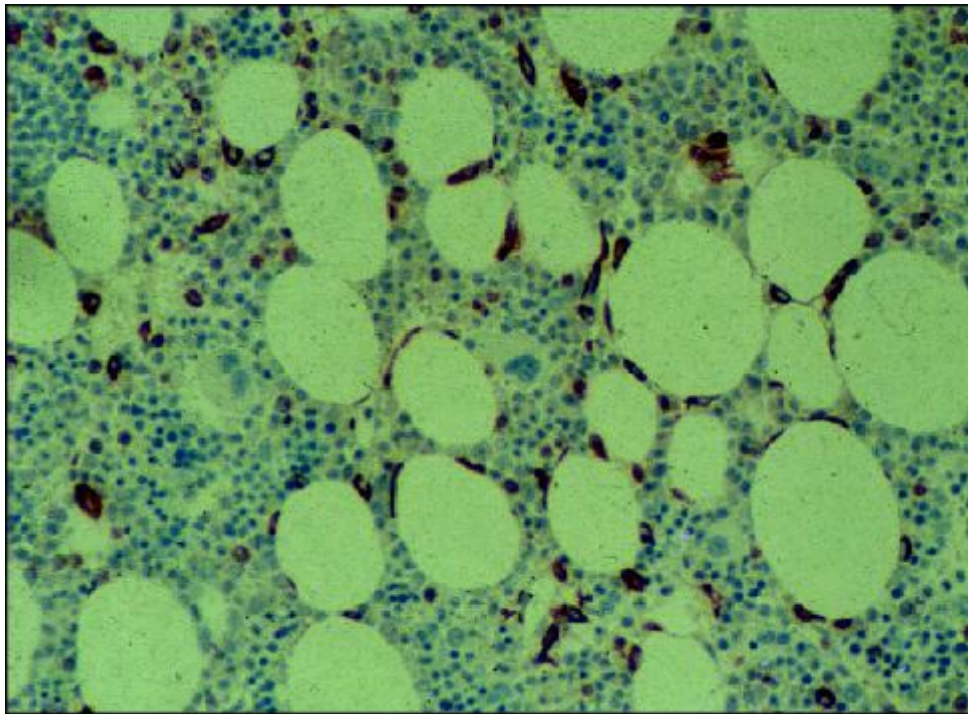


**Figure 36:** Immunomarquage de la tryptase dans une biopsie médullaire mettant en évidence un infiltrat diffus de mastocytes ( $\times 100$ ). [117]

➔ Selon la forme clinique cutanée sont décrits différents types d'atteinte histologique :

**-Dans les manifestations cutanées paroxystiques :** liées à la libération de médiateurs mastocytaires, la biopsie cutanée en peau apparemment saine peut mettre en évidence une infiltration mastocytaire d'intensité en général très modérée, voire minime. Le diagnostic repose alors sur le caractère isolé de ces mastocytes alors qu'il n'existe aucune autre cellule inflammatoire. Les colorations spéciales ou l'immunohistochimie peuvent être d'une grande aide dans cette situation montrant des mastocytes souvent étoilés ou fusiformes autour des vaisseaux du derme superficiel, ou dispersés dans le collagène au sein d'une peau d'apparence normale.

**-Dans l'urticaire pigmentaire:** l'infiltrat est d'intensité variable allant de rares cellules dispersées à de gros agrégats. Dans les formes denses les mastocytes sont plus grands, bien reconnaissables dès l'HE.

Cependant l'infiltrat est le plus souvent discret constitué de cellules ovalaires ou fusiformes, volontiers localisées dans le derme superficiel dans une topographie péri-vasculaire et interstitielle. Cet aspect est assez peu spécifique et pour peu que les renseignements cliniques fournis soient insuffisants le diagnostic risque de ne pas être porté si on omet une coloration par le bleu de toluidine ou le Giemsa. On peut alors s'aider de petits signes indirects qui, bien que non spécifiques, doivent orienter vers une mastocytose à l'HE :

- la présence d'éosinophiles,
- une dilatation et une augmentation du nombre de vaisseaux dans le derme superficiel,
- une fibrose du derme superficiel,
- une hyperpigmentation de la basale épidermique sus-jacente

Les colorations spéciales recommandées mettent en général en évidence les granulations pourpres caractéristiques dans les cytoplasmes. Toutefois lorsque les mastocytes sont dégranulés, ces colorations peuvent être négatives. L'immunohistochimie peut alors être d'une grande aide, en particulier le CD-117 (c-kit), les mastocytes étant les seules cellules du derme exprimant le c-kit (dans l'épiderme le c-kit marque les mélanocytes). Ce marquage sert alors de témoin positif pour vérifier la qualité la technique.

Le marquage par la tryptase est parfois difficile d'interprétation, car faible si les mastocytes sont dégranulés ou à l'inverse présent dans d'autres cellules.

