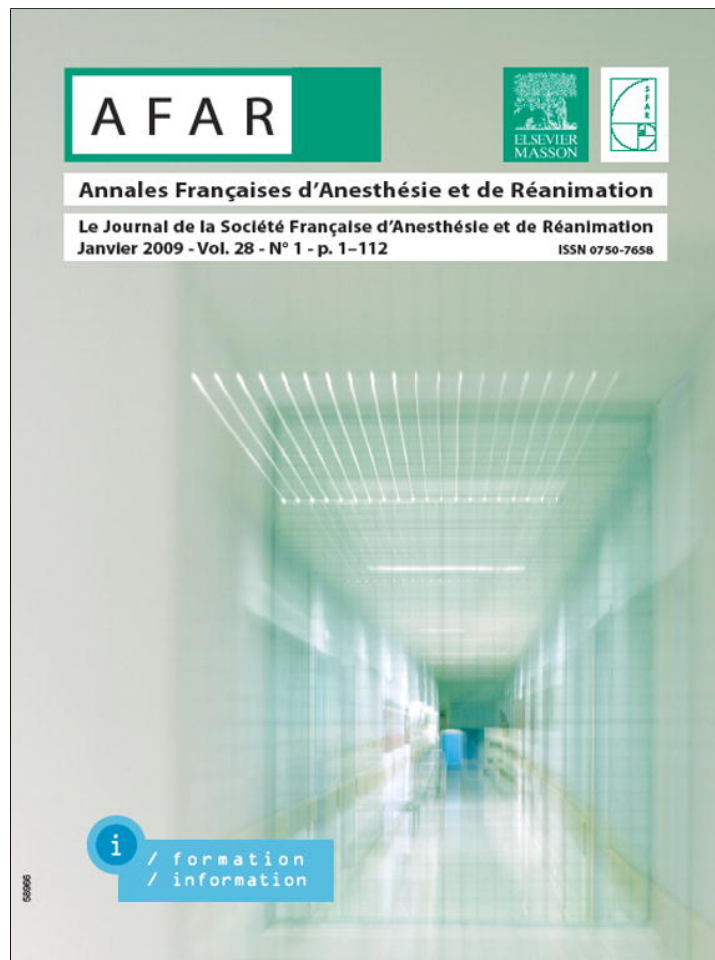


Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.


Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 61–73

**annales  
françaises**  
 D' **ANESTHÉSIE**  
 ET DE **RÉANIMATION**

Revue générale

## Mastocytoses et anesthésie

## Mastocytosis and anaesthesia

P. Dewachter<sup>a,\*</sup>, C. Mouton-Faivre<sup>b</sup>, J.-B. Cazalà<sup>a,e</sup>, P. Carli<sup>a</sup>,  
 O. Lortholary<sup>c,e</sup>, O. Hermine<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Samu de Paris, hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, université Paris-Descartes, 149, rue de Sèvres, 75443 Paris, France

<sup>b</sup> Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU hôpital central, 54035 Nancy cedex, France

<sup>c</sup> Service de maladies infectieuses et tropicales, centre d'infectiologie Necker-Pasteur, hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, université Paris-Descartes, Paris, France

<sup>d</sup> CNRS UMR 8147, service d'hématologie clinique, hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, université Paris-Descartes, 149, rue de Sèvres, 75443 Paris, France

<sup>e</sup> Centre national de références des mastocytoses, 75443 Paris, France

Reçu le 19 mai 2008 ; accepté le 26 septembre 2008

Disponible sur Internet le 18 décembre 2008

### Résumé

Les mastocytoses sont caractérisées par l'accumulation anormale de mastocytes. Leur incidence est de 1/150 000 patients. Les mastocytoses cutanées constituent des affections bénignes préférentiellement observées chez l'enfant alors que les mastocytoses systémiques définies par l'atteinte d'un ou plusieurs viscères ou tissus concernent surtout l'adulte. Elles sont le plus souvent liées à une mutation du récepteur à tyrosine kinase c-kit qui induit un excès de migration des mastocytes suivi de leur activation, leur dégranulation est responsable des manifestations cliniques. Cette entité nosologique ne fait pas partie des maladies allergiques. Leur prise en charge périopératoire relève d'une démarche multidisciplinaire. Plusieurs facteurs déclenchant la dégranulation mastocytaire ont été individualisés au cours de la période périopératoire et sont d'ordre psychologique, pharmacologique (médicaments histaminolibérateurs), traumatique, mécanique, thermique. L'éradication de ces facteurs doit être réalisée dans la mesure du possible et doit s'adapter à chaque patient. L'intérêt de la prémédication médicamenteuse n'a pas été prouvé. Le dosage plasmatique de la tryptase fait partie du bilan biologique préopératoire. La gravité des signes cliniques est conditionnée par les modifications de l'homéostasie cardiovasculaire (hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire, voire arrêt cardiaque). Les signes cardiovasculaires ne sont pas corrélés au caractère systémique versus cutané de la maladie. Le traitement des manifestations cardiovasculaires graves est fondé sur l'adrénaline associée au remplissage vasculaire. Cette mise au point a pour but de proposer les différentes modalités de prise en charge périopératoire des patients atteints de mastocytose.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Mastocytosis are characterized by an accumulation of abnormal mast cells in various tissues. Their incidence is estimated at 1/150,000 patients. Pure cutaneous mastocytosis which are mainly observed during childhood may resolve spontaneously during adolescence, whereas systemic mastocytosis involving one or more organs or tissues are more observed in adults. The initial event leading to mastocytosis is believed to be related to activating mutations in c-kit receptor, thus resulting in increased proliferation of mast cells precursors, migration in various tissues and degranulation leading to clinical signs. This nosologic entity does not belong to allergic diseases. Their perioperative management involves a multidisciplinary approach. The degranulation of mast cells with subsequent clinical symptoms can be triggered by psychological, chemical, traumatic, physical (rubbing, extreme temperatures. . .) agents. Avoiding these triggers should be realized whenever possible according to each patient. The premedication has not proven its efficiency. Tryptase measurement is part of the preoperative biological assessment. The clinical signs

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [pascale.dewachter@nck.aphp.fr](mailto:pascale.dewachter@nck.aphp.fr), [pascale.dewachter@yahoo.fr](mailto:pascale.dewachter@yahoo.fr) (P. Dewachter).

severity is related to the cardiovascular homeostasis disturbances (arterial hypotension, cardiovascular collapse, cardiac arrest). The cardiovascular symptoms do not correlate to the cutaneous versus systemic description of the disease. The drug of choice for the treatment of the severe cardiovascular signs is epinephrine associated to vascular loading. The aim of this literature review is to suggest the different modalities of perioperative care of patients with mastocytosis.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Anesthésie ; Mastocytose ; Prémédication ; Tryptase

*Keywords* : Anaesthesia; Mastocytosis; Premedication; Tryptase

## 1. Préambule

### 1.1. Définitions, physiopathologie, signes cliniques

Les mastocytoses constituent un groupe hétérogène d'affections caractérisées par l'accumulation anormale de mastocytes dans différents tissus. Elles sont rares et qualifiées de maladie orpheline (incidence annuelle de 1/150 000 patients), d'apparition le plus souvent sporadique mais parfois familiale et surtout très hétérogènes quant à leur expression clinique, leurs modalités évolutives et leur pronostic [1]. 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 [1].

Leur physiopathologie commence à être mieux connue mais les traitements sont encore peu spécifiques. Dans la plupart des cas, elles sont liées à une mutation du récepteur à tyrosine kinase c-kit avec, pour conséquence, son activation constitutive [2]. Celles-ci diffèrent selon l'âge d'apparition de la maladie [3]. L'activation constitutive de ce récepteur va non seulement induire un excès de prolifération et de différenciation des précurseurs mastocytaires, mais également leur accumulation tissulaire. Au niveau des mastocytes matures, le récepteur à tyrosine kinase c-kit constitutivement actif induit un excès d'activation des mastocytes responsable des manifestations cliniques liées à leur dégranulation. Des stimuli d'ordre mécanique, infectieux, psychologique, pharmacologique... peuvent activer les mastocytes et, par conséquent, leur dégranulation.

La peau est l'organe le plus souvent atteint et parfois le seul dans les mastocytoses cutanées qui constituent des affections bénignes observées préférentiellement chez l'enfant et qui sont souvent spontanément résolutive à l'adolescence [1].

Les mastocytoses systémiques sont définies par l'atteinte d'un ou plusieurs viscères ou tissus, en général la moelle osseuse, avec ou sans atteinte cutanée. Elles représentent 10 à 30 % des mastocytoses, surviennent généralement chez l'adulte (âge moyen lors du diagnostic : 60 ans) sans prédilection de sexe et s'associent parfois à une autre hémopathie myéloïde [4].

