

Syndrome d'Hyperréactivité Mastocytaire Programmée (SHMP / PMCHS)

Un terrain épigénétique maternel comme facteur de risque de Mort Subite du Nourrisson (MSN)

Transmission maternelle · 4 phénotypes de dégranulation · tonus vagal · dépistage maternel · réflexes archaïques

Hypothèse centrale

Le SHMP est une hypothèse de terrain d'hyperréactivité mastocytaire non clonale, potentiellement programmé périnatalement via des mécanismes impliquant notamment NR3C1/KITLG, avec un signal de transmission maternelle prédominante observé dans notre cohorte (5,4:1). Ce terrain abaissé s'exprime à travers **quatre phénotypes de dégranulation distincts**, chacun avec ses propres médiateurs dominants, ses marqueurs biologiques, ses mécanismes létaux néonataux potentiels et son profil d'altération du développement neuromoteur via le locus coeruleus et le pruning synaptique.

Enquête internationale N = 423 · 15+ pays

9,7 %	5,4:1	73 %	32 %
De répondants rapportent un antécédent familial de MSN vs ~0,5 % pop. gén.	Ratio transmission maternelle/paternelle	Complications grossesse mère vs ~15 % pop. gén.	Fausse(s) couche(s) personnelle(s)

Les 4 phénotypes mastocytaires proposés : mécanismes létaux néonataux et signaux précoces

Phénotype	Médiateurs dominants	Mécanisme létaux néonatal	Tonus vagal	Signal précoce observable	Impact neuromoteur / réflexes	Marqueur biologique
Histaminergique	Histamine H1/H2/H4	Choc distributif + apnée réflexe (H1)	Bradycardie vagale (H1)	Coliques sévères érythèmes, régurgitations	Moro hyperactif, Galant persistant — hyperexcitabilité tronc cérébral noradrénergique	Histamine urinaire N-MeHA (non dosé MSN)
Tryptase/Chymase	Tryptase β Chymase	Vasospasme coronarien (Kounis néonatal)	Dysautonomie progressive	Stridor bronchospasme récurrent	Démyélinisation vagale → réflexes de redressement altérés, intégration posturale retardée	β-tryptase sérique
Leucotriènes	LTC4/LTD4 LTE4	Bronchospasme prolongé + hypoxie progressive	Surcharge vagale chronique	Sibilances infections respi. répétées	Pruning synaptique excessif → réflexes TNSA/TNSS non intégrés, difficultés d'apprentissage moteur	LTE4 urinaire (non dosé MSN)
Prostaglandines	PGD2 PGE2	Hypersomnie pathologique + inhibition de l'éveil	Tonus sympathique effondré (PGD2)	Hypersomnie excessive hypothermie, tête peu	Réflexe de Moro atonique, hypotonie axiale — sous-stimulation vestibulaire → TNSS/labyrinthique non intégrés	PGD2 / 11β-PGF2α (non dosé MSN)

* Seule la β-tryptase est dosée dans les études MSN existantes (Platt 1994, Holgate 1994, Buckley 2001) — soit **un médiateur sur quatre phénotypes**. L'histamine, les leucotriènes et les prostaglandines ne sont dosés dans **aucune étude MSN publiée à ce jour**. La fraction de MSN liée à un terrain mastocytaire est donc systématiquement sous-estimée. La majorité des **MSN surviennent entre 2 et 4 mois**, période où les réflexes archaïques (**Moro, ATNR, TLR, Galant**) devraient être en cours d'inhibition. Leur persistance maintient le **tronc cérébral en hyperactivation**, abaisse le tonus vagal et compromet l'arousal néonatal — mécanisme cohérent avec les données polysomnographiques MSN.