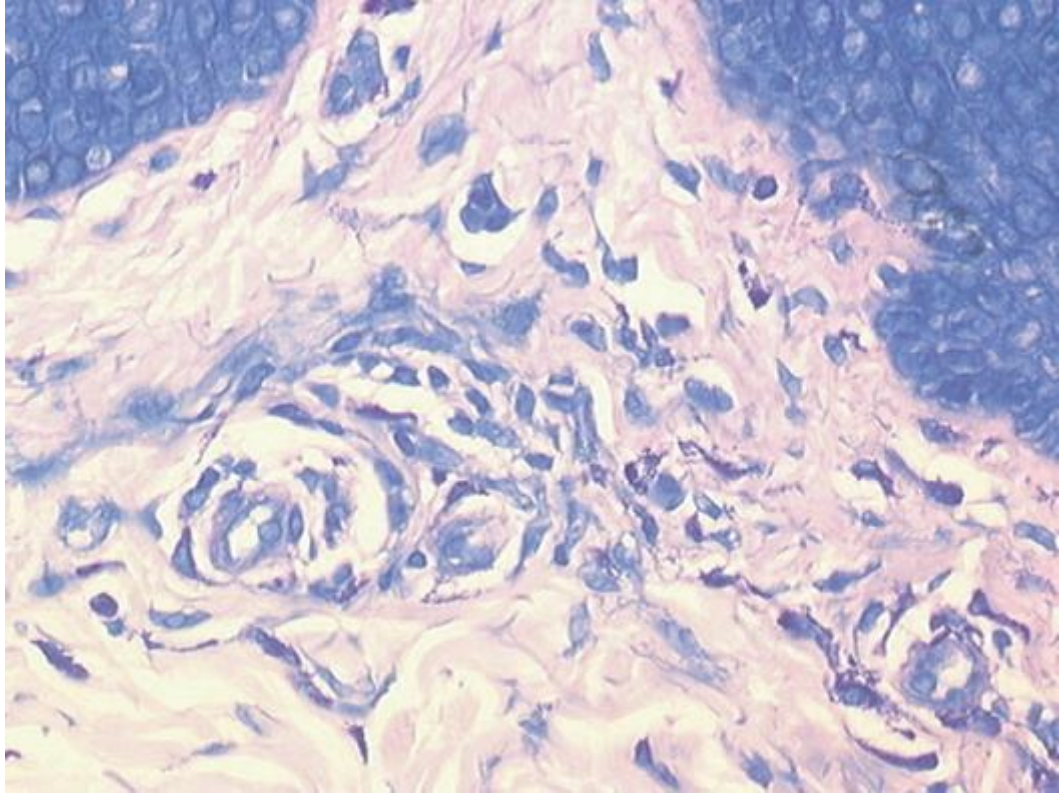


**Figure 37:** Histologie d'urticaire pigmentaire avec bleu de toluidine [118]

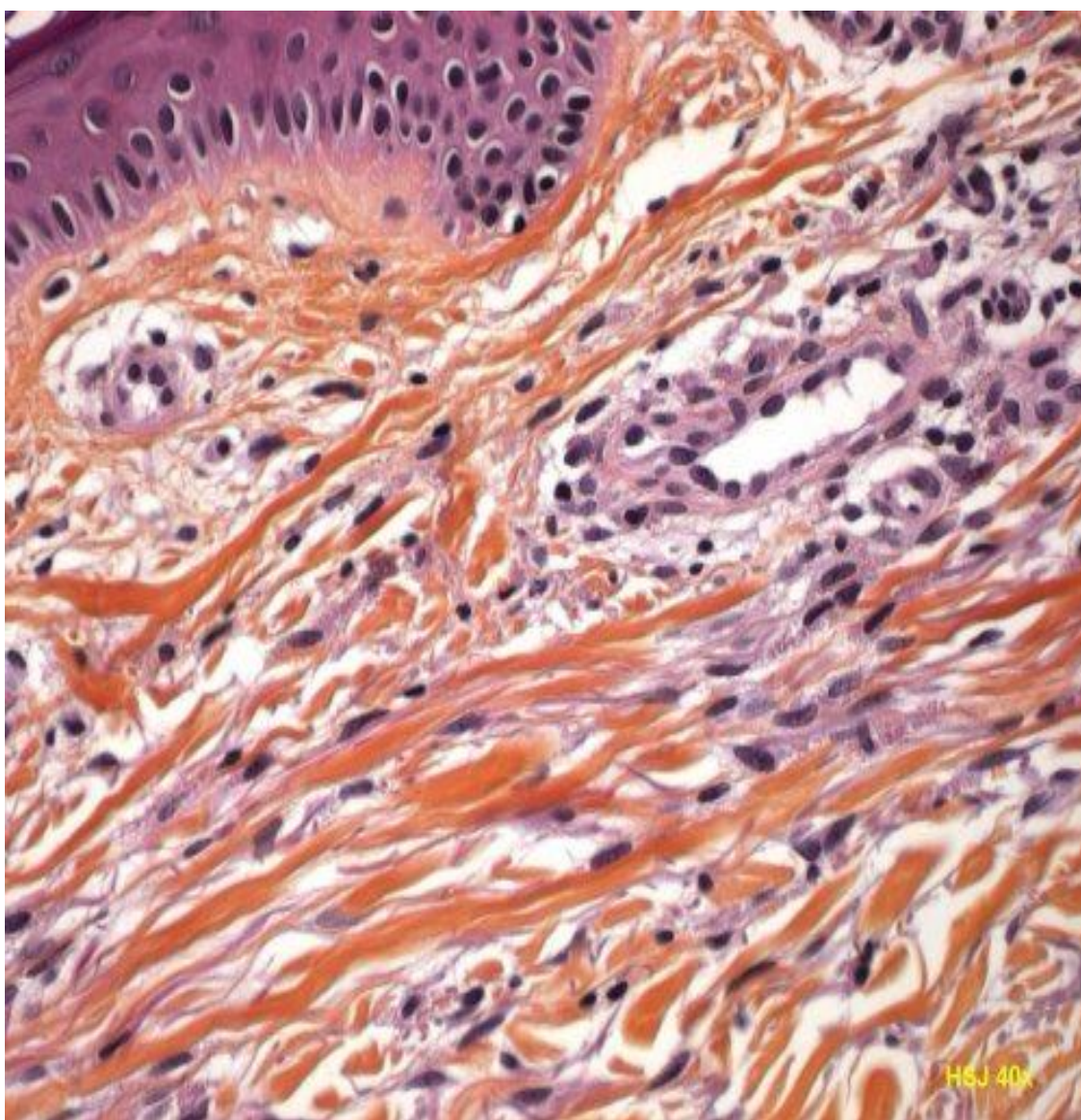


**Figure 38:** coupe histologique : urticaire pigmentaire [119]

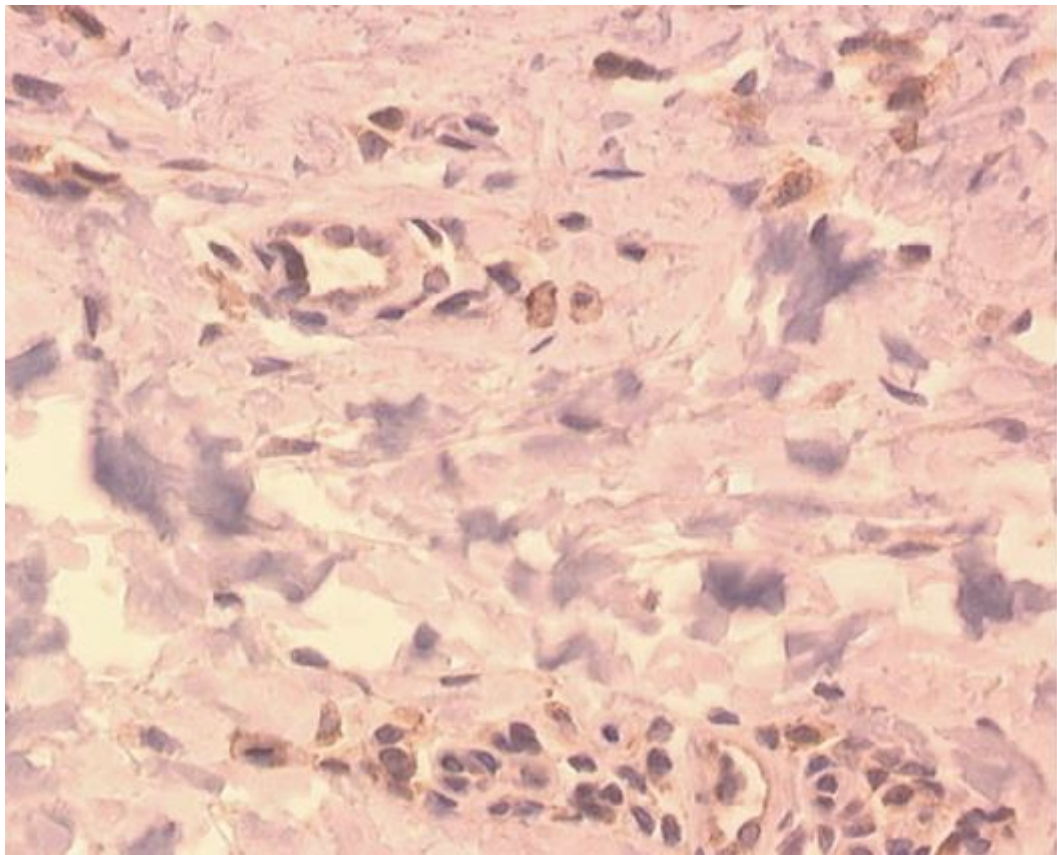


**Figure 39:** Histologie d'urticaire pigmentaire avec anti-CD117 [118]

**-Dans les formes bulleuses** le clivage se fait à un niveau variable : sous-corné, intra-épidermique, surtout sous-épidermique. La cavité contient des mastocytes. Le toit est souvent nécrotique et œdémateux.

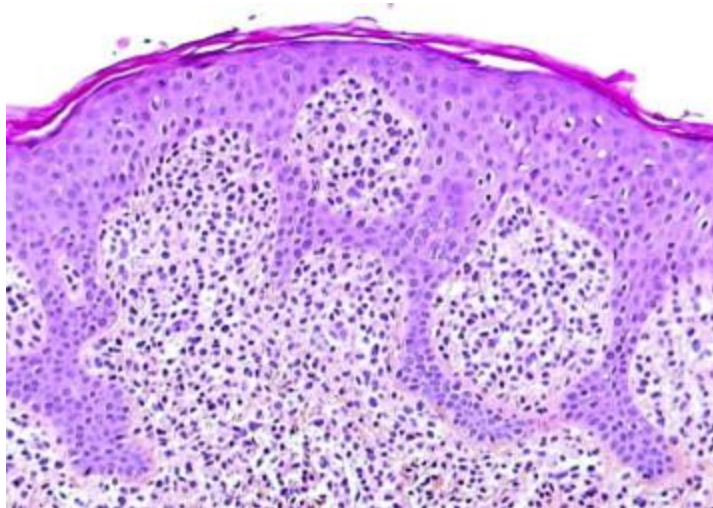


**Figure 40:** Examen histologique d'une biopsie cutanée de bulle, coloration bleu de toluidine : infiltrat mastocytaire dermique. [116]

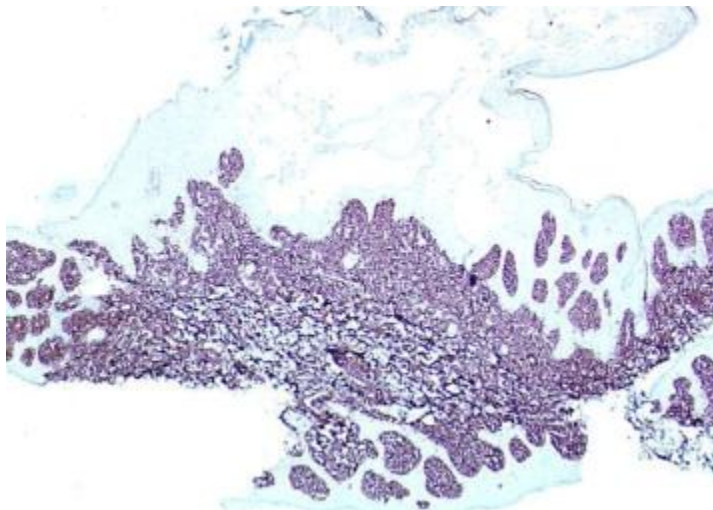


**Figure 41:** Immunomarquage de biopsie cutanée de bulle : marquage de CD117 de cellules du derme, surmonté d'une bulle. [116]

**-Dans les formes papulo-nodulaires**, chez l'enfant, on voit une infiltration cellulaire dermique marquée pouvant aussi atteindre la partie superficielle de l'hypoderme.

L'infiltrat est franc et monomorphe composé de cellules volumineuses, ovalaires ou polyédriques par tassement les unes contre les autres, à noyau arrondi et au cytoplasme éosinophile. Il est souvent associé à des polynucléaires éosinophiles dispersés. Les cellules sont toujours positives avec les colorations usuelles des mastocytes mettant en évidence de très nombreuses granulations rouges intra-cytoplasmiques et également extra-cytoplasmique. Le diagnostic peut parfois se poser avec un xanthogranulome juvénile dans sa forme non xanthomisée, une forme nodulaire d'histiocytose langerhansienne ou un naevus de Spitz achromique. Les colorations spéciales ou l'immunohistochimie résolvent facilement le problème. Toutefois il ne faut pas se contenter d'un anti-CD68, car il marquerait aussi bien les mastocytes, les macrophages et les cellules de Langerhans.

**- Dans la forme téléangiectasique(exceptionnelle chez l'enfant)**

Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans, les signes histologiques sont très subtils représentés par une très discrète augmentation du nombre des mastocytes, d'allure en général fusiforme, autour de vaisseaux dilatés dans le derme superficiel. Les éosinophiles sont en général absents. Par conséquent il s'agit de la forme dont le diagnostic histologique est le plus difficile, le nombre absolu de mastocytes pouvant être très faible. C'est là que la confrontation anatomo-clinique prend son importance, et que l'on doit y penser systématiquement devant la présence de capillaires dilatés sur une biopsie discrètement inflammatoire du thorax et donc penser à demander une coloration spéciale.

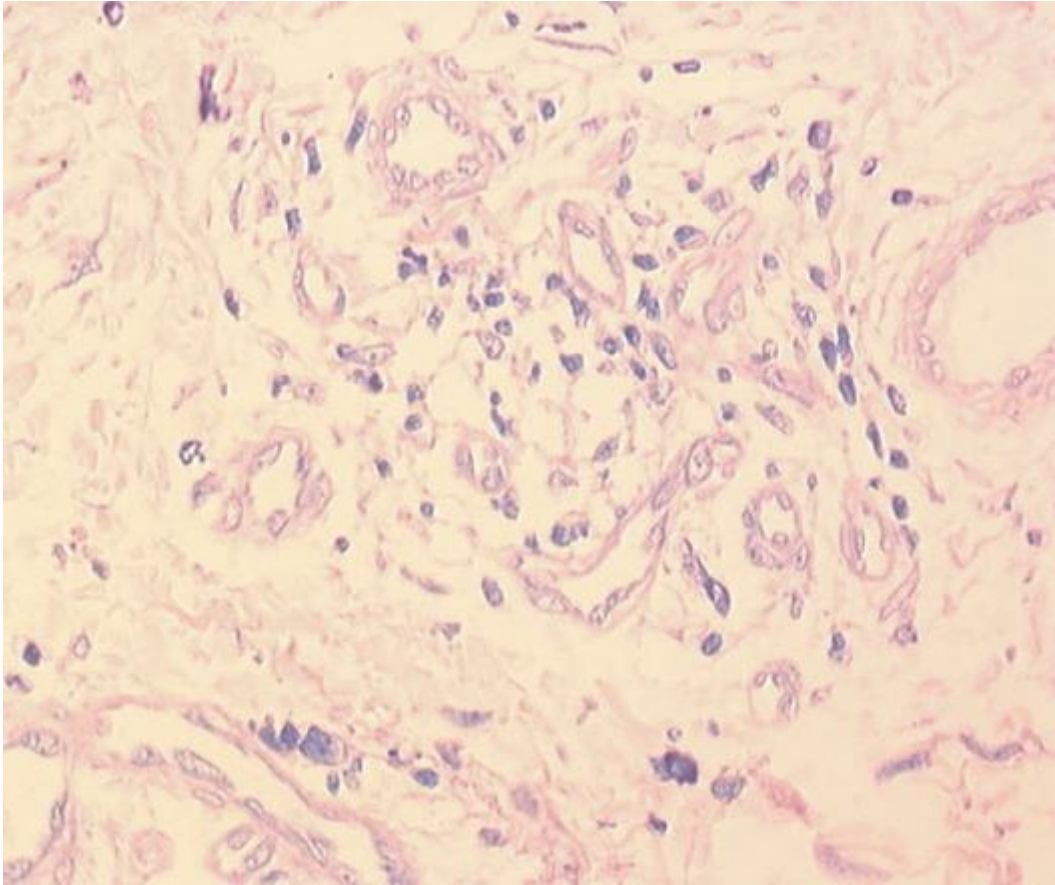


**Figure 42:** Histologie de télangiectasia macularis eruptiva perstans [116]

**-Dans la forme de mastocytose en plaque ou xanthélasmoïde de l'enfant**, l'infiltrat en mastocytes est franc et constitué de mastocytes ovalaires ou polyédriques facilement reconnaissables. Des formes cliniques à type de vasculite ont été récemment décrites.