Elles sont considérées comme agressives quand les organes atteints présentent une insuffisance de fonctionnement (insuffisance médullaire dans les atteintes de la moelle hématopoïétique, insuffisance hépatique, malabsorption si atteinte digestive, voire lyse osseuse avec fractures...) [5]. En dehors de ces atteintes agressives liées à l'accumulation de mastocytes, les formes indolentes sont associées à un handicap parfois important secondaire aux symptômes imputables à la libération

des médiateurs mastocytaires [6]. Ces symptômes peuvent être d'ordre neuropsychiatrique (dépression, asthénie, irritabilité, troubles de la concentration...), cutanés (flushs, recrudescence des lésions cutanées à type d'urticaire pigmentaire...), digestif (diarrhées, douleurs abdominales), musculaires (douleurs, faiblesse musculaire...), cardiovasculaires (tachycardie, hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire, voire arrêt cardiaque) [5]. Néanmoins, les manifestations cliniques graves ne sont pas nécessairement corrélées à la masse mastocytaire [1]. Ainsi, des formes cutanées pures peuvent s'accompagner de syncopes parfois graves et récidivantes, potentiellement mortelles [7].

### 1.2. Les mastocytoses ne font pas partie des maladies allergiques

Les manifestations cliniques des mastocytoses sont souvent confondues avec une anaphylaxie IgE-dépendante en raison de leur similitude d'expression clinique [8]. Or, si les mastocytoses correspondent à une accumulation anormale de mastocytes dans au moins un organe, cette entité nosologique ne fait pas partie des maladies allergiques. L'excès de dégranulation mastocytaire est indépendant des récepteurs de type IgE et peut survenir spontanément ou après différents stimuli comme cités plus haut. L'instabilité mastocytaire est liée à la mutation du récepteur c-kit qui diminue le seuil d'activation du mastocyte.

### 1.3. La prise en charge doit être multidisciplinaire

La prise en charge d'un patient atteint de mastocytose requiert une compétence multidisciplinaire associant dermatologue, hématologue, interniste, et anesthésiste-réanimateur et/ou radiologue et/ou chirurgien/obstétricien lorsqu'un acte radiologique/interventionnel ou chirurgical/obstétrical est programmé. Si cette maladie orpheline n'est en général peu, voire pas, connue des médecins anesthésistes-réanimateurs, elle implique néanmoins une prise en charge périopératoire adaptée afin d'éviter les conséquences délétères de la libération des médiateurs mastocytaires.

Les traitements de la mastocytose ont été publiés récemment [1,7]. En résumé, ils visent à diminuer les symptômes liés à la libération des médiateurs et à l'infiltration mastocytaire. Les traitements comme les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type H<sub>1</sub> (anti-H<sub>1</sub>) permettent de diminuer le prurit ; les anti-H<sub>2</sub>, les inhibiteurs de la pompe à protons et le cromoglycate de sodium les manifestations digestives. Certains symptômes respiratoires, voire digestifs peuvent, également

être améliorés par les inhibiteurs des leucotriènes. La corticothérapie améliore certaines manifestations aiguës, notamment les douleurs abdominales liées à un œdème des séreuses. Les biphosphonates sont efficaces pour diminuer l'ostéoporose. L'interféron est parfois efficace pour réduire la masse mastocytaire, mais il est souvent mal toléré d'un point de vue psychiatrique, en particulier dans cette population de patients. La cladribine a une efficacité dans plus de la moitié des cas sur la diminution de l'infiltration mastocytaire et sur les manifestations associées à leur dégranulation. Son effet est cependant, dans la plupart des cas, transitoire et des cures répétées doivent être renouvelées avec des risques de complications liées à l'immunosuppression. Des traitements encore expérimentaux sont en cours d'évaluation dans le cadre de phases II et III, notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase afin de bloquer le récepteurs c-kit et ses mutants (imatinib, masitinib, dasatinib, PKC412, etc.), rapamycine, thalidomide. Ces molécules feront certainement partie, à l'avenir, des moyens thérapeutiques de la mastocytose, mais leur place reste à définir.

#### 1.4. Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a concerné les publications parues depuis les 20 dernières années. La recherche avec les mots clés suivants (en format MeSH) *Mastocytosis* et *Anesthesia* et *Anesthesia, Local* et *Anesthesia, Obstetrical* et *Regional Anesthesia* en langue française et anglaise a permis d'extraire 17 références de la base de données Medline<sup>®</sup>. Des références complémentaires ont été ajoutées provenant de la bibliographie des articles sélectionnés ou de celle des auteurs.

La recherche bibliographique a permis de trouver quelques cas cliniques ou des études rétrospectives de patients atteints de mastocytose cutanée ou systémique qui avaient subi un acte chirurgical ou obstétrical. Aucune étude prospective randomisée n'a été publiée. Par ailleurs, la prise en charge périopératoire des mastocytoses n'a fait l'objet d'aucun consensus émanant d'une société savante d'anesthésie.

Cette mise au point a pour but de proposer les différentes modalités de prise en charge périopératoire des patients atteints de mastocytose en se fondant essentiellement sur l'analyse des cas cliniques publiés et de l'expérience du centre de références des mastocytoses en l'absence de données scientifiques disponibles. En outre, l'expression clinique de la maladie ainsi que les facteurs déclenchants étant variables d'un individu à l'autre, une conduite à tenir unique et un schéma thérapeutique rigide ne peuvent et ne doivent être proposés à tous les patients mais adaptés à chaque patient. Cette remarque implique que, dans certains cas et notamment pour ce qui concerne la prescription de certains médicaments (morphine, anti-inflammatoire non stéroïdien [AINS], etc.), la prescription ou non du médicament relève d'une appréciation de la balance bénéfices/risques et ce, au cas par cas. En l'absence de données scientifiques, cette attitude permet de ne pas contre-indiquer arbitrairement un médicament qui pourrait être essentiel à l'optimisation de la prise en charge périopératoire du patient.

## 2. Patients à risque et facteurs déclenchants

### 2.1. Patients à risque

Le risque anesthésique et/ou périopératoire des patients atteints d'une mastocytose ne peut s'appuyer uniquement sur la distinction nosologique entre mastocytose cutanée et mastocytose systémique. Bien que la distinction cutanée versus systémique ne soit pas toujours évidente, les patients atteints de mastocytose cutanée ne présenteraient pas un risque peranesthésique majeur, les signes cliniques graves menaçant le pronostic vital ayant été plutôt décrits chez les patients atteints de mastocytose systémique [9]. Néanmoins, des patients présentant une mastocytose apparemment cutanée pure ont présenté des manifestations cliniques graves [10–13].

La gravité des signes cliniques est en général conditionnée par une perturbation de l'homéostasie cardiovasculaire. Le risque de dégranulation mastocytaire ne semble pas corrélé à la masse mastocytaire, à la concentration plasmatique de tryptase, au caractère systémique versus cutané, voire à l'agressivité de la maladie [1,14].

### 2.2. Facteurs déclenchants

Plusieurs facteurs déclenchant une dégranulation mastocytaire ont été individualisés au cours de la période périopératoire et sont d'ordre :

- psychologiques à l'occasion du stress induit par l'intervention chirurgicale elle-même ;
- pharmacologiques lors de l'administration de médicaments histaminolibérateurs ;
- traumatiques comme une effraction cutanée ou la pose d'un garrot chirurgical ;
- mécaniques lors d'une friction cutanée ou encore lors du contact avec le masque d'anesthésie ;
- physiques à l'occasion d'une variation thermique brutale qu'il s'agisse d'une hypothermie ou d'une hyperthermie [11,13,15–17].

L'éradication de ces facteurs doit être réalisée dans la mesure du possible. En effet, cette liste non exhaustive ne peut s'appliquer de façon stricte à chaque patient et pour tous les patients en raison de la variabilité des facteurs déclenchant d'un individu à l'autre [16].

## 3. Consultation d'anesthésie

### 3.1. Identifier les signes cliniques et leurs facteurs déclenchants

La consultation d'anesthésie permet de recueillir les signes cliniques présentés par le patient dans la vie courante ainsi que leurs facteurs déclenchants et/ou ceux survenus lors d'une précédente intervention. Le caractère cutané pur ou systémique de la mastocytose impose les mêmes règles au cours de la période périopératoire.