Locus coeruleus, pruning synaptique et réflexes archaïques : un mécanisme transversal

Dans tous les phénotypes SHMP, l'activation mastocytaire chronique perturbe le développement neuromoteur via deux voies convergentes. **Voie 1 — LC/noradrénergique** : la dégranulation mastocytaire péri-LC (CRH → noradrénaline) maintient une hyperactivation du locus coeruleus, modulant l'amplitude des réflexes sensori-moteurs en fonction du contexte environnemental perçu comme menaçant (Witts et al., 2023 - Melillo et al., 2022). **Voie 2 — Pruning synaptique** : les médiateurs mastocytaires (tryptase, chymase, leucotriènes) activent la microglie et perturbent la myélinisation, altérant le pruning synaptique corticofugal nécessaire à l'inhibition des réflexes archaïques. Un nourrisson SHMP peut ainsi présenter des **réflexes primitifs persistants** (Moro, Galant, TNSA/TNSS) non comme déficit neurologique isolé, mais comme expression développementale du terrain mastocytaire maternel transmis (Hadders-Algra 2007).

Le tonus vagal : hypothèse de convergence vagale

Dans tous les phénotypes SHMP, la dégranulation mastocytaire périvagale abaisse le tonus vagal néonatal — compromettant la réponse d'autoresuscitation qui constitue le **dernier rempart contre la mort subite**. Mécanisme cohérent avec les données polysomnographiques MSN : arousabilité réduite et bradycardie sans tachycardie compensatrice (Naegeli 2018).

Hypothèse du triple risque cumulatif

Le modèle SHMP s'inscrit dans le cadre du **triple risque de Filiano & Kinney (1994)** — terrain vulnérable + période critique du développement + facteur exogène déclenchant — en précisant pour la première fois la **nature biologique du terrain vulnérable**. L'hypothèse d'une **accumulation de trois facteurs** comme profil à risque MSN maximal — (1) transmission épigénétique maternelle, (2) contribution paternelle, (3) trauma périnatal — est cohérente avec le ratio 5,4:1 et les données de complications obstétricales. *Cette hypothèse reste à confirmer par un panel de recherche dédié.*

Dépistage maternel proposé

- **Identification clinique en maternité** : signes cutanés observables (cheveux épars, kératoses séborrhéiques, lentigo/vitiligo, urticaire) + interrogatoire ciblé (voir verso).
- **Confirmation biologique** : le profil SHMP maternel peut être recherché lors de l'analyse d'urine des 24h et d'une prise de sang de suivi **déjà prescrits en routine** — aucun prélèvement supplémentaire n'est requis.
- **Mère SHMP identifiée → surveillance renforcée du nourrisson** : panel urinaire multi-médiateurs (histamine + N-MeHA + β-tryptase + LTE4 + PGD2) à J2–J3 et J15 pour typer le phénotype et stratifier le risque MSN.
- **Non invasif, faisable en maternité, coût faible**. Permet une prise en charge préventive ciblée selon le phénotype maternel SHMP.

SHMP & MSN — Ce que ça change pour le clinicien

Syndrome d'Hyperréactivité Mastocytaire Programmée · terrain pédiatrique & néonatal · 4 phénotypes · développement neuromoteur

Le SHMP en 6 points

- 1. Un terrain, pas une maladie rare.** Le SHMP décrit une hyperréactivité mastocytaire non clonale, héréditaire, sous-diagnostiquée car diffuse et polymorphe. Ce n'est pas le mastocytome — c'est le patient "réactif à tout" que vous voyez régulièrement.
- 2. Transmission maternelle majoritaire (5,4:1).** Cohérent avec une programmation épigénétique périnatale et une composante mitochondriale. L'identification d'un terrain maternel symptomatique pourrait justifier des recherches complémentaires sur son éventuelle contribution au risque MSN.
- 3. Quatre phénotypes, quatre mécanismes létaux.** Les études existantes se sont principalement intéressées à la β -tryptase, laissant inexplorés d'autres médiateurs mastocytaires potentiellement pertinents. L'histamine, les leucotriènes et les prostaglandines ne sont dosés dans **aucune étude MSN**. La fraction de MSN liée au terrain mastocytaire est systématiquement sous-estimée.
- 4. Le tonus vagal comme voie commune.** Dans tous les phénotypes, la dégranulation mastocytaire périvagale compromet l'autoresuscitation néonatale — mécanisme cohérent avec l'arousabilité réduite documentée en polysomnographie MSN.
- 5. Les réflexes archaïques comme signal développemental du terrain.** Un nourrisson SHMP pourrait présenter des réflexes primitifs persistants (Moro, Galant, TNSA/TNSS) non comme déficit isolé, mais comme expression de la perturbation mastocytaire du pruning synaptique et de la myélinisation vagale. Détectable à l'examen clinique, sans équipement.
- 6. La désensibilisation précoce des récepteurs H1 hypothalamiques (HIG néonatale)** peut compromettre le signal d'éveil indépendamment du tonus vagal — troisième voie mécanistique vers la MSN, testable via la réponse à la stimulation sensorielle.