**-Enfin le sarcome à mastocyte**, exceptionnellement cutané, montre des atypies cytonucléaires patentes de mastocytes immatures atypiques, faisant évoquer l'origine néoplasique.

-Dans les mastocytoses systémiques, définie par l'infiltration par les mastocytes d'un organe extracutané, diverses localisations viscérales dont la moelle osseuse est objectivée.

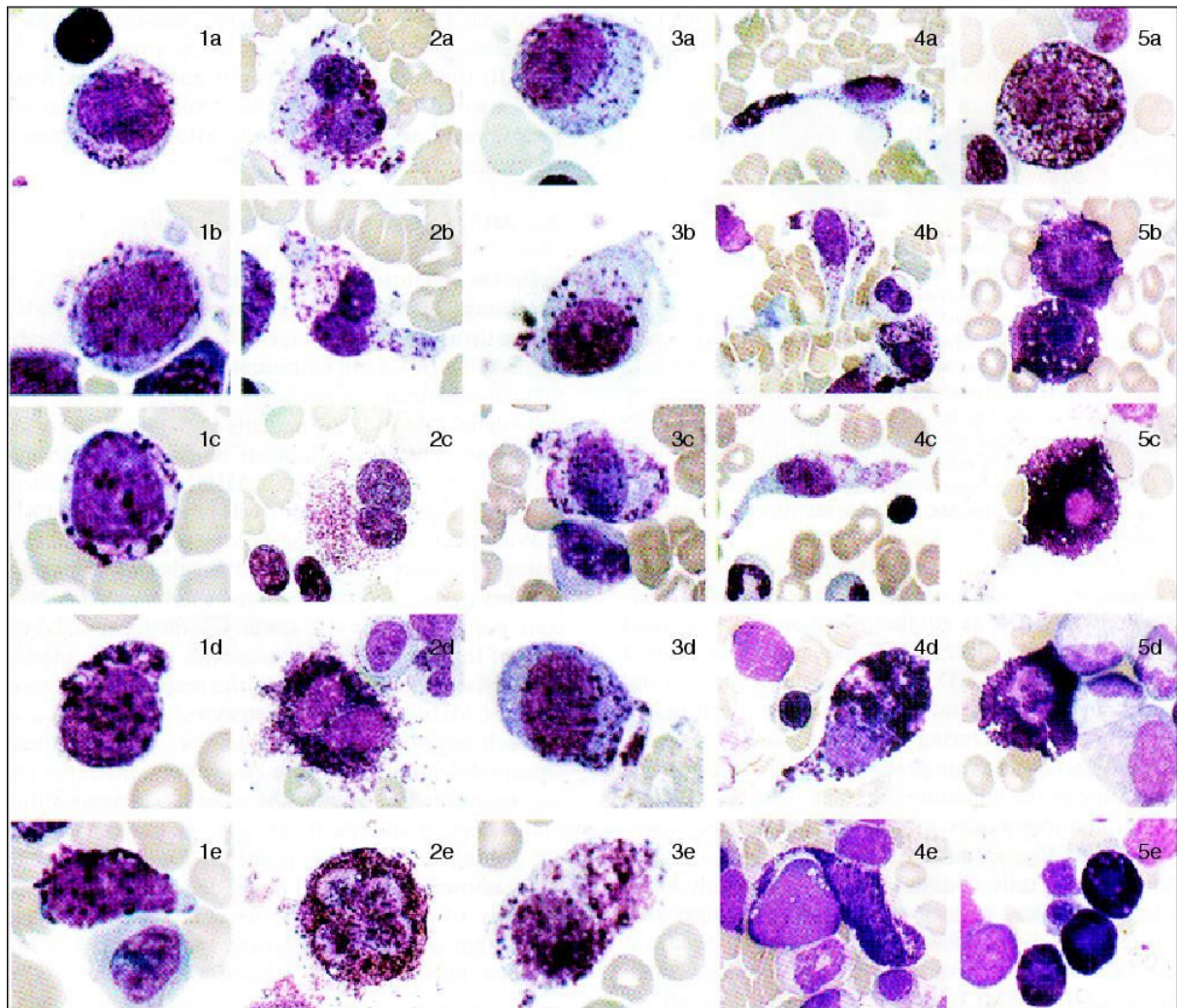


**Figure 43:** Différents aspects cytologiques des mastocytes ou de leurs précurseurs rencontrés sur des frottis médullaires de patients atteints de différents types de mastocytoses systémiques, colorés par le May-Grünwald-Giemsa. 1a-1e : blastes à granulations métachromatiques ; 2a-2e : mastocytes atypiques type II (promastocytes) ; 3a-4e : mastocytes atypiques type I ; 5a-5e : mastocytes typiques (x 400) (d'après P. Valent et al). [117]

## **2-2-2-Biologie et autres explorations :**

### ***a-La tryptasémie :***

Actuellement, le dosage recommandé est celui de la tryptasémie, exclusivement produit par les mastocytes, son taux est corrélé à la prolifération cellulaire. Les sujets normaux ont un taux inférieur à 5 ng/ml, les patients avec une mastocytose cutanée un taux inférieur à 20 ng/ml et ceux avec une mastocytose systémique un taux supérieur à 20 ng/ml [44]. Par ailleurs, la présence d'un taux supérieur à 75 ng/ml, serait systématiquement associée à la présence de la maladie [45], son augmentation (supérieure à 20 ng/mL) n'est pas totalement spécifique, car elle peut s'observer au cours des hémopathies myéloïdes et de façon transitoire au cours d'urticaires banales et de choc anaphylactique [46] ; [47].

Cependant la tryptasémie est considérée comme un bon reflet de la prolifération mastocytaire globale cutanée et surtout extra-cutanée.

### ***b-Histaminémie et histaminurie :***

La recherche d'une augmentation de l'histaminémie et l'histaminurie, fréquente au cours des mastocytoses, n'est plus très pratiquée, car elle est peu spécifique [30].

### ***c-Les métabolites urinaires de PGD2 :***

L'augmentation des métabolites urinaires de la prostaglandine PGD2, n'est pas fréquente dans les mastocytoses cutanées et se voit surtout en cas de diarrhées.

### ***d-L'acide N-méthyl-imidazole acétique :***

Le dosage urinaire de l'acide N-méthyl-imidazole acétique métabolite de l'histamine est sensible et spécifique. Son augmentation est bien corrélée avec la prolifération mastocytaire, mais elle s'observe surtout dans les formes systémiques. Par ailleurs son dosage est difficile en pratique courante.

➔ En pratique, chez l'enfant : en absence d'arguments en faveur d'une atteinte systémique, le bilan se limitera à une approche biologique réduite (NFS, bilan hépatique, taux basal de tryptase).

Une perturbation de la formule sanguine, s'observent dans 30% à 50% des mastocytoses systémiques [35].

L'anémie est l'anomalie la plus courante, généralement modérée, normochrome, normocytaire, avec réticulocytose basse, parfois macrocytaire. Plus fréquente en cas d'hémopathie associée, l'anémie peut aussi être liée directement ou indirectement à la mastocytose, notamment dans les formes agressives : saignement, hypersplénisme, malabsorption avec carence en fer et vitamines (B9, B12) voire infiltration médullaire.

D'autres anomalies sont possibles, également plus souvent observées dans les formes agressives ou associées à une hémopathie: hyperleucocytose, hyperéosinophilie, leucopénie, thrombopénie, monocytose, thrombocytose, basophilie, mastocytes circulants.. une hépatosplénomégalie, la présence d'adénopathies suspectes ou un taux de tryptase >20ng/ml constituent une indication pour une biopsie ostéomédullaire afin de dépister une atteinte systémique.

L'endoscopie digestive, ostéodensitométrie, radiographie et scintigraphie osseuse ne font pas partie du bilan standard et sont uniquement indiquées en cas de suspicion d'atteinte multifocale et en présence d'un point d'appel clinique. Le taux des métabolites urinaires de l'histamine, généralement augmenté au cours des mastocytoses, est d'intérêt limité étant ni plus sensible, ni plus spécifique que le dosage de la tryptase [48].

### **2-2-3- Recherche de mutation :**

La nécessité de la détermination de la mutation du c-kit pour chaque cas individuel est remise en question. Cette procédure, en présence d'une prévalence élevée et quasiment identique de la mutation D816V dans les formes cutanées isolées et systémiques, n'apporte pas de valeur prédictive en ce qui concerne le caractère systémique et le pronostic personnel [11].

La présence de la mutation D816V est néanmoins fortement suggestive d'une résistance thérapeutique aux inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Le dépistage de cette mutation pourrait donc s'avérer utile dans les formes très symptomatiques ou agressives pour lesquelles on envisage ce type de traitement [49] ; [50] ; [51].

### **3-Difficulté à l'interface de l'allergie :**

Le rôle clef du mastocyte à la fois dans l'allergie et la mastocytose peut soulever des difficultés nosologiques, diagnostiques et pronostiques. La mastocytose peut être à l'origine d'une expression exceptionnellement sévère en cas d'allergie véritable. Des mastocytoses ont été diagnostiquées à la suite d'une anaphylaxie.

En dehors des accidents d'urtication locale, du dermographisme, du prurit et des signes généraux de dégranulation, la rareté de l'urticaire et de l'angio-œdème est à souligner. Les dermatites atopiques et/ou les allergies alimentaires ne sont pas plus fréquentes en cas de mastocytose que dans la population générale : elles concerneraient 21 % des sujets atteints de mastocytose [52].

Mais en cas d'association à une atopie, une revue de 33 cas permet de conclure que la mastocytose a la particularité de s'associer à un taux d'IgE totales sériques plus bas (16,8 kU/l contre 43 kU/l chez les témoins) avec des Rasts moins souvent positifs, probablement en raison d'une fixation des IgE circulantes [53]. Aucune suspicion d'allergie ne doit donc être négligée.

L'association de la mastocytose à l'allergie accroît le risque d'anaphylaxie sévère [54].

La mastocytose peut s'exprimer aussi par un faux tableau d'allergie alimentaire, car la dégranulation mastocytaire peut induire un syndrome anaphylactoïde aussi bien après l'ingestion de certains aliments histamino-libérateurs qu'après une prise d'aspirine, ou de produits de contraste [55] ; [56].