Les signes cliniques récurrents présentés, dans la vie courante, par les patients atteints de mastocytose cutanée ou systémique et ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale étaient précisés dans la majeure partie des publications et sont détaillés ci-dessous. Ces signes cliniques spécifiques peuvent être isolés ou associés :

- lorsqu'une mastocytose cutanée est diagnostiquée, des signes cutanés – comme une urticaire pigmentaire, qui est la forme clinique cutanée la plus fréquente des mastocytoses [18], exacerbée par les variations de température ou le grattage [19] ou des symptômes aspécifiques – cardiologiques (palpitations), digestifs associant douleurs abdominales et épisodes diarrhéiques ou neurologiques (vertiges, confusion mentale) [20] sont rapportés ;
- lorsqu'une mastocytose systémique est diagnostiquée, la séméiologie est plus riche et la symptomatologie clinique décrite peut être regroupée en signes :
  - généraux, comme une fièvre [15],
  - fonctionnels :
    - prurit sévère [21,22],
    - sensation de malaise [15],
    - syndrome douloureux abdominal [11,13,21,23],
  - objectifs avec des signes cutanés comme un flush qui correspond à un érythème subit non prurigineux associé à une sensation de chaleur ou bien à une urticaire intermittente [13,15,21,23–26], des signes cardiovasculaires : palpitations [13], malaise syncopal [24,26], des signes respiratoires : wheezing [21], des signes digestifs : diarrhée, reflux gastro-œsophagien, ulcère digestif, varices œsophagiennes, hémorragie digestive [13,21–23], des signes neurologiques : céphalées [13,15,23,25] ou encore des fractures à répétition [21].

Certains signes fonctionnels ou objectifs, tels que prurit, flush cutané, urticaire, sensation de vertiges, céphalées, épisode syncopal, surviennent pendant ou au décours des repas [24,26], d'une prise d'alcool [13], d'une exposition à la chaleur [25] comme un bain chaud [13].

Le recueil de ces signes cliniques et leurs circonstances d'apparition (prise médicamenteuse, variations thermiques, etc.) permettent d'identifier les facteurs déclenchant spécifiques à chaque patient.

### 3.2. Quel(s) bilan(s) demander à l'issue de la consultation d'anesthésie ?

#### 3.2.1. Bilan biologique

Le bilan biologique préopératoire de la mastocytose (formes systémiques et agressives) doit infirmer une insuffisance médullaire, une insuffisance hépatique, voire une perturbation du bilan d'hémostase.

Le dosage plasmatique des médiateurs mastocytaires, comme celui de la tryptase, devrait faire partie du bilan biologique d'une mastocytose. Ce dosage permet d'avoir une valeur de référence de la tryptase basale.

**3.2.1.1. Tryptase.** La tryptase est présente dans les granules des mastocytes, en quantité dépendante de leur localisation alors qu'elle est considérée comme absente des basophiles [27]. Les précurseurs de la tryptase (pro- $\alpha$  et pro- $\beta$ ) sont sécrétés et présents dans le sérum de sujets normaux [28].

Lors d'une dégranulation mastocytaire, la tryptase libérée est la tryptase- $\beta$  alors que la tryptase- $\alpha$  reflèterait plutôt la « masse » mastocytaire. La tryptase est, par conséquent, un marqueur spécifique de l'activation mastocytaire [27,28] mais pas des mastocytoses.

Le dosage actuel utilisé (Tryptase UniCAP, Phadia, Uppsala Suède) mesure la tryptase totale (tryptase- $\beta$  et précurseurs pro- $\alpha$  et pro- $\beta$  tryptase). La concentration plasmatique des protryptases permet le diagnostic et le suivi des mastocytoses systémiques [28–30].

**3.2.1.2. Histamine.** Le dosage de l'histamine plasmatique n'est pas spécifique du mastocyte. Son dosage ne paraît pas apporter d'informations plus pertinentes que celui de la tryptase et son dosage n'est pas recommandé pour le suivi d'une mastocytose [18,31]. Ce dosage est sujet à de nombreuses variations en fonction des conditions de prélèvements et des prises alimentaires.

#### 3.2.2. En préopératoire, le dosage de la tryptase doit être connu

**3.2.2.1. La mastocytose est connue.** Le dosage de tryptase est considéré comme un bon reflet de la masse mastocytaire [18]. La concentration de tryptase peut être normale s'il s'agit d'une forme cutanée modérée. Si la concentration de tryptase est normale, il n'y a probablement pas lieu de prendre un avis auprès du spécialiste référent. Si la concentration de tryptase est franchement élevée (largement supérieure à 20  $\mu\text{g/l}$ ), une consultation auprès du spécialiste référent sera programmée dans le but d'apprécier le risque de dégranulation mastocytaire. En effet, le dosage de la tryptase sérique est pratiquement toujours supérieur à 20  $\mu\text{g/l}$  chez les patients atteints de mastocytose systémique [32]. Dans ce cas, il est corrélé à l'importance de l'infiltration mastocytaire et, plus particulièrement, à l'infiltration médullaire [33].

**3.2.2.2. La mastocytose n'est pas connue.** Elle peut être suspectée à l'interrogatoire et à l'examen clinique, mais parfois difficile à identifier au niveau cutané. Un dosage plasmatique de tryptase sera demandé et une consultation auprès du spécialiste référent programmée afin d'évaluer les complications de cette mastocytose et de débiter un traitement symptomatique et/ou spécifique.

En cas d'urgence, si le résultat du dosage de tryptase ne peut être attendu, les précautions recommandées seront appliquées (sections 3.3 et 4.1).

#### 3.2.3. Corrélation clinicobiologique

Les concentrations plasmatiques élevées de tryptase sont le plus souvent associées à des formes systémiques [32], mais ne sont pas toujours corrélées à la fréquence et à la gravité des manifestations cliniques [1].

### 3.2.4. Bilan cutané prédictif et diagnostique

Au même titre que tout autre patient non atteint de mastocytose, seul un bilan prédictif cutané à la recherche d'une sensibilisation au latex peut être recommandé en préopératoire s'il existe des signes cliniques évocateurs d'une sensibilisation au latex [34]. En revanche, même si certains auteurs [20–22,25,35] proposent la réalisation d'un bilan cutané avec les médicaments qui seront utilisés lors de l'anesthésie, cette pratique ne doit pas être recommandée dans la mesure où la mastocytose n'est pas sous-tendue par un mécanisme IgE-dépendant et la valeur prédictive positive et négative des tests cutanés, réalisés chez les patients n'ayant jamais présenté de réaction anaphylactique peropératoire, n'est pas connue et, de ce fait, les tests cutanés sont ininterprétables [34].

En revanche, si un patient porteur d'une mastocytose a présenté, au cours d'une anesthésie, une symptomatologie clinique évocatrice d'une réaction d'hypersensibilité immédiate (selon un des grades de la classification dite de *Ring et Messmer* [36]), le diagnostic différentiel avec une réaction allergique doit être infirmé ou confirmé par un bilan allergologique (bilan biologique immédiat incluant histamine et tryptase associé à un bilan cutané à distance) [34]. Ce bilan allergologique permettra d'établir si les manifestations cliniques doivent être attribuées à l'expression clinique de la mastocytose ou bien à une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate au latex ou à un médicament de la période périopératoire. L'analyse de la littérature n'a pas permis de retrouver de cas clinique documenté d'anaphylaxie IgE-médiée périopératoire chez un patient atteint de mastocytose. Quand un bilan cutané était réalisé au décours de l'anesthésie, ce dernier demeurait négatif [37].

## 3.3. Prémédication

La prémédication du patient doit, d'une part, avoir un impact psychologique et, d'autre part, un impact pharmacologique.

### 3.3.1. Impact psychologique

L'impact psychologique de la consultation d'anesthésie a pour but de faire comprendre au patient et/ou à ses parents que sa maladie va être prise en charge en globalité par des professionnels qui en ont mesuré les risques et qui vont appliquer les mesures préventives et correctives si nécessaire.

En effet, certains de ces patients connaissent bien leur maladie en raison de l'information qui leur est prodiguée par les équipes médicales qui les prennent en charge mais aussi par l'Afirmm [38] et par le centre national de référence des mastocytoses (hôpital Necker, Paris) ou encore, par certains sites Internet sur les maladies orphelines, comme Orphanet [39]. Une relation de confiance mutuelle entre le praticien et le patient doit s'instaurer, celle-ci participant à l'anxiolyse de ce dernier. Il est souhaitable, dans la mesure du possible, que le même médecin anesthésiste-réanimateur prenne en charge le patient pendant toute sa durée d'hospitalisation. Le chirurgien et les professionnels de santé qui vont prendre en charge ce patient au bloc opératoire comme dans le secteur d'hospitalisa-

tion doivent être informés des risques inhérents à cette maladie. Par ailleurs, l'équipe de diététique de l'établissement de soins doit également être contactée afin que les aliments qui induisent une dégranulation mastocytaire chez le patient soient exclus de la période périopératoire.

