

**Avertissement** : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 9 avril 2019

Hôpital cantonal de Genève

## Doser et interpréter correctement la tryptase dans les réactions allergiques

Dr D. Spoerl

On va parler du mastocyte...

Le mastocyte est une cellule présente dans les tissus conjonctifs, qui fait partie des globules blancs et se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, la **tryptase** ou l'héparine. Lorsqu'il est en contact avec un allergène et qu'il présente à sa surface les IgE spécifiques de celui-ci ou en contact d'agents infectieux, il dégranule et libère ses médiateurs de façon très rapide, par un mécanisme d'exocytose. Il déclenche ainsi des réactions allergiques immédiates, parfois graves, comme un choc anaphylactique qui engendre une hypotension. La même activation induit de façon plus retardée (quelques heures) la synthèse de nombreuses cytokines (comme le TNF-alpha) et chimiokines (cf. chimiotactisme) (comme les Interleukines et leucotriènes.) (WIKI)

...et on va parler de la tryptase...

La tryptase est une protéase à sérine qui catalyse le clivage des liaisons peptidiques suivant un résidu de lysine ou d'arginine. Elle est contenue dans les granules cytoplasmiques de tous les mastocytes, et ce de manière quasi spécifique.

Plus de 99 % de la tryptase étant d'origine mastocytaire, elle constitue donc un marqueur de l'activation des mastocytes et peut être utilisée dans le diagnostic de chocs d'origine anaphylactique (>20 ng/ml).

Il existe deux sous-unités de la tryptase sérique : la sous-unité alpha et la sous-unité bêta. La sous-unité  $\alpha$  est sécrétée de manière continue par les mastocytes et permet d'avoir une estimation de la tryptasémie de base d'un individu. Elle est élevée au cours des mastocytoses systémiques. La sous-unité  $\beta$  de la tryptase sérique est utilisée dans le diagnostic des chocs anaphylactiques (augmentée lors de l'activation mastocytaire) (WIKI)

...ça c'est pour l'entrée en matière...

Maintenant un cas clinique...

Un homme de 43 ans avec une réaction anaphylactique de stade III en 2017.

Pour rappel...

Stade I : réaction bénigne

- Urticaire généralisée
- Prurit
- Malaise
- Anxiété

Stade III : réaction sévère

- Manifestations stade I ou II avec  $\geq 2$  manifestations suivantes :
- Sibilances, dyspnée, stridor
  - Dysphagie, dysphonie, dysarthrie, faiblesse, confusion, impression de mort imminente



Stade II : réaction modérée

- Manifestations stade I avec  $\geq 2$  manifestations suivantes :
- Angioedème
  - Oppression thoracique
  - Nausée, douleurs abdominales
  - Diarrhée
  - Vertiges

Stade IV : réaction sévère

- Manifestations stade I, II ou III avec  $\geq 2$  manifestations suivantes :
- Chute de TA (TAS < 90 mmHg)
  - Perte de conscience
  - Incontinence
  - Cyanose

Figure 1. Réactions anaphylactiques selon la classification de H. L. Mueller

Tryptase mesurée à 35  $\mu\text{g/l}$  ( $N < 11 \mu\text{g/l}$ ).

Pas de prises d'aliments ou de médicaments inhabituels.

Depuis : asthénie, sudations nocturnes 2-3x/semaine.

Douleurs abdominales avec sensation d'oppression et soulagement lors des repas.

Diarrhées persistantes.

Pas de photosensibilité, pas d'aphtose, pas de xérostomie ni de xérophtalmie. Pas d'arthralgie ni de raideur matinale.

Status : RAS.

Le bilan allergologique est négatifs pour les pneumallergènes, et les trophallergènes courants (aliments, boissons). Les IgE spécifiques d'un screening alimentaire courant ont négatives.

La tryptase reste élevée à 20.5  $\mu\text{g/l}$ .

On rappelle qu'il y a une tryptase basale, et une tryptase réactionnelle (post réaction)...et que la tryptase totale est la somme des 2.

On dose la tryptase lorsque l'on recherche une dégranulation mastocytaire aiguë (p.ex. réaction anaphylactique) : tryptase réactionnelle augmentée...ou lorsqu'on recherche une mastocytose (tryptase basale augmentée).

Notre patient maintient des dosages de tryptase aux alentours de 20  $\mu\text{g/l}$  au cours des mois suivants ( $N < 11 \mu\text{g/l}$ ).

Lors d'une réaction d'anaphylaxie, l'élévation significative de la tryptasémie est calculée en fonction de la valeur basale de chaque patient d'après la formule :  $2 + 1,2$  fois tryptase basale. Cela nécessite la réalisation de deux prélèvements : entre 30 minutes et 2 h de l'apparition des signes d'anaphylaxie et à plus de 24 h de la disparition des signes afin de connaître le taux.