En revanche, des anaphylaxies vraies avec accidents sévères et répétés ont été décrites au cours de la désensibilisation aux hyménoptères. Ces réactions

peuvent être l'occasion de découvrir une mastocytose, de sorte qu'une élévation trop importante de la tryptase doit inciter à la rechercher, cette élévation pouvant représenter un indicateur de mastocytose sous-jacente autant qu'un témoin d'anaphylaxie [57]. Nous l'avons observé au cours d'une allergie à la pénicilline d'expression particulièrement violente. Il est parfois utile de faire un retour vers un examen dermatologique attentif en cas d'élévation du taux de tryptase après une réaction sévère présumée allergique, de façon à s'assurer qu'une mastocytose n'est pas passée inaperçue. L'anaphylaxie aux piqûres d'hyménoptères s'avère en tout cas plus sévère en cas de mastocytose associée [58].

## 4-Classification des mastocytoses :

L'hétérogénéité des mastocytoses en fonction de leur extension et de leur pronostic explique les différentes tentatives de classification.

La plus ancienne classification est celle de Travis et al en 1988 qui a été élaborée à partir de 58 cas de mastocytoses étudiés rétrospectivement [59].

Une révision ultérieure établie par Metcalfe et al à l'issue d'un consensus a été proposée en 1991.

### ➔ Tableau IV : Classification de Metcalfe et al révisée (1991) [60]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I- Mastocytose indolente<br><br>A- Instabilité hémodynamique<br>B- Lésions cutanées histologiquement prouvées<br>C- Ulcère gastrique ou duodéal<br>D- Malabsorption par infiltration mastocytaire<br>E- Infiltration mastocytaire médullaire<br>F- Atteinte osseuse<br>G- Hépatosplénomégalie<br>H-Adénopathies |
| II- Mastocytose associée à une hémopathie<br><br>A- Syndrome myéloprolifératif<br>B- Syndrome myélodysplasique                                                                                                                                                                                                  |
| III- Mastocytose agressive                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| IV- Leucémie à mastocytes                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

➔ En 1999, Katsambas et al. [61] ont proposé une nouvelle classification en fonction des manifestations cliniques de la maladie (Tableau V)

**Tableau V : Classification de Katsambas**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>- <i>Manifestations cutanées</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Urticaire pigmentaire</li> <li>*Télangiectasia macularis eruptiva perstans (mastocytose télangiectasique)</li> <li>*Mastocytoses plurinodulaires</li> <li>*Mastocytoses diffuses et érythrodermiques</li> <li>*Mastocytoses à type de xanthélasmoïde</li> <li>*Mastocytoses bulleuses</li> <li>*Mastocytome solitaire</li> </ul> |
| <p>-<i>Manifestations réactives</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>-<i>Manifestations viscérales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Osseuses</li> <li>*Hépatiques</li> <li>*Spléniques</li> <li>*Adénopathies spécifiques</li> <li>*Hématopoïétiques</li> <li>*Cardiaques (endocarde, myocarde, péricarde)</li> <li>*Pulmonaires</li> <li>*Neuro-méningées</li> <li>*Appareil urinaire (rein et vessie)</li> </ul>                                                  |

➔ Plus récemment, en 2001, un nouveau consensus a proposé de distinguer les mastocytoses cutanées des mastocytoses systémiques en prenant en compte les aspects cliniques, cytologiques, histologiques et immunochimiques avec

l'introduction de critères majeurs et mineurs (dont la présence de la mutation du codon 816 de c-kit) (voir tableau VI).

➔ **Tableau VI** : Classification des formes mastocytoses selon la WHO (2001) [44]

|                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1- Mastocytoses cutanées<br>a- mastocytose maculo-papuleuse<br>b- mastocytose diffuse                                                            |
| 2- Mastocytose systémique indolente<br>a-mastocytose type smouldering<br>b- mastocytose isolée sur biopsie médullaire                            |
| 3- Mastocytose systémique avec syndrome hématologique associée non mastocytaire<br>a- Syndrome myéloprolifératif<br>b- Syndrome myélodysplasique |
| 4- Mastocytose systémique agressive (lymphadénopathie mastocytaire avec éosinophilie)                                                            |
| 5- Leucémie à mastocytes                                                                                                                         |
| 6- Sarcome mastocytaire                                                                                                                          |
| 7- Mastocytome extra cutané                                                                                                                      |

## **5-Conduite thérapeutique :**

### **5-1-Les objectifs thérapeutiques :**

Actuellement, aucune thérapeutique n'a d'AMM avec l'indication « mastocytose ». Il n'existe pas d'études à haut niveau de preuve dans cette maladie rare et nous ne disposons que de très peu d'études contrôlées.

Les médicaments proposés ont pour but:

- Réduire les manifestations congestives de la maladie.
- Diminuer l'infiltration mastocytaire [60] ; [61].
- Prévenir les récurrences.
- Améliorer la qualité de vie.

### **5-2-Prévention des symptômes réactionnels :**

Les poussées réactionnelles se révèlent par des manifestations congestives sous la dépendance de la libération des médiateurs contenus dans le mastocyte. Le premier élément de prise en charge d'une mastocytose réside donc dans la prévention de ces manifestations.

Un certain nombre de facteurs physiques ou chimiques sont responsables d'une dégranulation non spécifique des mastocytes, induisant les symptômes des poussées congestives (Tableau VII).

La meilleure attitude reste de rassurer la famille et de donner les conseils adaptés pour éviter les différents facteurs :

➤ Facteurs physiques :

-friction, frottement intempestif, notamment lors de la toilette des nourrissons ou des enfants.

-brûlures ou traumatismes locaux ; exercice intense.

-piqûres d'hyménoptères qui peuvent induire des réactions anaphylactoïdes particulièrement sévères et en imposer pour une allergie immédiate au venin. Cependant, la désensibilisation serait inefficace et dangereuse ; elle n'a donc dans cette situation, aucune indication.

➤ Aliments histaminolibérateurs : il faut éviter : chou, fraise, tomate, épinard, blanc d'œuf, porc, abats, fruits de mer, fromages cuits, chocolat, épices.

➤ Certains médicaments doivent être connus car ils sont le plus souvent en cause : aspirine, AINS, morphiniques, amphétamines, antibiotiques tels que quinolone, polymyxine, colistine, vancomycine, les antihypertenseurs et la protamine restant plutôt des médicaments de l'adulte. La prévention des complications bulleuses repose sur l'éviction de certains médicaments et notamment des antitussifs comme la codéine et le dextrométhorphan, qui peuvent être responsables de l'évolution bulleuse de l'urticaire pigmentaire [62].

Pour les anesthésies, une préférence a été suggérée pour le N<sub>2</sub>O et l'utilisation des anti-H1 et anti-H2 à quatre ans [63].

Toutefois, les plus grandes précautions doivent être prises en cas de mastocytoses xanthélasmoïdes nodulaires et dans les formes diffuses.

Pour un examen iodé, les produits normo-osmolaires sont conseillés ainsi qu'une prémédication par 0,5 mg/kg de cortisone pendant trois jours et par hydroxyzine la veille et une heure avant.

En cas d'anesthésie locale, on préférera une lidocaïne sans sulfite ni adrénaline.

En cas d'anesthésie générale, il sera essentiel de rassurer le patient (si c'est un grand enfant) pour limiter l'effet délétère du stress, de veiller à ce que la salle ait la bonne température ambiante, de n'utiliser ni morphine ni dextran et, parmi les curares, d'éviter atracurium et mixacurium en privilégiant une injection lente (1 mn). Toutefois, les considérations peranesthésiques font l'objet de controverses [64].

Enfin, la trousse d'urgence et la rédaction d'un protocole sont réservées aux enfants ayant développé des manifestations sévères anaphylactoïdes : l'adrénaline auto-injectable (Anapen®) est recommandée en prévision d'une détresse cardiocirculatoire ; les bêta-2-mimétiques (salbutamol, terbutaline) sont proposés en spray ou en chambre d'inhalation ; des corticoïdes per os peuvent être également prescrits.

Les conseils d'éviction et les précautions que l'on peut proposer aux malades sont résumés au tableau VII.

**Tableau VII :** Principaux facteurs de déclenchement des poussées congestives [38]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteurs physiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>-Traumatismes locaux et frottements</li> <li>-Stress et émotions</li> <li>-Variation de température (bains, efforts)</li> <li>-Morsures de serpents ou piqûres d'hyménoptères</li> <li>-Interventions chirurgicales</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aliments : <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cacahuètes, agrumes, poissons et crustacés, fromages ---- fermentés, boissons fermentées, aliments fumés, tomates, épinards, bananes, épices, fraises, etc. et tous aliments réputés histaminolibérateurs</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicaments : <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anesthésiques de la famille du curare ou des opiacés (+++)</li> <li>Autres : aspirine, AINS, sirop antitussif (codéine ++), morphiniques polymyxine B, hydralazine, amphotéricine B, quinine, scopolamine, réserpine, pilocarpine, macromolécules (dextrans)...</li> <li>Bêta-bloquants contre-indiqués : diminution de l'efficacité de l'épinéphrine</li> </ul> </li> </ul> |

### **5-3-Traitement symptomatique :**

En l'absence de traitement curatif, la thérapeutique est essentiellement symptomatique et adaptée à chaque cas, même si un certain consensus est appliqué [65] ; [66]

### **a-Les anti-histaminiques :**

Les anti-histaminiques bloquent les récepteurs H1 ou H2 de l'histamine, les anti-H1 (hydroxyzine, mizollastine, loratadine...) souvent associés aux anti-H2 (ranitidine, famotidine), sont depuis longtemps utilisés dans le traitement des mastocytoses et ont un rôle symptomatique pour diminuer le prurit ou certaines manifestations congestives de la maladie. Ils ne modifient pas la prolifération cellulaire.

Aucune étude ne permet à ce jour de privilégier une molécule anti-H1 plus qu'une autre dans le traitement symptomatique des mastocytoses [61]. En revanche, une étude contrôlée réalisée chez des malades avec une urticaire pigmentaire et une maladie systémique montre que l'association anti-H1 et anti-H2 peut améliorer significativement le prurit et les poussées œdémateuses de la même manière que le chromoglycate disodique (étude randomisée sur une série de faible effectif, niveau de preuve C) [67].

Les anti-H2 peuvent également être efficaces sur les signes digestifs de la maladie comme les douleurs abdominales ou les diarrhées.

### **b-Les antidégranulants :**

- Le chromoglycate disodique : Disponible en ampoules buvables, cette molécule stabilisatrice de la membrane agit probablement par inhibition de la dégranulation mastocytaire. Il réduirait le prurit et les poussées d'œdème de l'urticaire pigmentaire. Les résultats des études contrôlées sont cependant discordants. Il est plus efficace que le placebo pour limiter les symptômes gastro-intestinaux comme la diarrhée, les douleurs abdominales, les vomissements et les nausées

(étude en double aveugle contre placebo sur une série de faible effectif, niveau de preuve C). Il serait cependant aussi efficace que l'association anti-H1 et anti-H2 pour certains auteurs [67], mais moins efficace pour d'autres [68] ; Il peut néanmoins, à fortes doses, être utile pour le traitement des manifestations cutanées. La dose recommandée et habituellement bien tolérée est de 60 à 100 mg/jour chez l'enfant.