### 3.3.2. Impact pharmacologique

La prémédication médicamenteuse ne peut et ne doit se substituer aux autres mesures préventives. Elle doit, en revanche, être considérée comme l'un des facteurs contributifs à la prévention de la libération des médiateurs cellulaires bien que son intérêt n'ait jamais été formellement prouvé. Aucune étude randomisée n'a démontré l'efficacité d'un ou de protocole(s) de prémédication sur la prévention des signes cliniques périopératoires de la mastocytose. En conséquence, aucun des protocoles parmi ceux publiés ne peut être recommandé plus qu'un autre.

En théorie, la prémédication aurait pour but :

- de stabiliser la membrane mastocytaire (cromoglycate de sodium) afin d'éviter la dégranulation cellulaire ;
- d'inhiber les effets délétères des médiateurs mastocytaires, si dégranulation il y a, et, en particulier, ceux de l'histamine (antagoniste des récepteurs à l'histamine) et de la prostaglandine D<sub>2</sub> (acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdien).

Classiquement, la littérature distingue les formes de mastocytose cutanée des formes systémiques. Cette distinction ne nous paraît pas justifiée pour plusieurs raisons :

- la première est liée à la difficulté de les distinguer, l'infiltration médullaire et digestive étant parfois difficile à mettre en évidence ;
- la seconde par le fait qu'il n'est pas démontré que les formes cutanées pures soient moins à risques de manifestations de dégranulation mastocytaire.

L'analyse de la littérature fait apparaître les éléments suivants.

**3.3.2.1. Mastocytose cutanée.** Lorsqu'une prémédication associant un antagoniste des récepteurs à l'histamine de type H<sub>1</sub> (anti-H<sub>1</sub>) et un anti-H<sub>2</sub> a été administrée aux patients atteints de mastocytose cutanée, aucun événement clinique peropératoire majeur n'a été rapporté [19,20,40] (Tableau 1). Un corticoïde ou un anxiolytique était parfois associé [19,20]. La prescription de la prémédication était associée à d'autres mesures, comme le réchauffement corporel et l'utilisation de médicaments non histaminolibérateurs [20]. En l'absence de prémédication, une hypotension artérielle chez un adulte chez qui aucune mesure particulière n'avait été appliquée et un arrêt cardiocirculatoire chez un jeune enfant d'un an ont été rapportés, les deux événements étant résolutifs après traitement [10,12]. Néanmoins, l'absence de survenue de complications peropératoires ne peut être attribuée à la seule prescription d'un protocole de prémédication.

Tableau 1  
Cas cliniques de mastocytoses cutanées.

| Référence                       | Sexe | Âge | Intervention                         | Prémédication                                   | Médicaments   | Précautions particulières | Biologie peropératoire  | Évènement peropératoire   | Complication postopératoire     |
|---------------------------------|------|-----|--------------------------------------|---|---|---------------------------|---|---|---------------------------------|
| Hosking et Warner [10]          | F    | 70  | Adénocarcinome du rectum             | Aucune  | Thiopental<br>Succinylcholine<br>Oxymorphone<br>Métocurine<br>Enflurane, N <sub>2</sub> O | Inconnues                 | Absence   | PAS : 50 mmHg plus éruption cutanée généralisée au décours résection tumorale | Absence                         |
| Laxenaire et al. [11]           | F    | 1   | Biopsies cutanées                    | Hydroxyzine<br>Cimétidine                       | Halothane<br>Fentanyl   | Inconnues                 | H : 271 µg/ml<br>(N < 10 µg/ml)                                     | ↓ PAS de 50 %, tachycardie  | Absence                         |
| Greenblatt et Chen [20]         | F    | 63  | Hystérectomie                        | Cimétidine<br>Diphenhydramine<br>Hydrocortisone | Fentanyl<br>Midazolam<br>Isoflurane<br>Vécuronium   | Réchauffement corporel    | Absence   | Absence   | Absence                         |
| Delalande et al. [19]           | F    | 2   | Fracture bras                        | Hydroxyzine<br>Cimétidine<br>Alprazolam         | Propofol<br>Alfentanil<br>Halothane   | Inconnues                 | H : 15,6 mmol/l<br>(N < 10 mmol/l)<br>T : 1,03 µg/l<br>(N < 1 µg/l) | Absence   | Absence                         |
| Tirel et al. [12]               | M    | 1   | Ventriculoscopie<br>Ventriculoscopie | Aucune<br>Aucune                                | Sévoflurane<br>Sufentanil<br>Sévoflurane<br>Sufentanil<br>Thiopental                      | Inconnues                 | Absence   | Absence<br>Arrêt cardiocirculatoire   | Absence<br>hématémèse<br>méléna |
| Nelson et Savelli-Castillo [40] | M    | 4   | Soins dentaires                      | Diphenhydramine<br>Ranitidine                   | N <sub>2</sub> O  | Inconnues                 | Absence   | Absence   | Absence                         |

PAS : pression artérielle systolique ; H : histamine ; T : tryptase.

Tableau 2  
Cas cliniques de mastocytoses systémiques.

| Année Référence         | Sexe | Âge | Intervention  | Prémédication   | Médicaments   | Précautions particulières                                       | Biologie peropératoire  | Évènement peropératoire                           | Complication postopératoire |
|-------------------------|------|-----|---|---|---|---|---|---|-----------------------------|
| Smith et al. [22]       | M    | 39  | Splénectomie  | Diphenhydramine<br>Cimétidine<br>Diazépam<br>Hydrocortisone                   | Isoflurane<br>Enflurane<br>N <sub>2</sub> O<br>Pancuronium                  | Décurarisation  | H : 5 µg/100 ml<br>(N < 10 µg/100 ml)   | Absence   | Absence                     |
| Laxenaire et al. [11]   | M    | 9   | Hernie inguinale  | Hydroxyzine<br>Kétotifène<br>Atropine   | Halothane<br>A. caudale<br>Bupivacaïne<br>Lidocaïne                         | Inconnues   | H : 36 mmol/l<br>(H basale : 57,8 mmol/l)<br>(N < 10 mmol/l)  | Absence   | Absence                     |
| Desborough et al. [26]  | M    | 57  | Splénectomie<br>Pancréatectomie distale                     | Diazépam<br>Ranitidine<br>Chlorpheniramine<br>Somatostatine<br>Hydrocortisone | Étomidate<br>Vécuronium<br>Enflurane<br>N <sub>2</sub> O<br>APD<br>Fentanyl | Matelas chauffant<br>Réchauffement des solutés<br>Monitoring T  | H : 500 ng/ml au décours biopsie pancréas<br>(N < 0,4 ng/ml)  | ↓ PAS : 60 mmHg et flush vasomoteur               | Absence                     |
| Lerno et al. [25]       | F    | 65  | Cholécystectomie  | Terfenadine<br>Famotidine<br>Aspirine   | Propofol<br>Fentanyl<br>Vécuronium<br>Isoflurane<br>N <sub>2</sub> O        | Tests cutanés   | Absence   | Absence   | Absence                     |
| Raucoules et al. [23]   | M    | 35  | Hernie hiatale  | Hydroxyzine   | Propofol<br>Fentanyl<br>Vécuronium<br>Enflurane                             | Réchauffement   | H : 3,4 µg/l (N < 1,5 µg/l)   | Absence   | Absence                     |
| Borgeat et Ruetsch [21] | F    | 30  | Splénectomie  | Ranitidine<br>Paracétamol<br>Cromoglycate de sodium                           | Propofol<br>Vécuronium<br>Fentanyl  | Matelas chauffant<br>Réchauffement des solutés<br>Tests cutanés | H : 236 nmol/l (N < 10 nmol/l)<br>T : 15 U/l (N < 13 U/l)<br>au décours de splénectomie                                     | Absence   | Absence                     |
| Vaughan et Jones [13]   | M    | 43  | Fracture jambe  | Aucune  | Propofol<br>Fentanyl<br>Atracurium<br>Isoflurane<br>Morphine                | Diagnostic non précisé par le patient                           | T : 18 ng/ml<br>(N < 1 ng/ml) 24 h après  | Dissociation électromécanique<br>CCV              | SDMV décès                  |
| Schwab et al. [24]      | F    | 51  | Endoscopie haute<br>Test de provocation<br>Endoscopie haute | Aucune<br>Clémastine<br>Ranitidine  | Midazolam<br>Midazolam  | Inconnues<br>ECG, PA, SpO <sub>2</sub>                          | H : 2,58 ng/l (N < 0,32 ng/l)<br>T : 18 ng/ml (N < 1 ng/ml)<br>H : 1,4 ng/l (N < 0,32 ng/l)<br>T : 0,87 ng/ml (N < 1 ng/ml) | ↓ PAS : 70 mmHg plus flush facial<br>Absence      | Absence<br>Absence          |
| Auvray et al. [41]      | F    | 55  | Arthroscopie genou<br>Fracture col                          | Hydroxyzine<br>Ranitidine<br>Cortancyl<br>Identique                           | Rémifentanyl<br>Sévoflurane<br>Bupivacaïne<br>Rémifentanyl<br>Sévoflurane   | Bloc : 20 °C réchauffement corporel<br>Identiques               | H : 3,5 nmol/l (N < 6 nmol/l)<br>T : 88 µg/l (T basale : 91 µg/l)<br>(N < 13,5 µg/l)<br>Absence                             | Fc : 42 b.min <sup>-1</sup> ;<br>↓ PAS<br>Absence | Absence<br>Absence          |