Ce que ça change concrètement

Pour le pédiatre	Coliques sévères + terrain familial réactif → penser SHMP. Réflexes archaïques persistants au-delà de 6 mois → explorer le terrain mastocytaire maternel. Hypersomnie néonatale excessive chez enfant de mère SHMP → signal prostaglandines. Interroger la mère sur son propre terrain.
Pour le néonatalogiste	Nourrisson de mère SHMP connue → panel urinaire multi-médiateurs à J2–J3 et J15. Famille avec antécédent MSN → même démarche. Évaluation des réflexes archaïques à J15 comme biomarqueur neuromoteur précoce du terrain.
Pour le chercheur	Doser uniquement la tryptase revient à tester un phénotype sur quatre. Le terrain biologique interne est la variable manquante des études MSN. L'intégration des réflexes archaïques comme endpoint neurodéveloppemental dans les cohortes SHMP est la prochaine étape.

Signaux précoces, réflexes archaïques et dépistage

Phénotype	Signal précoce observable (nourrisson)	Réflexe archaïque associé	Implication clinique	Marqueur à doser
Histaminergique	Coliques sévères résistantes érythèmes, régurgitations	Moro hyperactif persistant, Galant exacerbé	Activation mastocytaire intestinale précoce	Histamine urinaire N-méthylhistamine
Tryptase/Chymase	Stridor, bronchospasme récurrent, cyanose	Réflexes de redressement altérés, intégration posturale retardée	Vasospasme coronarien / pulmonaire possible	β -tryptase sérique
Leucotriènes	Sibilances, infections respiratoires répétées	TNSA/TNSS non intégrés, difficultés de coordination bilatérale	Hypoxie progressive silencieuse	LTE4 urinaire
Prostaglandines	Hypersomnie excessive hypothermie, tête peu / difficulté d'éveil pour les tétées	Moro atonique, hypotonie axiale, réflexe labyrinthique non intégré	Inhibition centrale de l'éveil (PGD2)	PGD2 / 11 β -PGF2 α

Comment repérer une mère SHMP en maternité, et recommandations pour les nourrissons

Observable passivement : cheveux épars / effluvium diffus · kératoses séborrhéiques · lentigo / vitiligo · urticaire · dermatographisme · flush · lipœdème (membres inférieurs, distribution symétrique) **À l'interrogatoire :** intolérances alimentaires multiples · sensibilité à l'histamine alimentaire (vin rouge, fromages affinés, charcuterie, tomates) · allergies diverses atypiques · hypersensibilité aux odeurs / médicaments / chaleur · fatigue chronique · brouillard mental · fausses couches répétées · antécédent familial de MSN · réflexes archaïques persistants ou troubles neurodéveloppementaux · dermatofibromes

Nourrisson à risque SHMP → stimulation active des mouvements d'intégration (tummy time, portage physiologique, stimulation vestibulaire) dès J15 pour contrebalancer la perturbation mastocytaire du pruning synaptique.

Collaboration recherchée : Enquête N=423 · 2 Preprints publiés · Poster ISMCAS 2027 (Minnesota)

Objectif : valider le panel urinaire multi-médiateurs néonatal comme outil de stratification du risque MSN et explorer les réflexes archaïques persistants comme biomarqueurs neuromoteurs du terrain SHMP.

Contact : silva@pmchs.org · pmchs.org

Références complètes disponibles sur pmchs.org et dans les preprints :

- ▶ PMCHS — cadre épigénétique & enquête N=423 : DOI [10.5281/zenodo.19816705](https://doi.org/10.5281/zenodo.19816705)
- ▶ PMCHS & réflexes archaïques — mécanismes neurodéveloppementaux : DOI [10.5281/zenodo.20480196](https://doi.org/10.5281/zenodo.20480196)