- le kétotifène : agit par une action anti-H1 et un effet stabilisant des membranes plasmiques. Dans une étude contrôlée contre l'hydroxyzine réalisée chez l'enfant, il ne s'est pas montré supérieur pour la diminution des symptômes congestifs (niveau de preuve C) [69]. Il est, en revanche, plus efficace que le chromoglycate disodique.

#### **c-Les inhibiteurs des leukotriènes (Montélukast) :**

Sont également proposés pour le prurit et les poussées vasomotrices et notamment en cas de cystite interstitielle.

#### **d-L'aspirine:**

Visant à inhiber la synthèse des prostaglandines, est parfois utile après échec des traitements précédents notamment en cas d'hypotensions répétées. Le risque de déclenchement d'une dégranulation mastocytaire (5%) parfois mortelle justifie d'instaurer ce traitement en milieu hospitalier en commençant par des doses minimales.

Une salicylémie supérieure à 15 mg/dl est nécessaire au contrôle des symptômes, l'emploi des fortes posologies étant cependant limité par

l'intolérance gastrique duodénale. L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons peut être proposée dans ce cas, comme lorsqu'il existe une efficacité partielle des anti-H2.

#### **e-L'adrénaline :**

En perfusion (4 µg/mn), mais surtout par injection après éducation des parents (grand enfant) est indiquée en cas de malaise sévère avec hypotension ou choc anaphylactoides.

#### **f-La corticothérapie :**

Générale n'a qu'un effet suspensif; ses risques osseux potentiels sont évidents sur ce terrain. La prednisone est utilisée à la dose initiale de 0,5 mg/kg/jour en cas de malabsorption ou d'ascite, puis ramenée à une posologie d'entretien beaucoup plus modeste.

Les bolus de méthylprednisolone ne seraient pas plus actifs. La corticothérapie à délitement entérale type budésonide (Entocort®) peut être proposée dans les atteintes digestives infiltratives (et améliorerait un syndrome de malabsorption ou une ascite) [60], avec une bonne efficacité, tout en limitant les effets secondaires d'une corticothérapie générale.

#### **g-Les biphosphonates : [70]**

Sont utilisés par voie intraveineuse en cas de fractures ostéoporotiques récentes et douloureuses. L'alendronate per os ou le risédronate monosodique avec supplémentation calcique sont prescrits en cas d'ostéoporose confirmée par densitométrie (Tscore<-2,5 DS).

**Ils préviendraient un événement fracturaire future en augmentant la densité minérale osseuse de façon significative.**

Ailleurs un supplément en vitamine D et calcium suffit en cas d'ostéopénie. Enfin, une carence vitaminique liée à une malabsorption digestive doit être recherchée et traitée.

#### **h-L'épinéphrine :**

Est proposée pour le traitement des épisodes anaphylactiques. Son efficacité peut être diminuée chez des malades sous bêta-bloquants. Les malades atteints de formes sévères ou systémiques doivent être en possession d'une trousse d'urgence pour pouvoir agir le plus rapidement possible en cas de réaction de type anaphylactique, après piqure d'hyménoptère notamment.

#### **i-La nifédipine :**

À la dose de 0,5 mg/Kg trois fois par jour a été jugée efficace sur les flushs et les poussées urticariennes dans un cas isolé [71].

### **5-4-Traitement dermatologique : [65] ; [66]**

Des traitements spécifiquement dermatologiques sont justifiés par les symptômes fonctionnels (prurit, flush) ou cliniques (infiltration, bulles) mais également par les conséquences cosmétiques de la maladie.

Chez l'enfant, en raison de multiples formes cliniques cutanées, les traitements utilisés sont divers, mais ils sont aussi plus courts compte tenu de la régression spontanée de la maladie dans près de 50% des cas.

- les antihistaminiques : type hydroxyzine sont privilégiés le soir en cas de prurit.

- La corticothérapie locale [68] : consiste en l'application sous occlusion de dermocorticoïdes de classe I ou II, sur des zones successives du corps pour éviter une absorption systémique trop importante. Ils permettent de réduire le nombre de lésions d'urticaire pigmentaire dans la plupart des études, avec des durées de rémission de plusieurs mois sans effets secondaires notables. L'atrophie cutanée est réversible en 6 semaines environ.

Dans le mastocytome isolé, l'emploi de dermocorticoïdes forts et sous occlusion donne de bons résultats. Le bénéfice-risque doit être considéré cependant pour éviter un freinage hypothalamo-hypophysaire délétère.

Dans les formes bulleuses, la prévention des infections bactériennes et les soins locaux s'associent à la co-prescription d'antihistaminiques H1 et H2.

Dans certaines formes sévères, des corticoïdes intraveineux et des antihistaminiques ont été efficaces en association.

- Les techniques chirurgicales : sont utilisées dans les formes nodulaires isolées. Le laser à colorant pulsé a été proposé dans des formes télangiectasiques. L'utilisation de méthodes invasives dans les mastocytoses doit être soumise à une préparation stricte, notamment en ce qui concerne l'anesthésie.

### **5-5-Photothérapie (PUVA et UVA1) :**

La PUVAthérapie a un double mode d'action : elle diminue le nombre des mastocytes dans le derme et la synthèse des médiateurs [72].

Elle a été utilisée chez des enfants atteints d'urticaire pigmentaire dans des études ouvertes portant sur des cas isolés ou de courtes séries de faible niveau de preuve.

Dans ces études, la PUVAthérapie permettait de diminuer le prurit et le signe de Darier et de diminuer le nombre de macules pigmentées [61].

Les protocoles de PUVAthérapie utilisés sont identiques à ceux proposés dans les autres indications dermatologiques : prise de 8-MOP à la dose de 0,5 mg/kg deux heures avant l'irradiation. La dose d'UVA initiale est fonction du phototype (entre 0,5 et 1 J/cm<sup>2</sup>). Les malades reçoivent l'irradiation trois fois par semaine. La durée du traitement varie de 2 à 7 mois [73]. L'utilisation d'UVA longs (UVA1) serait plus efficace que la PUVAthérapie classique [61].

Les résultats obtenus sont toutefois très hétérogènes avec un bénéfice observé allant de quelques semaines à plusieurs années [74].

### **5-6-Traitement cytoréducteur:**

En plus de l'éviction des facteurs de dégranulation mastocytaires et du traitement symptomatique, un volet cytoréducteur visant à entraver la prolifération mastocytaire.

### **5-6-1-Inhibiteurs de la tyrosine kinase spécifique de c-kit:**

Les nouvelles thérapeutiques ciblent actuellement la prolifération mastocytaire anormale par un blocage de l'activité tyrosine-kinase. Plusieurs inhibiteurs sont en cours d'étude dans des essais cliniques ou en cours de développement [75].

#### ***$\alpha$ -L'imatinib* mésylate (Glivec®) :**

Est un puissant inhibiteur de tyrosine kinase qui a fait preuve de son efficacité dans la leucémie myéloïde chronique ou les tumeurs gastriques stromales, où des mutations activatrices de c-kit sont à l'origine du processus néoplasique.

Il a également montré son efficacité in vitro sur des lignées mastocytaires anormales sans mutation de c-Kit ou avec certaines mutations (V560G). En revanche, l'imatinib n'a aucune efficacité en cas de mutation D816V. L'imatinib est tout particulièrement efficace dans les mastocytoses avec hyperéosinophilie associées au transcript de fusion FIP1L1-PDGFR $\alpha$  entraînant une activation constitutive de la kinase PDGFR $\alpha$  [76]. Ainsi, la recherche de cette mutation est recommandée chez tous les patients ayant une mastocytose systémique avec hyperéosinophilie [74].

Dans une étude de phase II incluant 14 patients avec une mastocytose systémique, l'imatinib a été donné à la dose de 400 mg/j pendant 3 à 6 mois avec une faible corticothérapie orale les 15 premiers jours (en prévention des anecdotiques cas de chocs cardiogéniques) [45]. Sur les 14 patients, 11 étaient porteurs de la mutation du codon 816 et 1 de la mutation FIPL1-PDGFR $\alpha$ . Chez 10 patients, le taux de tryptase a chuté de 20%.

Une diminution de l'infiltration médullaire et des manifestations systémiques a été notée chez 8/13 patients. De plus, une amélioration des lésions cutanées de 5/9 patients a été observée. Une réponse complète était observée chez le patient porteur du transcrit de fusion PDGFR $\alpha$ .

Le traitement était globalement bien toléré sans doute en raison de la corticothérapie introduite en début de traitement [45]. Néanmoins, les auteurs de l'étude montraient clairement un lien entre les variations du taux sérique de tryptase et l'introduction ou l'arrêt de l'imatinib.

#### ***b-Le masitinib :***

Inhibiteur de c-Kit et de Lyn a été utilisé dans une étude de phase IIa pluricentrique chez 25 malades atteints de mastocytoses avec symptômes invalidants mais ne portant pas la mutation D816V de c-Kit. Le masitinib était utilisé à la dose de 3 ou 6 mg/kg/j pendant 12 semaines. Globalement, 14 des 25 malades ont présenté une réponse objective.

Les principaux effets secondaires étaient un œdème, des crampes et des nausées [77].

#### **5-6-2-Interféron-alpha :**

L'association entre mastocytose et syndrome myéloprolifératif et l'efficacité de l'interféron  $\alpha$  dans la leucémie myéloïde chronique ont donné lieu à de très nombreuses publications, discutant de son intérêt dans le traitement des mastocytoses. Il s'agit cependant toujours d'études de niveau de preuve faible (cas cliniques ou courtes séries). De plus, l'analyse rétrospective de près de 30 cas de la littérature donne des résultats contradictoires [78].

Le mécanisme précis d'action de l'interféron  $\alpha$  n'est pas connu. Il agirait en inhibant la sécrétion spontanée ou induite d'histamine et en régulant de manière négative les cytokines qui contrôlent l'activation mastocytaire.

Les résultats sont également discordants pour les signes cutanés ou osseux. Il peut être utilisé en association à la corticothérapie générale.

### **5-6-3- La 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA, Cladribine®) :**

Différents protocoles de chimiothérapie sont utilisés dans le traitement des mastocytoses systémiques agressives et les résultats obtenus sont divergents.

La cladribine semble être efficace en réduisant la symptomatologie clinique et les paramètres mastocytaires [79].

La 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA, Cladribine®) est un analogue nucléosidique purinique qui a été utilisé avec efficacité chez plusieurs patients n'ayant plus d'autre ressource thérapeutique lors de mastocytoses systémiques [80].