Tableau 2 (Suite)

| Année | Référence             | Sexe | Âge | Intervention             | Prémédication                              | Médicaments   | Précautions particulières | Biologie peropératoire                            | Évènement peropératoire   | Complication postopératoire |
|-------|-----------------------|------|-----|--------------------------|--|---|---------------------------|---|---|-----------------------------|
|       | Damodar et al. [15]   | F    | 14  | Cardiopathie congénitale | Cetirizine<br>Ranitidine<br>Hydrocortisone | Midazolam<br>Fentanyl<br>Pancuronium                          | Inconnues                 | Absence   | Absence   | Absence                     |
|       | Russell et Smith [37] | F    | 60  | Prothèse genou           | ?  | Péri-rachianesthésie<br>Midazolam<br>Propofol                 | Diagnostic inconnu        | T : 37 µg/l (N < 15 µg/l)<br>(T basale : 36 µg/l) | Arrêt cardiaque attribué à technique anesthésique<br>Chirurgie différée | Absence                     |
|       |                       | F    | 60  | Prothèse genou           | ?  | Midazolam<br>Propofol<br>Vécuronium<br>Desflurane<br>Morphine | Tests cutanés             | Absence   | Absence   | Absence                     |

H : histamine ; T : tryptase ; PAS : pression artérielle systolique ; FC : fréquence cardiaque ; SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale.

3.3.2.2. *Mastocytose systémique.* Aucune manifestation clinique peropératoire n'a été rapportée chez certains patients atteints de mastocytose systémique lorsqu'un anti-H<sub>1</sub> et/ou un anti-H<sub>2</sub> avait été administré en prémédication et lorsque les mesures préventives comme le réchauffement corporel et l'administration de médicaments non histaminolibérateurs avaient été respectées [11,15,21–25,41] (Tableau 2). Néanmoins, l'association de ces mesures ne prévient pas toujours la survenue des manifestations cardiovasculaires peropératoires [26,41]. Dans une série de 42 patients ayant reçu une prémédication (anti-H<sub>1</sub> et anti-H<sub>2</sub>) associée parfois à un AINS, 14 % des patients ( $n = 6$ ) ont présenté des complications à type d'épisodes hypotensifs et/ou bronchoconstrictifs peropératoires. Ces données émanent d'un résumé et n'ont pas été publiées de façon exhaustive. En conséquence, aucune conclusion ne peut en être tirée [35].

Dans certains cas, un corticoïde [15,22,26,41], un anxiolytique [22,25], le cromoglycate de sodium [21], l'aspirine [25] ou un AINS [11] ont été associés à la prescription des antagonistes des récepteurs à l'histamine. Lorsqu'un anti-H<sub>2</sub> était prescrit, son indication était justifiée par son action antagoniste sur les récepteurs à l'histamine [26,41], afin d'inhiber la vasodilatation induite par la libération d'histamine [21,25], à visée digestive [22] ou bien n'était pas justifiée par les auteurs [24]. La prescription du cromoglycate de sodium était justifiée pour son effet stabilisateur du mastocyte [21], celle d'acide acétylsalicylique pour son effet anti-PGD<sub>2</sub> [25] alors que la prescription du corticoïde faisait partie du traitement de fond de la mastocytose et, par conséquent, poursuivie en préopératoire [41]. Dans certains cas, la prémédication n'était pas argumentée par les auteurs [15,22,26].

Enfin, un patient non prémédiqué a présenté très rapidement après injection d'atracurium (médicament particulièrement histaminolibérateur) un arrêt circulatoire avec évolution vers un syndrome de défaillance multiviscérale entraînant le décès [13].

Néanmoins, l'absence de complications peropératoires ne peut être attribuée à la seule prescription d'un protocole de prémédication.

3.3.2.3. *Mastocytose infantile.* Une étude rétrospective récemment publiée a rapporté 29 procédures diagnostiques ou chirurgicales réalisées sous anesthésie parmi une cohorte de 22 enfants mastocytaires (âge moyen au moment de la première anesthésie : 3,2 ans [extrêmes : 6 mois–20 ans]). Parmi cette cohorte, 14 avaient une mastocytose cutanée et huit une forme indolente de mastocytose systémique. Parmi ces patients, un (5 %) avait pour traitement de fond un corticoïde, neuf (41 %) une association d'anti-H<sub>1</sub> et anti-H<sub>2</sub> et cinq (23 %) prenaient d'autres médicaments incluant un  $\beta$ -agoniste par voie inhalatoire, un corticoïde par voie inhalatoire, un inhibiteur de la pompe à protons. Le traitement de fond avait été poursuivi pendant la période périopératoire. En revanche, une prémédication associant anti-H<sub>1</sub>, anti-H<sub>2</sub>, et corticoïdes n'a pas été prescrite en préopératoire. Quinze patients (68 %) ont été prémédiqués avec du midazolam et un (5 %) avec du fentanyl. Une technique d'anesthésie générale ( $n = 24$  procédures) ou

une anesthésie locale avec sédation ( $n = 5$  procédures) ont été réalisées. Aucun incident et, en particulier, aucune instabilité hémodynamique n'a été observée au cours des différents actes. Quatre patients ont présenté des nausées/vomissements après la procédure sans que l'on puisse savoir s'ils étaient dus à la maladie ou à la technique anesthésique elle-même [42].

En l'état actuel des connaissances, les mesures suivantes peuvent être recommandées.

**Mastocytose cutanée :** outre les différentes mesures (section 4.1) à appliquer, il apparaît raisonnable de recommander chez un patient porteur de mastocytose cutanée une prémédication par un anti- $H_1$ .

**Mastocytose systémique :** outre les différentes mesures (section 4.1) à appliquer, il apparaît raisonnable de recommander chez un patient porteur de mastocytose systémique une prémédication par un anti- $H_1$ .

La prescription d'un anti- $H_2$  ne semble pas adaptée à la période périopératoire. La stimulation des récepteurs  $H_2$  des basophiles et des mastocytes permet un rétrocontrôle de la libération d'histamine. Le blocage de ces récepteurs pourrait favoriser une libération d'histamine à l'origine de troubles du rythme cardiaque [43]. L'hémorragie digestive fait partie des complications fréquemment décrites chez ces patients et serait imputable à des ulcères digestifs secondaires à une histaminémie élevée [44] ainsi qu'aux troubles de la coagulation induits par la libération d'héparine lors des épisodes de dégranulation mastocytaire [45]. La prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons constituerait une approche plus adaptée dans le contexte périopératoire [16].

La réponse clinique du cromoglycate de sodium est surtout constatée pour les effets digestifs de la maladie [16]. Il n'est disponible que par voie orale et permet sans doute de stabiliser les mastocytes du tube digestif dont les médiateurs peuvent avoir des effets locaux ou systémiques [7]. Sa prescription est probablement à poursuivre en périopératoire si ce médicament fait partie du traitement de fond de la maladie.

La prescription d'AINS ou d'acide acétylsalicylique ne peut être recommandée en préopératoire dans la mesure où ces médicaments :

- n'ont pas fait la preuve de leur capacité à prévenir les manifestations cliniques de la maladie ;
- ont une activité sur la fonction plaquettaire ;
- favorisent la maladie ulcéreuse digestive ;
- pourraient induire une dégranulation mastocytaire [16].

La prescription de corticoïdes devrait être réservée au traitement court des crises douloureuses abdominales aiguës après avoir vérifié l'absence d'urgence chirurgicale [16]. Ils peuvent néanmoins exacerber des complications digestives, induire une dégranulation mastocytaire et ne sont, par conséquent, pas recommandés au cours de la période périopératoire [16,17].