Par contre, si la tryptase basale est augmentée...c'est évocateur d'une mastocytose...

Classiquement le taux de tryptase n'est pas influencé par les traitements de l'anaphylaxie, est augmentée par le venin d'hyménoptère, et les allergies médicamenteuses, est peu augmentée lors de réaction alimentaire...

Le niveau absolu de tryptase totale ne prédit pas la catégorie de la mastocytose, sauf la leucémie à mastocytes qui est généralement associée à des taux de tryptase extrêmement élevés...parfois > 1000 µg/l.

Pour rappel...les critères pour poser le diagnostic d'une mastocytose...

<p><b>Critère majeur</b> Présence d'infiltrats denses et multifocaux de mastocytes au niveau de la moelle osseuse ou d'autres organes extracutanés (&gt; 15 mastocytes/agrégats, confirmés par immunohistochimie et par colorations spécifiques)</p> <p><b>Critères mineurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Présence de mastocytes atypiques de forme allongée dans la moelle (&gt; 25%)</li><li>• Mutation du c-kit sur le codon 816 dans la moelle osseuse, le sang ou d'autres organes extracutanés</li><li>• Coexpression du CD2 et/ou du CD25 par les mastocytes médullaires, sanguins ou d'autres organes extracutanés</li><li>• Tryptase sérique &gt; 20 µg/l</li></ul> <p>Le diagnostic est établi en présence d'un critère majeur et d'un critère mineur ou de trois critères mineurs</p>	<p><b>Tableau 2. Situations évoquant une mastocytose systémique</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Réaction anaphylactique sévère, malaises inexplicables, flush, prurit généralisé</li><li>• Troubles gastro-intestinaux non expliqués (ulcère peptique, malabsorption, diarrhées)</li><li>• Fracture pathologique ou ostéoporose sans autre facteur de risque</li><li>• Perturbations de la formule sanguine (notamment anémie et/ou éosinophilie)</li><li>• Hépatomégalie, splénomégalie ou lymphadénopathie de cause indéterminée</li></ul> <p>• Urticaire, mastocytose cutanée.</p>
--	---

Rev Med Suisse 2009; 5 : 837-42

Les autres causes d'une augmentation de la tryptase sont...

- Insuff. rénale terminale
- Infection à helminthes
- Mast Cell Activation Syndrom (MCAS)
- Systemic Mastocytosis (SM)
- Différents synd. myélodysplasiques aigus et chroniques

La dégranulation du mastocyte peut avoir une cause immunologique (IgE p.ex.) ou non immunologique (opiacés, quinolones, oestrogènes, activation du complément).

Pour compliquer...il existe aussi l'alpha-tryptasémie héréditaire (apparemment en lien avec le synd. d'Ehler Danlos ?).

Chez notre patient tous les examens complémentaires sont négatifs...

- Examen de selles, sérologie parasitaire, calprotectine fécale
- <1% de mastocytes dans le sang périph. et pas de mutation au niveau du codon 816 du gène KIT (recherché dans la SM et dans les synd. myélodysplas.)
- OGD et biopsies sans augmentation des mastocytes (on nous rappelle de tjrs demander le marquage CD2, CD25 et CD 117)
- Minéralométrie ostéopénique (T score -1.8 rachis, -1.6 col fémoral)
- Biopsie ostéomédullaire normale sans infiltration mastocytaire

- Cytométrie de flux normale
- Diagnostic moléculaire de la PBM : présence de variants du gène ASXL1, dont la fréquence est basse dans la mastocytose (4.7%), mais qui est probablement pathogène

Le tumor board d'hématologie ne retient pas le diagnostic de mastocytose et propose d'envoyer le dossier dans un centre spécialisé : Hôpital Necker (Prof. Hermine)...qui propose de suivre le patient comme une mastocytose prouvée...que le diagnostic pourrait bien arriver plus tard, une fois que l'accumulation de mastocytes tumoraux sera devenue suffisante et détectable...et qu'il n'y a pas de traitement spécifique en dehors des anti H1 et anti H2, des antileucotriènes, des corticoïdes, et de l'Omalizumab (anticorps monoclonal anti IgE).

On est donc face à un syndrome d'activation mastocytaire idiopathique avec augmentation de la tryptase réactionnelle et augmentation de la tryptase basale, dans le contexte d'une pré-mastocytose...

Ça lui fait une belle jambe au patient de savoir qu'il a un « syndrome d'activation mastocytaire » pour lequel il n'y pas de traitement, à part les antihistaminiques...c'est vrai qu'il sait au moins qu'il n'est allergique à rien...c'est déjà ça...mais si on compte les sommes investies pour en arriver là...ça fait quand même cher...

A part ça...Ou bien je deviens sourd...ou bien la sono est mauvaise...ou bien l'orateur a un problème de diction...probablement un peu des trois...je n'ai plus ou moins rien entendu...ma consolation c'est que je ne suis pas le seul...