Lortholary et al ont observé une réponse majeure dans 24 cas sur 33 dans un délai de 4 mois avec une efficacité sur 16 mois pour diverses manifestations (signes cutanés, atteinte osseuse, volume tumoral, signes fonctionnels) [81].

L'efficacité porte donc sur les manifestations cutanées, les signes systémiques et la prolifération mastocytaire.

L'indication de la 2-CdA reste limitée aujourd'hui aux formes agressives. Dans une cohorte française de 44 malades atteints de mastocytoses résistantes aux traitements classique, à l'interféron ou aux inhibiteurs de kinases, la cladribine à la dose de 0,15mg/kg sur 5 jours chaque mois montre (4 cycles en moyenne) une réponse objective a été observée chez 29 des 44 malades [82].

Le traitement des leucémies mastocytaires reste décevant malgré l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie.

### **5-7-Indications thérapeutiques : [83] ;[84] ;[85]**

#### **a-Manifestations congestives :**

Elles doivent être systématiquement prévenues, quel que soit l'aspect clinique de la maladie et l'âge du malade, par :

- le respect de l'éviction des aliments ou des médicaments en cause et le renforcement des mesures préventives en cas d'anesthésie ;
- la prescription d'un antihistaminique anti-H1 isolé ou associé à un anti-H2 selon l'importance des signes, voire un antidégranulant.

La survenue d'un choc anaphylactique repose sur l'injection d'épinéphrine en urgence.

#### **b-Mastocytoses cutanées isolées :**

Chez l'enfant, en dehors de la prévention des manifestations congestives, l'abstention peut être proposée dans les urticaires pigmentaires en attendant la disparition des signes et en rassurant les parents.

Dans les formes bulleuses, les mesures de prévention seront particulièrement strictes en raison de la gravité potentielle des manifestations congestives.

Devant un mastocytome solitaire, l'exérèse chirurgicale est proposée en cas de gêne fonctionnelle.

### **c-Mastocytoses viscérales et mastocytoses agressives :**

-Les atteintes osseuses peuvent bénéficier des biphosphonates, éventuellement associés à l'interféron. Le chlorambucil a été proposé dans les formes évolutives sévères.

-Les atteintes digestives justifient la prescription d'une association d'antihistaminiques anti-H1 et anti-H2.

L'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à proton peut également diminuer les sécrétions acides gastriques. La place de l'interféron a est encore mal définie. La corticothérapie générale est à proposer en cas de syndrome de malabsorption ou d'ascite.

-Les atteintes hématologiques de forme maligne sont traitées par chimiothérapie selon des protocoles propres aux leucémies non lymphocytaires.

Dans les leucémies à mastocytes, les résultats sont cependant décevants [86]. L'intérêt de l'interféron dans les hémopathies associées aux mastocytoses reste controversé.

Dans les cytopénies associées à une splénomégalie, l'indication d'une splénectomie peut être posée, en tenant compte de la préparation spécifique à la splénectomie et aux contraintes de l'anesthésie chez un malade atteint de mastocytose. Elle peut entraîner une amélioration de la cytopénie, même si le résultat à long terme est encore mal connu [87].

### **d-Mastocytoses agressives :**

Hormis les traitements symptomatiques, la prise en charge des mastocytoses agressives dépend de la présence ou non d'une hyperéosinophilie.

En cas d'hyperéosinophilie, la recherche de la mutation PDGFRa est indispensable. Si elle est présente, l'imatinib sera proposé en première intention. Si elle est absente, on choisira l'interféron en association avec la prednisone ou avec l'aracytine.

En l'absence d'hyperéosinophilie, c'est la recherche de la mutation Asp816Val qui est indispensable. Dans le cas d'une mutation, l'imatinib ne peut pour le moment être proposé en première intention. Le praticien aura le choix entre l'interféron avec une corticothérapie systémique ou avec l'aracytine, puis la cladribine en 2<sup>ème</sup> ligne. La cladribine peut également être proposé en 1<sup>ère</sup> intention [88] dans certaines formes agressives. La place du masitinib dans les formes non mutée en D816V mérite d'être mieux précisé.

#### **5-8- Perspectives : autres voies thérapeutiques :**

D'autres cibles thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation comme des inhibiteurs de la voie de signalisation de Kit autres que la tyrosine kinase.

Ainsi, la geldanamycine est un antibiotique se liant à la protéine de choc thermique 90 (hsp90) ce qui favorise la dégradation de kinases pro-oncogène dépendantes d'hsp 90.

La voie NF-kB est impliquée dans la progression du cycle cellulaire des mastocytes anormaux. Le bortezomib (Velcade®) est actuellement utilisé dans un essai clinique [75].

La voie mTOR (serine/threonine kinase mammalian Target Of Rapamycin), impliquée dans la croissance et la progression dans le cycle cellulaire des mastocytes est activée également par Kit. Gabillot-Carre et al ont montré un

effet biologique, différent de l'imatinib, avec une efficacité de la rapamycine sur une lignée de mastocytes avec la mutation 816 [89].

Divers anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'interleukine 2 (basiliximab, daclizumab), anti-CD33 (gemtuzumab ozogamicin), anti-CD87 et CD45, ainsi que le denileukin diftitox (Ontak®), une protéine de fusion entre l'IL-2 et la toxine diphtérique, pourraient être des traitements potentiels, nécessitant des études préliminaires [90].

D'autres molécules sont actuellement en cours d'investigation. C'est le cas du dasatinib, in inhibiteur de kinase actifs sur les formes c-Kit mutées y compris en D816V [91]. La midostaurin enfin active sur les formes mutées de c-Kit montre des taux de réponses objectives de l'ordre de 38% dans des études de phase II [92].

## **6-Surveillance :**

Aucun consensus ne peut être proposé pour la surveillance d'une mastocytose.

Elle repose sur un examen clinique annuel avec vérification cutanée de l'involution progressive des lésions ou repérage de nouvelles lésions, voire demande d'examens complémentaires en cas d'aggravation ou d'épisode anaphylactoïde [93].

Un examen paraclinique orienté ne sera réalisé que si nécessaire (le myélogramme n'est indiqué qu'en cas d'anémie, de leucopénie ou de douleurs osseuses).

Le dosage de la méthylhistaminurie conseillé comme élément de suivi de la mastocytose n'est pas entré en routine, de sorte que la surveillance biologique repose sur un contrôle annuel de tryptase uniquement si le dosage initial a été élevé.

## **7-Pronostic et évolution :**

Le pronostic des mastocytoses est difficile à apprécier lors du diagnostic initial, le pronostic vital est rarement mis en jeu. Néanmoins, certains aspects cliniques sont plus souvent associés à une évolution bénigne alors que d'autres peuvent faire craindre une évolution plus agressive.

Chez l'enfant, l'urticaire pigmentaire est en règle de bon pronostic et disparaît à la puberté plus d'une fois sur deux, une étude de 2002 a montré une régression de 10 % sur 106 urticaires pigmentaires en 10 ans minimum de suivi [94]. La possibilité d'une atteinte systémique est envisagée dans 10 % des cas, plus particulièrement lorsque l'urticaire pigmentaire est d'apparition retardée, après l'âge de cinq ans [95], une régression partielle est fréquemment constatée dès la troisième année de suivi.

Les mastocytomes sont également de bon pronostic et disparaissent spontanément en quelques années.

Les mastocytoses cutanées diffuses de l'enfant sont de pronostic plus réservé : l'importance des réactions par libération de médiateurs, la sévérité des poussées bulleuses et des décollements qui s'ensuivent peuvent nécessiter une prise en charge attentive, elle est aussi de bon pronostic si elle s'installe avant cinq ans.

Le pronostic est un peu moins bon en cas de mastocytose bulleuse du nourrisson : la disparition des bulles s'effectue en un à trois ans et dans 90 % des cas à la puberté [96].

De plus, ces formes peuvent s'associer à des localisations systémiques.

Exceptionnellement, elles peuvent également persister à l'âge adulte. En dehors de cette forme et en l'absence de point d'appel clinique, il n'y a pas d'indication à la réalisation d'examens paracliniques systématiques.

Une analyse multifactorielle a été réalisée par Travis et al. [97] dans une étude rétrospective pour identifier les critères initiaux de mauvais pronostic vital: âge, sexe masculin, anémie, néoplasie associée et présence de mastocytes médullaires avec lobulation nucléaire.

La littérature donne peu d'informations sur le devenir à long terme des enfants atteints de mastocytose systémique avec des critères de mauvais pronostic.



La mastocytose de l'enfant est une pathologie rare, très largement bénigne et auto-involutive, et non fréquente en consultation de dermatologie pédiatrique.

La présentation clinique est liée à la localisation de la mastocytose ou à l'effet « à distance » des médiateurs libérés, donnant ainsi la forme cutanée, forme systémique et manifestations réactionnelles.

Il est essentiel de savoir poser cliniquement ce diagnostic, sans qu'il soit besoin de bilan viscéral, et de ne pas s'engager à tort sur la piste d'une maladie allergique. Mais il faut savoir aussi que certaines formes sont trompeuses et que des manifestations d'anaphylaxie ont pu révéler des mastocytoses non diagnostiquées.

Un retour sur l'examen clinique et l'histologie restent les clefs du diagnostic de ces formes trompeuses à risque d'expression allergique plus sévère... en cas d'allergie associée.

Actuellement, le traitement des mastocytoses est essentiellement symptomatique, avec l'éviction des facteurs déclenchant la dégranulation mastocytaire ; le traitement cytoréducteur est réservé aux formes agressives de la mastocytose ; d'autres cibles thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation.



## *Résumés*

## **RESUME**

**Titre :** Les mastocytoses chez l'enfant à propos d'un cas

**Auteur :** Mlle Karima Amjoud

**Mots clés :** Mastocytoses - Enfant - Ethiopathogénie - Formes cliniques – Traitement

Les mastocytoses sont des maladies orphelines, caractérisées par l'accumulation et la prolifération anormales des mastocytes dans la peau réalisant la mastocytose cutanée ; ou dans un ou plusieurs organes réalisant la mastocytose systémique.

Les mastocytoses cutanées sont les plus fréquentes chez l'enfant, leur origine n'est pas connue, des mutations génétiques du proto-gène c-kit codant le récepteur transmembranaire kit, récepteur de stem cell factor, facteur de prolifération et d'activation des mastocytes ; sont retrouvées.

Sur le plan clinique, les mastocytoses réalisent des tableaux dermatologiques polymorphes dont l'urticaire pigmentaire est la plus fréquente ; souvent associées à des manifestations aiguës (poussées lésionnelles et flushes) ou à une atteinte systémique.

Le diagnostic positif repose sur la clinique ( signe de Darier positif), et l'histologie, le reste des examens complémentaires rentre dans le cadre du bilan de retentissement et d'extension de la maladie .

Actuellement, en l'absence de traitement curatif des lésions, la prise en charge consiste principalement en la prévention des poussées lésionnelles et des flushs, et au traitement symptomatique.