Enfin, la durée comme la posologie des différents protocoles de prémédication administrés est variable en fonction des publications. En l'absence d'études randomisées, aucune durée d'administration du protocole de prémédication ne peut être recommandée.

## 4. Période pré- et peropératoire

### 4.1. Facteurs favorisant une dégranulation mastocytaire

#### 4.1.1. Facteurs psychologiques

La prise en charge de ces patients doit être assurée au bloc opératoire dans une ambiance silencieuse et plutôt en début de programme afin de ne pas majorer l'anxiété préopératoire du patient par une attente excessive. L'anxiolyse est justifiée dans tous les cas.

#### 4.1.2. Facteurs thermiques

L'homéothermie doit être respectée. Les variations thermiques correspondent à un facteur physique de dégranulation mastocytaire [17]. Les différents moyens utilisés consistent à augmenter la température de la salle d'intervention à 20 °C [41] et/ou à réchauffer le patient avec un(e) matelas/couverture chauffant(e) à air pulsé [20,21,26,41]. Le réchauffement des solutés de perfusion est recommandé [21,26]. Le monitoring de la température corporelle semble souhaitable, quel que soit le type d'intervention.

#### 4.1.3. Facteurs mécaniques

Lorsque la maladie a une extension osseuse (lacunes osseuses et/ou ostéoporose sévère), les manipulations du patient ainsi que son positionnement sur la table d'intervention doivent être réalisés précautionneusement afin d'éviter tout risque de fractures [17,21].

Une dégranulation mastocytaire peut être déclenchée par une irritation mécanique comme une friction cutanée [13,17], la pose du masque facial [11], l'utilisation d'un garrot chirurgical [46]. L'utilisation d'un garrot chirurgical ne peut être néanmoins contre-indiquée de façon formelle mais doit être évaluée au cas par cas.

#### 4.1.4. Facteurs pharmacologiques

Les protocoles anesthésiques utilisés dans les différents cas cliniques sont reproduits in extenso dans les Tableaux 1 et 2. En revanche, le détail de la prise en charge anesthésique des 29 procédures pédiatriques n'a pas été reproduit [42]. La liste des médicaments à utiliser au cours de la période périopératoire a été élaborée à partir des cas cliniques publiés (Tableau 3).

Les médicaments histaminolibérateurs sont, de principe, contre-indiqués chez les patients atteints de mastocytose cutanée ou systémique.

##### 4.1.4.1. Médicaments de l'anesthésie

**4.1.4.1.1. Benzodiazépines.** Le midazolam a été utilisé sans incident au cours des mastocytoses cutanées et systémiques [15,20,24,37,42].

**4.1.4.1.2. Hypnotiques.** Le propofol et l'étomidate ont été utilisés sans incident au cours des mastocytoses cutanées et systémiques [19,21,23,25,37,42]. Le thiopental a été utilisé chez des patients atteints de mastocytose cutanée [10,12] ou de mastocytose systémique [42] ou proposé pour l'induction d'une césarienne [47] alors qu'il est contre-indiqué par d'autres

Tableau 3  
Médicaments indiqués et contre-indiqués au cours de la période périopératoire chez les patients atteints de mastocytose cutanée ou systémique.

| Famille                               | Médicaments                      | Administration           |
|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Benzodiazépines                       | Midazolam                        | Autorisée                |
| Hypnotiques                           | Étomidate                        | Autorisée                |
|                                       | Kétamine                         | Autorisée                |
|                                       | Propofol                         | Autorisée                |
|                                       | Thiopental                       | À évaluer au cas par cas |
| Curares                               | <i>Curare dépolarisant</i>       |                          |
|                                       | Succinylcholine                  | Autorisée                |
|                                       | <i>Curares non dépolarisants</i> |                          |
|                                       | Benzylisoquinolines              |                          |
|                                       | Atracurium                       | Contre-indication        |
|                                       | Cis-atracurium                   | Autorisée                |
|                                       | Mivacurium                       | Contre-indication        |
|                                       | Aminostéroïdiens                 |                          |
|                                       | Pancuronium                      | Autorisée                |
|                                       | Rocuronium                       | Autorisée                |
| Vécuronium                            | Autorisée                        |                          |
| Morphine, codéine, morphinomimétiques | Morphine                         | À évaluer au cas par cas |
|                                       | Codéine                          | Contre-indication        |
|                                       | Alfentanil                       | Autorisée                |
|                                       | Fentanyl                         | Autorisée                |
|                                       | Rémifentanil                     | Autorisée                |
|                                       | Sufentanil                       | Autorisée                |
|                                       | Fentanyl (iontophorèse)          | Non recommandée          |
| Anesthésiques locaux                  | Amides                           | Autorisée                |
| Halogénés                             | Desflurane                       | Autorisée                |
|                                       | Enflurane                        | Autorisée                |
|                                       | Isoflurane                       | Autorisée                |
|                                       | Sévoflurane                      | Autorisée                |
| Solutés de remplissage                | Albumine                         | Autorisée                |
|                                       | Amidons                          | Autorisée                |
|                                       | Gélatines                        | Non recommandée          |
| Antibiotiques                         | β-lactamines                     | Autorisée                |
|                                       | Vancomycine                      | Non recommandée          |
| Analgésiques                          | Paracétamol                      | Autorisée                |
|                                       | Néfopam                          | Contre-indication        |
|                                       | AINS                             | À évaluer au cas par cas |
| Antiseptiques                         | Chlorhexidine                    | Absence de données       |
|                                       | Povidone iodée                   | Absence de données       |
| Autres                                | Aprotinine,                      |                          |
|                                       | protamine                        | Autorisée                |
|                                       | Atropine                         | Autorisée                |
|                                       | Néostigmine                      | Autorisée                |
|                                       | Ondansétron                      | Autorisée                |

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

auteurs [20]. Un arrêt circulatoire [12] et une hypotension artérielle [10] ont été rapportés chez deux patients qui avaient reçu du thiopental sans que la responsabilité de ce dernier ait pu être prouvée.

Aucun argument ne nous permet de contre-indiquer formellement le thiopental au cours de la mastocytose [20] et sa prescription relève d'une appréciation de la balance

risque/bénéfice. La kétamine a été utilisée sans incident au cours de mastocytose cutanée et systémique [42].

4.1.4.1.3. *Halogénés et protoxyde d'azote.* L'ensemble des halogénés (desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, sévoflurane) [10–12,19,20,22,23,25,26,37,40–42] ainsi que le protoxyde d'azote [10,22,25,26,40,42] ont été utilisés au cours des mastocytoses cutanées et systémiques sans incident.

4.1.4.1.4. *Curares dépolarisant et non dépolarisants.* Succinylcholine : il n'y a pas d'argument pour contre-indiquer l'utilisation de succinylcholine chez les patients atteints de mastocytose cutanée ou systémique [10,20,42].

Aminostéroïdiens : les curares de la famille des aminostéroïdiens (vécuronium, pancuronium), médicaments non histaminolibérateurs, ont été utilisés sans incident au cours des mastocytoses cutanées [20] et systémiques [15,21–23,25,26,37]. Le rocuronium a été utilisé sans incident au cours d'une mastocytose cutanée [42]. Il n'y a pas d'argument pour les contre-indiquer dans le cadre des mastocytoses.

Benzylisoquinolines : hormis le cis-atracurium, les curares de la famille des benzylisoquinolines (atracurium, mivacurium) sont connus pour être histaminolibérateurs. Un décès a été rapporté chez un patient porteur de mastocytose systémique après injection d'atracurium ; le patient n'avait pas indiqué le diagnostic de mastocytose qui s'est avéré être une mastocytose systémique à la biopsie médullaire réalisée en postmortem [13]. En raison de leur pouvoir histaminolibérateur, l'atracurium et le mivacurium doivent être contre-indiqués au cours des mastocytoses cutanées et systémiques, au contraire du cis-atracurium qui peut être utilisé [42].

4.1.4.1.5. *Décurarisation.* Il n'y a pas de contre-indication à la décurarisation chez les patients mastocytaires [22,42].

4.1.4.1.6. *Morphinomimétiques.* Les morphinomimétiques ne sont pas histaminolibérateurs. Le fentanyl, l'alfentanil et le rémifentanil ont été utilisés sans incident particulier au cours des mastocytoses cutanées [10–12,19,20,40–42] et le fentanyl, l'alfentanil et le sufentanil au cours des mastocytoses systémiques [13,15,21–23,25,26,42]. Il n'y a aucun argument pour les contre-indiquer.

4.1.4.1.7. *Anesthésiques locaux.* Il n'y a pas d'argument pour contre-indiquer les anesthésiques locaux à liaison amide au cours des mastocytoses cutanées ou systémiques [11,41,42].

4.1.4.1.8. *Substituts du plasma.* Les substituts du plasma utilisés ne sont pas détaillés dans les différents cas cliniques. Il n'y a pas d'argument pour contre-indiquer les amidons. Les gélatines, en raison de leur effet histaminolibérateur potentiel, ne sont probablement pas à recommander.

#### 4.1.4.2. Analgésie postopératoire

4.1.4.2.1. *Paracétamol.* Il n'y a pas d'argument pour contre-indiquer le paracétamol au cours des mastocytoses [42,47].

4.1.4.2.2. *Morphine et codéine.* La morphine et la codéine sont contre-indiquées par la majeure partie des auteurs au cours des mastocytoses en raison de leur effet histaminolibérateur. Néanmoins, la morphine par voie intraveineuse a été utilisée sans incident chez un patient porteur d'une forme cutanée [10]

ou systémique [37]. Cette contre-indication absolue de la morphine est à relativiser en fonction de l'histoire de la maladie du patient et de sa tolérance ou de son intolérance antérieure éventuelle. Ainsi, le choix d'utiliser ou non la morphine doit relever d'une appréciation de la balance bénéfices/risques, la douleur en tant que telle pouvant être un facteur déclenchant d'une dégranulation mastocytaire.

**4.1.4.2.3. Fentanyl délivré par iontophorèse.** Il n'y a aucune donnée dans la littérature sur le fentanyl délivré par iontophorèse et mastocytoses en raison de sa commercialisation récente. Néanmoins, même si la diminution de la concentration sérique de fentanyl est semblable à celle du fentanyl par voie intraveineuse lors du retrait du dispositif, ce dispositif ne semble pas adapté à ces patients. L'étude publiée par Grond et al. [48] rapporte 44 % d'érythème au site d'application parmi une cohorte de 325 patients ayant bénéficié de ce dispositif transdermique, certains d'entre eux présentant plus d'une réaction. Onze réactions graves au site d'application (non détaillées dans l'article) ont été décrites chez sept patients dont un n'avait pas récupéré à la fin de l'essai. L'agression mécanique cutanée pouvant déclencher une crise mastocytaire, et en l'absence de recul sur ce dispositif, il ne nous apparaît pas légitime de le recommander chez le mastocytaire.

**4.1.4.2.4. Néfopam.** Le néfopam est histaminolibérateur [49], sa prescription ne peut être recommandée au cours des mastocytoses.

**4.1.4.2.5. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.** La prescription d'AINS est controversée au cours des mastocytoses, car ils pourraient induire une dégranulation mastocytaire [16]. Néanmoins, ils sont prescrits à dose progressive par certains auteurs en l'absence de réaction clinique antérieure [42].

**4.1.4.3. Antibiotiques.** Il n'y a aucun argument pour contre-indiquer les  $\beta$ -lactamines au cours des mastocytoses. L'effet histaminolibérateur de certains antibiotiques comme la vancomycine [50] est réduit par une administration lente. Ce médicament non recommandé de principe chez un mastocytaire ne peut être contre-indiqué formellement en l'absence d'alternative thérapeutique autre et s'il s'avère indispensable chez un patient donné. Sa prescription relève alors de l'appréciation de la balance bénéfices/risques.

## 4.2. Signes cliniques peranesthésiques

La majeure partie des anesthésies chez les patients atteints de mastocytose cutanée ou systémique se sont déroulées sans incident particulier (Tableaux 1 et 2). Quand un incident était rapporté, il s'agissait principalement de manifestations cardiovasculaires comme une hypotension artérielle [10,26], un collapsus cardiovasculaire [13], voire exceptionnellement un arrêt cardiocirculatoire [12]. Parmi les patients cités par Parris et al. [35], des complications à type d'épisodes hypotensifs ou bronchoconstrictifs ont été rapportées chez les patients qui bénéficiaient d'une anesthésie locorégionale. Aucune conclusion ne peut néanmoins en être tirée de cet *abstract* dans la mesure où ces données ne sont pas publiées en extenso. Parmi les cas cliniques publiés de façon exhaustive,

des signes cutanés associés aux manifestations cardiovasculaires ont été rapportés [26], alors que le bronchospasme était absent [10,12,13,26]. La symptomatologie clinique peut être également dépendante de l'acte opératoire [10,26].

Enfin, il paraît important de préciser qu'aucune corrélation n'a été établie entre les manifestations cliniques peropératoires et la mastocytose elle-même dans la majeure partie des cas cliniques rapportés.

## 4.3. Biologie peropératoire

La survenue d'un événement clinique peropératoire comme des signes cutanés, des signes cardiovasculaires (hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire, arrêt cardiaque) chez un patient atteint de mastocytose doit faire réaliser le dosage des concentrations plasmatiques d'histamine et de tryptase. Le résultat de ce bilan biologique constituera un des éléments qui permettra d'orienter l'étiologie de la réaction clinique. Ainsi, l'histoire clinique confrontée aux résultats du bilan biologique et du bilan cutané permettra d'attribuer l'origine de la réaction à une manifestation clinique de la mastocytose ou à une réaction allergique immédiate à un des médicaments de l'anesthésie.

## 4.4. Anesthésie obstétricale

La seule étude réalisée chez des patientes mastocytaires est un travail rétrospectif [51]. Le retentissement de la grossesse sur la maladie ainsi que la prise en charge anesthésique du péripartum ont été analysés chez neuf patientes mastocytaires (5 formes cutanées, 4 formes systémiques) parmi une cohorte de 87 grossesses menées à terme. La mastocytose a été aggravée par la grossesse chez le tiers des patientes. Aucune complication imputable à la maladie elle-même n'a été rapportée au cours du péripartum. Aucun antagoniste des récepteurs à l'histamine n'avait été prescrit en perpartum. Quatre patientes ont bénéficié d'une analgésie péridurale (médicaments administrés non précisés) et une patiente a reçu sans incident du fentanyl par voie intraveineuse au cours du travail. L'administration d'ocytocine chez cinq patientes n'a pas entraîné d'incident particulier. Une patiente (mastocytose systémique) a reçu du sulfate de morphine en postpartum sans incident. La réalisation d'une technique analgésique obstétricale neuraxiale combinée [52] ou d'une analgésie péridurale associant lidocaïne et fentanyl chez deux patientes atteintes de mastocytose cutanée n'ont pas entraîné d'incident [47]. Un prurit imputable au fentanyl chez l'une d'entre elles s'est amendé avec la prise d'un anti- $H_1$  [47]. L'administration intrathécale de morphine favorise ou non un effet dose-dépendant du prurit [53,54]. Il paraît opportun de prévenir ou de traiter un prurit par un anti- $H_1$ . En favorisant le grattage, la survenue d'un prurit pourrait déclencher une dégranulation mastocytaire.

## 4.5. Traitement des réactions peropératoires

Le traitement des manifestations cardiovasculaires doit être adapté à la gravité des signes cliniques. Il n'est pas spécifique

de cette maladie et repose sur l'adrénaline associée au remplissage vasculaire lors des manifestations cardiovasculaires graves. En distinguant les différentes formes d'expression clinique cardiovasculaire (hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire ou arrêt cardiaque) qui permettent de déterminer les doses d'adrénaline à administrer, le schéma thérapeutique recommandé pour le traitement des réactions allergiques peranesthésiques peut être proposé [55].

### 5. Mastocytose et anaphylaxie IgE-dépendante

Si mastocytose et anaphylaxie IgE-dépendante ne doivent pas être confondues, la survenue de choc anaphylactique IgE-dépendant chez des patients atteints de mastocytose a été décrite avec les venins d'hyménoptères [56,57]. Le diagnostic a été prouvé par la présence d'anticorps sériques spécifiques antivenins et/ou la positivité des tests cutanés avec le venin d'hyménoptères. Les signes cardiovasculaires prédominaient, des décès ont été rapportés [57].

En revanche, aucun cas clinique d'anaphylaxie IgE-dépendante n'a été rapporté avec un médicament de la période périopératoire chez un patient atteint de mastocytose. Cette éventualité doit être envisagée devant la survenue d'un collapsus cardiovasculaire, voire d'un arrêt cardiaque, survenant rapidement ou immédiatement après l'injection d'un médicament au cours de la période périopératoire. La symptomatologie clinique risque d'être extrêmement brutale et grave, notamment si le patient est atteint de mastocytose systémique [58]. Le traitement ainsi que le bilan immunoallergologique de cette réaction immédiate peropératoire répondent aux recommandations publiées et permettra de déterminer l'étiologie de la réaction (liée à la maladie elle-même ou à une réaction d'hypersensibilité allergique secondaire à un médicament/substance de la période périopératoire) [34].