Le pronostic des mastocytoses chez l'enfant est généralement favorable, cependant lorsqu'elles persistent, se transforment en une maladie invalidante sévère.

Nous rapportons dans notre travail le cas d'un nourrisson atteint de mastocytose, diagnostiqué et pris en charge au service de Pédiatrie4 à l'hôpital d'enfant de Rabat , avec revue de la littérature d'actualité et de perspectives thérapeutiques.

## **SUMMARY**

**Title :** Mastocytosis in childhood about one case

**Author:** Miss Karima Amjoud

**Key words :** Mastocytosis - child - etiopathogenesis - clinical forms - treatment

Mastocytosis are orphan diseases, characterized by accumulation and proliferation of mast cells in the skin making the cutaneous Mastocytosis; or in one or several bodies carrying out : Systemic Mastocytosis.

Cutaneous Mastocytosis are most common among children, their origin is not known, genetic mutations of the vjiaikumar c - kit encoding receptor transmembrane kit, stem cell factor receptor, factor of proliferation and activation of mast cells; are found.

Clinically, mastocytosis realize polymorphic dermatological arrays including the Urticaria Pigmentosa is the most common; often associated with acute events (Advanced lesion and flushes) or harm system...

The positive diagnosis arises from the clinic (in front of a positive Darier's sign), and with histology which remains the key consideration, the rest of the complementary examinations fall within the balance sheet impact and spread of the disease.

Currently, in the absence of curative treatment of the lesions, the support consists mainly prevention lesion breakouts and the flushes, and symptomatic treatment.

The prognosis of Pediatric Mastocytosis is generally favourable, however when they persist, turn into a severe debilitating disease.

We report in our work the case of an infant of Mastocytosis, diagnosed and supported at the service of pediatrie4 in the pediatric hospital in Rabat, with review of the literature news and therapeutic perspectives.

## ملخص

**العنوان:** داء الخلايا البدينة في مرحلة الطفولة بصدد حالة واحدة

**من طرف:** الأنسة كريمة أمجوض

**الكلمات الرئيسية:** داء الخلايا البدينة - الطفل - أسباب مرضية - أشكال سريرية - علاج

يعتبر داء الخلايا البدينة من الأمراض اليتيمة، تتميز بتراكم وانتشار الخلايا البدينة في الجلد مما يشكل داء الخلايا البدينة الجلدي؛ أو في واحد أو في عدة أعضاء مشكلة داء الخلايا البدينة الجهازية .

داء الخلايا البدينة الجلدي هو الأكثر شيوعاً بين الأطفال، ومصدره ليس معروف ؛ تم العثور على الطفرات الوراثية ومن ج فيجايكومار - التي ترمز لمستقبلات كيت الغشائية ، مستقبلات عامل الخلايا الجذعية ، ومعامل الانتشار، وتنشيط الخلايا البدينة.

سريرياً، أدرك أن داء الخلايا البدينة عند الطفل له صفات جلدية متعددة الأشكال، بما في ذلك "الشرى الصباغي" هو الأكثر شيوعاً؛ غالباً ما ترتبط مع الأحداث الحادة (الآفة المتقدمة والاحمرار) أو أضرار جهازية.

ويستند التشخيص الإيجابي على الفحص السريري (إيجابية درير)، وعلم الأنسجة، بقية الفحوص التكميلية تدخل ضمن دراسة تأثير وانتشار المرض.

حالياً، في غياب المعالجة الشافية للمرض ، الدعم يتكون أساساً من الوقاية من ظهور العلامات العامة ، وعلاج الأعراض.

وتعتبر التوقعات التطورية لهذا الداء عند الطفل جيدة، إلا أنه عند استمراره إلى سن متقدمة، يمكن أن يتحول إلى مرض خطير.

نضيف إلى هذا العمل تقرير حالة رضيع مصاب بداء الخلايا البدينة، حيث تم تشخيص حالته واستشفاه بمصلحة طب الأطفال 4 بمستشفى طب الأطفال بالرباط ، مع عرض لمستجدات و آفاق العلاج لهذا الداء.



- [1] Longley BJ, Jr., Metcalfe DD, Tharp M et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1609-14.
- [2] NETTLESHIP E., TAY W. : « Rare forms of urticaria », *Br. Med. J.*, 1869 ; 2 : 323-4
- [3] SANGSTER A. : « An anomalous mottled rash accompanied by pruritus, factitious urticaria and hyperpigmentation : urticaria pigmentosa ? », *Trans. Clin. Soc.*, 1878 ; 11 : 161-3.
- [4] ELLIS J.M. : « Urticaria pigmentosa : a report of a case with autopsy », *Arch. Pathol.*, 1949 ; 48 : 426-35.
- [5] <http://ecnm.net/homepage/index.php/francais>
- [6] C. Bouillon, *La Peau, une enveloppe de vie*, coll. Découvertes, Gallimard, Paris, 2002
- [7] [www.em-consulte.com/article/1088/histologie-de-la-peau-normale-et-lesions-histopath](http://www.em-consulte.com/article/1088/histologie-de-la-peau-normale-et-lesions-histopath)
- [8] Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001;25:543-51.

- [9] Furitsu T, Tsujimura T, Tono T et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest* 1993;92:1736-44.
- [10] Feger F, Ribadeau Dumas A, Leriche L, Valent P, Arock M. Kit and c-kit mutations in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:110-4.
- [11] Barete S. et coll., *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2003, 130, 4S1
- [12] Pardanani A. et coll., *Blood*, 2003, 102, 9
- [13] Hachiya A. et coll., *J. Invest. Dermatol.*, 2001, 116, 578
- [14] Tomita Y. et coll., *J. Dermatol., Sci.*, 1999 , 6, 146
- [15] Stephane Barete, « mastocytoses » :2006
- [16] FINE J.D. : « Mastocytosis », *Int. J. Dermatol.*, 1980 ; 19 : 117-23.
- [17] Hartmann k, Henz BM . Mastocytosis ; Recent advances in defining the disease. *Br ; J Dermatol* 2001 ; 144 682-95
- [18] C. Bodemer, O. Hermine, F. Palmérini et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 V and other activating c-kit mutations *J Invest Dermatol*, 130 (2010), pp. 804–815

- [19] Georgin-Lavialle S, Barete S, Suarez F, Lepelletier Y, Bodemer C, Dubreuil P, et al. Actualités sur la compréhension et le traitement des mastocytoses systémiques. *Rev Med Interne*.
- [20] D. Ben-Amitai, A. Metzker, H.A. Cohen Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients *Isr. Med. Assoc. J.*, 7 (2005), pp. 320–322
- [21] A. Chang, R.C. Tung, T. Schlesinger et al. Familial cutaneous mastocytosis *Ped Dermatol*, 18 (2001), pp. 271–276
- [22] A. Depras, L. Misery, F. Cambazard Mastocytose de disposition symétrique chez 2 jumelles *Ann. Dermatol. Venereol.*, 129 (2002), pp. 66–67
- [23] R. Husak, U. Blume-Peytavi, C. Pfrommer et al. Nodular and bullous cutaneous mastocytosis of the xanthelasmoid type: case report *Br. J. Dermatol.*, 144 (2001), pp. 355–358
- [24] X. Tang, M. Boxer, A. Drummond et al. A germline mutation in KIT in familial diffuse cutaneous mastocytosis *J. Med. Genet.*, 41 (2004), p. e88
- [25] M.A. Middelkamp Hup, R. Heide, B. Tank et al. Comparison of mastocytosis with onset in children and in adults *Eur Acad Dermatol Venereol*, 16 (2002), pp. 115–120
- [26] Yen A. et coll., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 34, 375
- [27] Gebauer K, A ? et coll. ., *Arch. Dermatol.* 1992, 128, 107

- [28] K. Gleauner, M. Youth, A.P. Mastocytosis in childhood *Pediatr Dermatol*, (2001), pp. 285–36
- [29] R. Heide, B. Tank, A.P. Oranje Mastocytosis in childhood *Pediatr Dermatol*, 5 (2002), pp. 375–381
- [30] M. Arock Mastocytoses : classification, diagnostic biologique et traitement *Ann Biol Clin*, 62 (2004), pp. 657–669
- [31] I. Silva, S. Carvalho, P.L. Pinto et al. Mastocytosis: a rare case of anaphylaxis in paediatric age and literature review *Allergol Immunopathol*, 36 (2008), pp. 154–163
- [32] U. Amon, K. Hartmann, H.P. Horny et al. Mastocytosis—an update *J Dtsch Dermatol Ges*, 8 (2010), pp. 695–711
- [33] M.C. Carter, D.D. Metcalfe Paediatric mastocytosis *Arch Dis Child*, 86 (2002), pp. 315–319
- [34] M. Murphy, D. Walsh, B. Drumm et al. Bullous mastocytosis: a fatal outcome *Pediatr Dermatol*, 16 (1999), pp. 452–455
- [35] H. Sokol, S. Georgin-Lavialle, C. Grandpeix-Guyodo et al. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis *Inflamm Bowel Dis*, 16 (2010), pp. 1247–1253
- [36] Husak R. et coll., *Br. J. Dermatol.*, 2002, 144, 355
- [37] Has C. et coll., *Pediatr. Dermatol.*, 2002, 19, 220
- [38] J H Saurat, P Laugier, J M Lachapelle, Masson, *Dermatol et IST* 2004

- [39] Valent P. et coll., Leuk. Res., 2001, 25, 603
- [40] Cherner J.A., Jensen R.T., Dubois A., O'Dorisio T.M., Gardner J.D., Metcalfe D.D. Gastrointestinal dysfunction in systemic mastocytosis. Gastroenterology 1988 ; 95 : 657-667
- [41] Jensen R.T., Hematol. Oncol. Clin. North Am., 2000, 14, 579
- [42] Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. Medicine (Baltimore) 1988;67:345-68.
- [43] Fraitag S. Mastocytoses. In: Wechsler J, ed. Pathologie cutanée non tumorale. Paris: Elsevier; 2005:407-16
- [44] VALENT P, HORNY HP, ESCRIBANO L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis : a consensus proposal. Leuk Res, 2001, 25 : 603-625.
- [45] DROOGENDIJK HJ, KLUIN-NELEMANS HJ, VAN DOORMAAL JJ et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis : a phase II trial. Cancer, 2006, 107 : 345-351.
- [46] Fain O, Stirnemann J, Eclache V, et al. Les mastocytoses systemiques. Presse Med 2005 ; 34 : 681-7.
- [47] Arock M. Mastocytose. Classification, diagnostic biologique et traitement. Ann biol clin 2004 ; 62 : 657-69.
- [48] Schwartz L. B., leuk. Res., 2001, 25, 553

- [49] Pardanani A. et coll., Lancet, 2003, 362, 535
- [50] Ma Y. et coll., Blood, 2002, 99, 1741
- [51] Akin C. et coll., Exp. Hemat., 2003 ; 31, 686
- [52] MESTRE-DEHARO C., SAYAG J. : « Urticaire et angio-œdème des mastocytoses », Allerg. Immunol. (Paris), 1993 ; 25 : 344-5
- [53] MULLER U., HELBLING A. : « Mastocytosis and atopy : a study of 33 patients with urticaria pigmentosa », Allergy, 1990 ; 45 : 597-603.
- [54] KIM D.C., HORAN R. : « Anaphylaxis to insect sting associated with urticaria pigmentosa », Allergy Asthma Proc., 2003 ; 24 : 175-3.
- [55] BANDMANN H.J., KAESS H., LANGER H.D. : « Mastocytosis simulating a food allergy », Hautarzt, 1983 ; 34 : 217-20.
- [56] VIDAL C., DEL RIO E., SUAREZ PENARANDA J., ARMISEN M.: « Telangiectasia macularis eruptive perstans presented as a pseudoallergic food reaction », J. Investig. Allergol. Clin. Immunol., 2000 ; 10 : 248-50.
- [57] BIEDERMANN T., RUEFF F., SANDER C.A., PRZYBILLA B. : « Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels », Br. J. Dermatol., 1999 ; 141 : 1110-2.