### 6. Conclusion

Les mastocytoses correspondent à une entité clinique rare qui doit être connue des médecins anesthésistes-réanimateurs afin d'optimiser leur prise en charge périopératoire. Cette prise en charge s'inscrit dans une démarche multidisciplinaire. L'éviction des facteurs déclenchant une dégranulation mastocytaire doit être réalisée en tenant compte de la variabilité individuelle. Hormis les médicaments réputés histaminolibérateurs, les médicaments de l'anesthésie peuvent pratiquement tous être utilisés. Le traitement des manifestations cardiovasculaires graves de la période périopératoire est fondé sur l'adrénaline associée à une expansion volémique.

### Références

- [1] Georjin-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*, (sous presse).
- [2] Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, 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.
- [3] Lanternier F, Cohen-Akenine A, Palmerini F, Feger F, Yang Y, Zermati Y, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *PLoS ONE* 2008;3:e1906.
- [4] Fain O, Stirnemann J, Eclache V, Barete S, Casassus P, Hermine O, et al. Mastocytose systémique. *Presse Med* 2005;34:681–7.
- [5] Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603–25.
- [6] Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE* 2008;3:e2266.
- [7] Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435–53.
- [8] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hermine O. Mastocytosis is not related to allergic diseases. *Allergy* 2008;63:1248.
- [9] Horan RF, Austen KF. Systemic mastocytosis: retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital. *J Invest Dermatol* 1991;96:5S–13S.
- [10] Hosking MP, Warner MA. Sudden intraoperative hypotension in a patient with asymptomatic urticaria pigmentosa. *Anesth Analg* 1987;66:344–6.
- [11] Laxenaire MC, Audibert G, Meignier M, Occelli G. Anesthésie et mastocytose. In: Jmar, éditeur. *Anesthésie et maladies rares. Techniques de surveillance de l'oxygénation. Antagonistes des benzodiazépines*. Paris: Arnette; 1988. p. 125–33.
- [12] Tirel O, Chaumont A, Ecoffey C. Arrêt circulatoire au cours d'une anesthésie chez un enfant porteur d'une mastocytose. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:874–5.
- [13] Vaughan STA, Jones GN. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53:804–9.
- [14] Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226–32.
- [15] Damodar S, John CN, Gopalakrishnan G, Nair S, Samuel R, Thomas M, et al. Mast Cell Disease. Surgical and Anesthetic Implications. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:446–9.
- [16] Marrache F, Mémain N, Bonté I, Barete S, Casassus P, de Gennes C, et al. Traitement des mastocytoses systémiques. *Rev Med Interne* 2003;24:594–601.
- [17] Benumof JL. Mastocytosis. In: Benumof JL, éditeur. *Anesthesia and uncommon diseases*. 4th edition, Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 435–7.
- [18] Flageul B. Mastocytose cutanée. *Rev Prat* 2006;56:1745–51.
- [19] Delalande JP, Rea D, Fenoll B. Absence de dégranulation des mastocytes lors d'une anesthésie générale chez une enfant atteinte de mastocytose. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11:393–4.
- [20] Greenblatt EP, Chen L. Urticaria pigmentosa: an anesthetic challenge. *J Clin Anesth* 1990;2:108–15.
- [21] Borgeat A, Ruetsch YA. Anesthesia in a patient with malignant systemic mastocytosis using a total intravenous anesthetic technique. *Anesth Analg* 1998;86:442–4.
- [22] Smith GB, Gusberg RJ, Jordan RH, Kim B. Histamine levels and cardiovascular responses during splenectomy and splenorenal shunt formation in a patient with systemic mastocytosis. *Anaesthesia* 1987;42:861–7.
- [23] Raucoules M, Occelli G, Grimaud D. Histaminémie peropératoire et mastocytose. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991;10:94.
- [24] Schwab D, Raithehl M, Ell C, Hahn EG. Severe shock during upper GI endoscopy in a patient with systemic mastocytosis. *Gastrointest Endosc* 1999;50:264–7.
- [25] Lerno G, Slaats G, Coenen E, Herregods L, Rolly G. Anaesthetic management of systemic mastocytosis. *Br J Anaesth* 1990;65:254–7.
- [26] Desborough JP, Taylor I, Hattersley A, Garden A, Wolff A, Bloom SR, et al. Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis. *Br J Anaesth* 1990;65:833–6.
- [27] Laroche D. Place de la biologie dans le choc anaphylactique peranesthésique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:167–70.

- [28] Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1411–4.
- [29] Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon- $\alpha$  : results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol* 2002;119:1090–7.
- [30] Granerus G, Lönnqvist B, Nystrand J, Roupe G. Serum tryptase measured with B<sub>12</sub> and G<sub>5</sub> antibody-based immunoassays in mastocytosis patients and its relation to histamine turnover. *Br J Dermatol* 1998;139:858–61.
- [31] Arock M. Mastocytose systémique. Encyclopédie Orphanet. Mai 2001. Accessible sur : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-masto.pdf> (site consulté en novembre 2008).
- [32] Sperr W, Jordan J, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:136–41.
- [33] Schwartz L, Irani A. Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:641–57.
- [34] Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21 (Suppl. 1): 1–180.
- [35] Parris WCV, Scott HW, Smith BE. Anesthetic management of systemic mastocytosis: experience with 42 cases. *Anesth Analg* 1986;65(Suppl.): S117.
- [36] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;466–9. i.
- [37] Russell WJ, Smith WB. Pseudoanaphylaxis. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:801–3.
- [38] Association Française pour les Initiatives de Recherche sur le Mastocyte et les Mastocytoses (Afirmm). Accessible sur : [http://www.afirmm.com/index\\_default.php](http://www.afirmm.com/index_default.php) (site consulté en novembre 2008).
- [39] Orphanet. Accessible sur : <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR> (site consulté en novembre 2008).
- [40] Nelson LP, Savelli-Castillo I. Dental management of a pediatric patient with mastocytosis: a case report. *Pediatr Dent* 2002;24:343–6.
- [41] Auvray L, Letourneau B, Freysz M. Mastocytose : anesthésie générale par rémifentanyl et sévoflurane. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:635–8.
- [42] Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezado Z. Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg* 2008;107:422–7.
- [43] Dewachter P. La prévention du risque allergique peut-elle être assurée par une médication préanesthésique ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21(Suppl. 1):151–67.
- [44] Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:579–623.
- [45] Kauhanen P, Kovanen PT, Reunala T, Lassila R. Effects of skin mast cells on bleeding time and coagulation activation at the site of platelet plug formation. *Thromb Haemost* 1998;79:843–7.
- [46] Rosenbaum KJ, Strobel GE. Anesthetic considerations in mastocytosis. *Anesthesiology* 1973;38:398–401.
- [47] Gupta S, Gilder F, Glazebrook C. Intrapartum management of a patient with urticaria pigmentosa. *Int J Obstet Anesth* 1998;7:261–2.
- [48] Grond S, Hall J, Spacek A, Hoppenbrouwers M, Richarz U, Bonnet F. Iontophoretic transdermal system using fentanyl compared with patient-controlled intravenous analgesia using morphine for postoperative pain management. *Br J Anaesth* 2007;98:806–15.
- [49] Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, Montastruc JL, and the French Network of Pharmacovigilance Centers. Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:555–8.
- [50] Davis RL, Smith AL, Koup JR. The “red man’s syndrome” and slow infusion of vancomycin. *Ann Intern Med* 1986;104:285–6.
- [51] Worobec AS, Akin C, Scott LM, Metcalfe DD. Mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:391–5.
- [52] Villeneuve V, Kaufman I, Weeks S, Deschamps A. Anesthetic management of a labouring parturient with urticaria pigmentosa. *Can J Anesth* 2006;53:380–4.
- [53] Slappendel R, Weber EW, Benraad B, van Limbeek J, Dirksen R. Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:616–21.
- [54] Yamaguchi H, Watanabe S, Motokawa K, Ishizawa Y. Intrathecal morphine dose-response data for pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1990;70:168–71.
- [55] Longrois D. Quel est le traitement de la réaction allergique survenant en cours d’anesthésie et en particulier du choc anaphylactique ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(Suppl. 1):168–80.
- [56] Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361–2.
- [57] Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–4.
- [58] Brouet JC. Anaphylaxis and systemic mastocytosis. *J Clin Pathol* 1979;32:854.