- [58] KRAEMER J.P., HUTT N., DE BLAY F., PAULI G. : « Réactions anaphylactiques graves aux hyménoptères et mastocytose cutanée : intérêt et difficulté de l'immunothérapie spécifique », *Rev. Fr. Allerg. Immunol. Clin.*, 2004 ; 44 : 414-6.
- [59] Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:345-68.
- [60] Metcalfe DD. The treatment of mastocytosis: an overview. *J Invest Dermatol* 1991;98:55S-57S; discussion 56S-59S.
- [61] KATSAMBAS AD, KARPOUZIS AJ, KOUMANTAKI-MATHIOUDAKI E, JORIZZO JL. Mastocytosis with skin manifestations : current status. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1999, 13 : 155-165.
- [62] COOK J., STITH M., SAHN E.E. : «Bullous mastocytosis in an infant associated with the use of a non-prescription cough suppressant », *Pediatr. Dermatol.*, 1996 ; 13 : 410-4.
- [63] NELSON L.P., SAVELLI CASTILLO I. : « Dental management of a pediatric patient with mastocytosis : case report », *Pediatr. Dermatol.*, 2002 ; 24 : 343-6.
- [64] JAMES P.D., KRAFCHNIK B.R., JOHNSTON A.E. : « Cutaneous mastocytosis in children : anaesthetic considerations », *Can. J. Anaesth.*, 1987 ; 34 : 522-4.

- [65] Georgin-Lavialle S, Barete S, Suarez F, et al. Actualités sur la compréhension et le traitement des mastocytoses systémiques Rev Med Interne. 2008 Apr 9.
- [66] Metcalfe DD. The treatment of mastocytosis: an overview. J Invest Dermatol 1992;96:55S-56S; discussion 56S-60S.
- [67] FRIERI M, ALLING DW, METCALFE DD. Comparison of the therapeutic efficacy of cromolyn sodium with that of combined chlorpheniramine and cimetidine in systemic mastocytosis : results of a double-blind clinical trial. Am J Med, 1985, 78 : 9-14.
- [68] GUZZO C, LAVKER R, JACKSON ROBERTS II L et al. Urticaria pigmentosa, systemic evaluation and successful treatment with topical steroids. Arch Dermatol, 1991, 127 : 191-160.
- [69] KETTELHUT BV, BERKEBILE C, BRADLEY D, METCALFE DD. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of ketotifen versus hydroxyzine in the treatment of pediatric mastocytosis. J Allergy Clin Immunol, 1989, 83 : 866-870.
- [70] MARSHALL A, KAVANAGH RT, CRISP AJ. The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis. Br J Rheumatol, 1997, 36 : 393-396
- [71] FAIRLEY JA, PENTLAND AP, VOORHEES JJ. Urticaria pigmentosa responsive to nifedipine. J Am Acad Dermatol, 1984, 11 : 740-743

- [72] Guhl S. et coll., J. Inv. Dermatol., 2003, 121, 837
- [73] Gobello T. et coll., J. Am. Acad. Dermatol., 2003, 49, 679
- [74] Stege H. et coll., Lancet, 1996, 347, 64
- [75] QUINTAS-CARDAMA A, ARIBI A, CORTES J et al. Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. Cancer, 2006, 107 : 1429-1439.
- [76] METCALFE DD. Clinical advances in mastocytosis. Conclusions. J Invest Dermatol, 1991, 96 : 64S-65S.
- [77] PAUL C, SANS B, SUAREZ F et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap : a phase 2a study. Am J Hematol, 2010, 85 : 921-925.
- [78] SIMON J, LORTHOLARY O, CAILLAT-VIGNERON N et al. Place de l'interféron alpha dans le traitement de la mastocytose systemique. Expérience d'un essai prospectif français et revue de la littérature. Pathol Biol (Paris), 2004, 52 : 294-299.
- [79] Kluin-Nelemans H.C. et coll., Blood, 2003, 102, 4270
- [80] MARRACHE F, MEMAIN N, BONTE I et al. Traitement des mastocytoses systémiques. Rev Med Interne, 2003, 24: 594-601.
- [81] LORTHOLARY O, VARGAFTIG J, FEGER F, et al. Efficacy and safety of cladribine in adult systemic mastocytosis. A french multicenter study of 33 patients. Blood, 2004, 104 : 190a.

- [82] HERMINE O, HIRSH I, DAMAJ G et al. Long term efficacy and safety of cladribine in adult systemic mastocytosis. A french multicenter study of 44 patients. In American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts Blood. Orlando FL. December 4-7 2010, 116 : 1982.
- [83] KATSAMBAS AD, KARPOUZIS AJ, KOUMANTAKI-MATHIOUDAKI E, JORIZZO JL. Mastocytosis with skin manifestations Acad Dermatol Venereol, 1999, 14 : 155-167.
- [84] METCALFE DD. The treatment of mastocytosis : an overview. J Invest Dermatol, 1991, 96 : 55S-59S.
- [85] PARDANANI A. Systemic mastocytosis in adults : 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol, 2011, 86 : 363-371.
- [86] PAUL C, SANS B, SUAREZ F et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap : a phase 2a study. Am J Hematol, 2010, 85 : 921-925.
- [87] TRAVIS WD, LI CY, BERGSTRALH EJ et al. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. Medicine, 1988, 67: 345-368.
- [88] TEFFERI A, PARDANANI A. Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. Curr Opin Hematol, 2004, 11: 58-64.

- [89] GABILLOT-CARRE M, LEPELLETIER Y, HUMBERT M et al. Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. *Blood*, 2006, 108 : 1065-1072.
- [90] QUINTAS-CARDAMA A, ARIBI A, CORTES J et al. Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer*, 2006, 107 : 1429-1439.
- [91] VERSTOVSEK S, TEFFERI A, CORTES J et al. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome negative acute and chronic myeloid disease, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 : 3906-3915
- [92] GOTLIB J, DE ANGELO DJ, GEORGE TI et al. KIT inhibitor midostaurin exhibits a high rate of clinically meaningful and durable responses in advanced systemic mastocytosis. Report of a fully accrued phase II trial. *Blood (American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts)*, 2010, 116 : 316.
- [93] Guillot B. et Kluger N. : *Thérapeutique dermatologique* 2012
- [94] Brockow K. Urticaria pigmentosa *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004 ; 24 : 287-316 (vii).
- [95] KAPLAN R.M. : « The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases », *Arch. Dermatol.*, 1999 ; 87 : 146-57.

- [96] ORKIN M., GOOD R.A., CLAWSON C.C., FISHER I., WINDHORST D.B. : « Bullous mastocytosis », Arch. Dermatol., 1970; 101 : 547-64
- [97] Travis W.D., Li C.Y., Yam L.T., Bergstralh E.J., Swee R.G. Significance of systemic mast cell disease with associated hematologic disorders Cancer 1988 ; 62 : 965-972
- [98] [http://www.snv.jussieu.fr/vie/documents/c\\_embryo/vesicules/vesicules\\_embryon.htm](http://www.snv.jussieu.fr/vie/documents/c_embryo/vesicules/vesicules_embryon.htm)
- [99] <http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/etre-humain/organes-des-sens/toucher/peau.php>
- [100] [http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/article.php3?id\\_article=944](http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/article.php3?id_article=944)
- [101] <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-epithelial--cours-n-2->
- [102] <http://lewebpedagogique.com/arnaud/files/2009/06/sans-titre131.jpg>
- [103] [http://lhec.teso.net/enseignements/p1/polyp1/peau/index\\_peau.html](http://lhec.teso.net/enseignements/p1/polyp1/peau/index_peau.html)
- [104] [http://www.jle.com/en/revues/bio\\_rech/abc/e-docs/00/04/06/F6/texte\\_alt\\_jleabc00052\\_gr1.jpg](http://www.jle.com/en/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/04/06/F6/texte_alt_jleabc00052_gr1.jpg)
- [105] [http://www.jle.com/en/revues/bio\\_rech/abc/e-docs/00/04/06/F6/texte\\_alt\\_jleabc00052\\_gr2.jpg](http://www.jle.com/en/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/04/06/F6/texte_alt_jleabc00052_gr2.jpg)
- [106] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866308001112>

- [107] [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4d/Degranulation\\_mastocyte.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4d/Degranulation_mastocyte.png)
- [108] Buisseret, P., 1982, L'allergie, Pour la Science, modifié
- [109] <http://media.notrefamille.com/images/cms/sante/225x150/91849.jpg>
- [110] [http://www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?Terme=Mastocytose+Cutan%C3%A9&lang=4](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?Terme=Mastocytose+Cutan%C3%A9&lang=4)
- [111] <http://www.disease-picture.com/wp-content/uploads/2008/4/14/telangiectasia-macularis-eruptiva-perstanslb.jpg>
- [112] [http://www.amfa-france.org/dermatologie\\_janvier2010\\_myeick/target6.html](http://www.amfa-france.org/dermatologie_janvier2010_myeick/target6.html)
- [113] <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0929693X12002126-gr1.jpg>
- [114] <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0929693X12002126-gr2.jpg>
- [115] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X12002126>
- [116] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X12002137>

- [117] Annales de Biologie Clinique. Volume 62, Numéro 6, 657-69, Novembre-Décembre 2004, revue générale
- [118] <http://www.ronaldschulte.nl/mestcellen,-cel-van-het-bindweefsel.html>
- [119] <http://ts1.explicit.bing.net/th?id=H.4590251566893756&pid=15.1>

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشريفي.

والله على ما أقول شهيد .

## داء الخلايا البدنية في مرحلة الطفولة بصدد حالة واحدة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: كريمة أمجوز**

المزودة في: 07 يناير 1987 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: داء الخلايا البدنية - الطفل - أسباب مرضية - أشكال سريرية - علاج

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: فاطمة منصوري

أستاذة في التشريح الدقيق

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة