

# TRYPTASÉMIE

ATELIER Tryptasémie et mastocytose: approche pratique  
QUIZZ

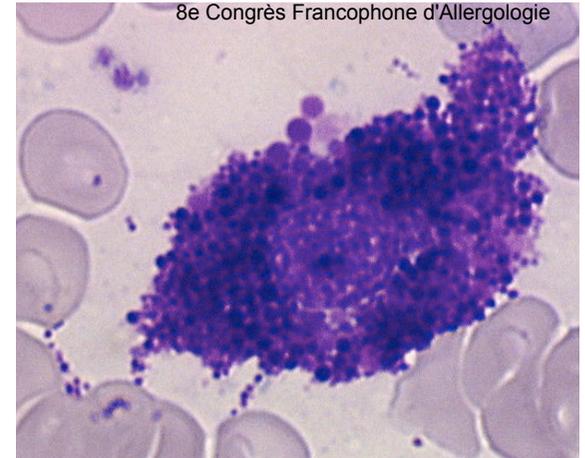
Claire MAILHOL  
*Service de pneumologie Allergologie*  
*Pr A Didier*  
CHU TOULOUSE

*Centre de compétence des mastocytoses*  
*Service de Dermatologie*  
CHU TOULOUSE

# Conflits d'intérêt

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : symposium pour Thermofisher Scientific
- Intérêts indirects : néant

# INTRODUCTION la Tryptase



- **Enzyme**
  - Tryptase  $\beta$  mature dans les granules
  - Précurseurs Pro- $\alpha$  et Pro- $\beta$  sécrétés en permanence
  - Le dosage mesure les deux
- **Effets cliniques**
  - Bronchoconstriction
  - Perméabilité vasculaire
  - Fibrinolyse
- **Localisation:** mastocytes +++ et basophiles +
- Tryptasémie de base : corrélée à la **masse mastocytaire**

# Observation 1

- Femme 69 ans
- Réaction peropératoire
- Sufentanil, propofol, atracurium
- 3' après curare
- Urticaire généralisée, collapsus, tachycardie, bronchospasme

Que faites-vous?

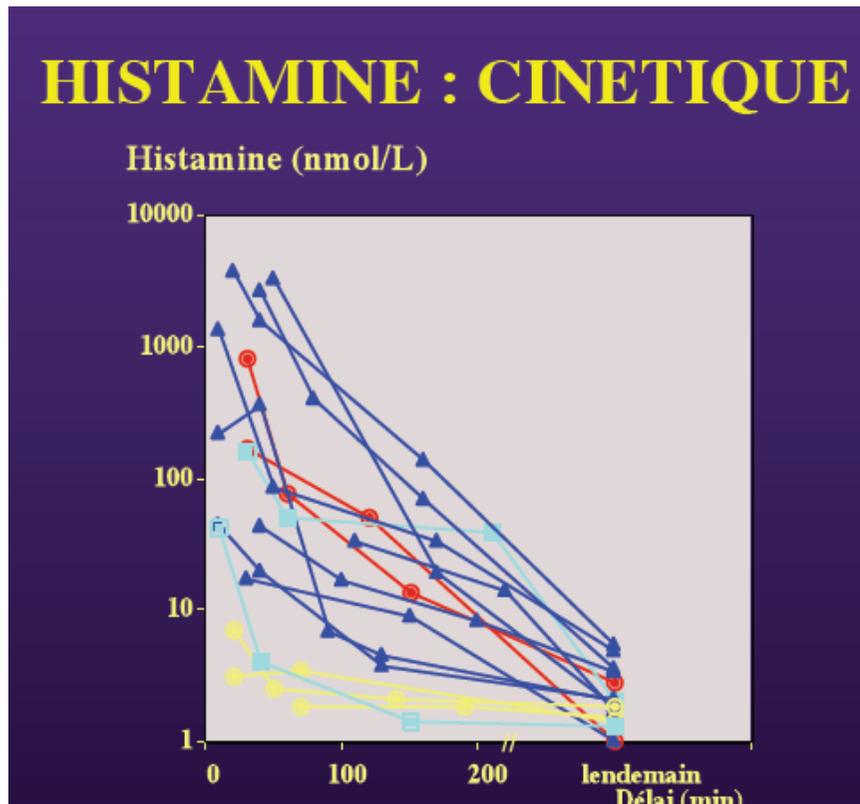
## Que faites-vous?

- Avant tout, vous prélevez histamine et tryptase **immédiatement**
  - Vrai
  - Faux

## Que faites-vous?

- Avant tout, vous prélevez histamine et tryptase **immédiatement**
  - Vrai
  - Faux, on traite d'abord la réaction en urgence.

# Cinétique de l'Histaminémie



3.3.3.2. Le pic d'histamine est observé dès la première minute qui suit la réaction. Le pic est d'autant plus élevé que la réaction est grave. La demi-vie d'élimination est ensuite de 15 à 20 minutes (NP2).

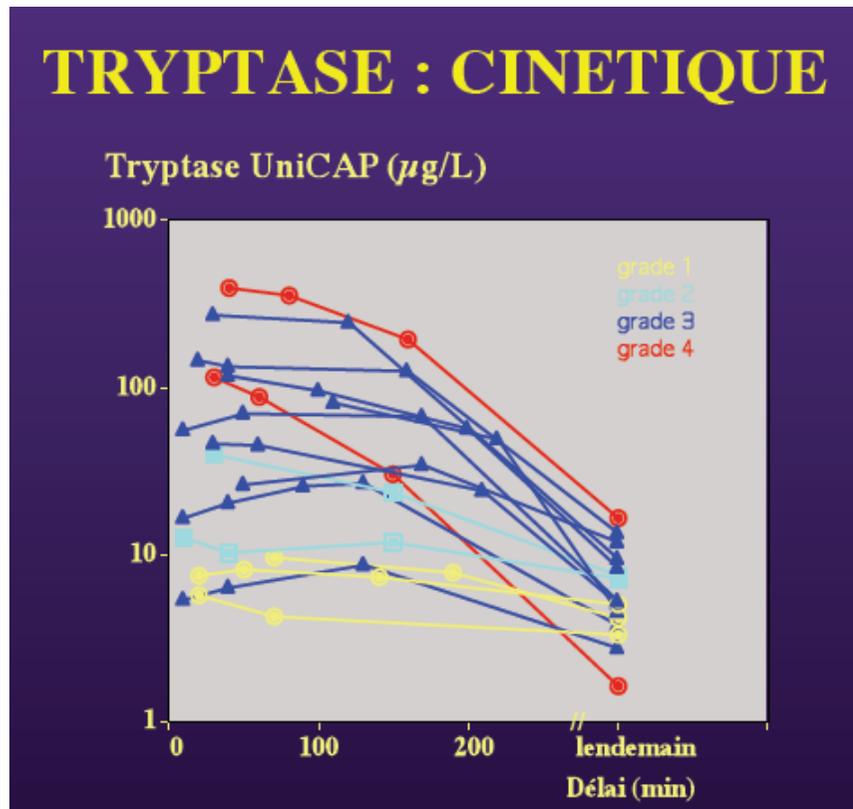
3.3.3.3. Le dosage du taux plasmatique d'histamine doit être effectué le plus précocement possible après le début de la réaction, surtout en cas de réaction peu sévère.

■ Pour les réactions cutanéomuqueuses isolées (grade 1), le délai idéal se situe moins de 15 minutes après la réaction, pour les réactions de grade 2, avant 30 minutes, et pour les réactions plus sévères, avant deux heures.

Dr Dominique LAROCHE - TESTS IMMUNOLOGIQUES DIAGNOSTIQUES D'UNE REACTION ANAPHYLACTIQUE PERANESTHESIQUE : HISTAMINE, TRYPTASE

Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA) / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 212-222

# Cinétique de la Tryptasémie



Dr Dominique LAROCHE - TESTS IMMUNOLOGIQUES DIAGNOSTIQUES D'UNE REACTION ANAPHYLACTIQUE PERANESTHESIQUE : HISTAMINE, TRYPTASE

3.5.2. En cas de réaction sévère, il faut prélever du sang pour le dosage de la tryptase, même si le délai optimal est dépassé (car la positivité de la tryptase peut excéder six heures) (NP2).

Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA) / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 212-222

# A quel moment faire les dosages?

Modes et temps de prélèvements sanguins pour les dosages d'histamine, de tryptase et d'IgE anti-ammonium quaternaire.

Dosages	Tube	Prélèvement <30 min	Prélèvement 1 à 2h	Prélèvement > 24 h
Histamine	EDTA	+	(+)	
Tryptase	EDTA/sec	+	+	+
IgE anti-AQ	Sec	+	(+)	(+)

+ : recommandé ; (+) : si non réalisé au moment de la réaction.

*Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA) / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 212–222*

Plus la réaction est sévère, plus on a le temps de doser l'histaminémie et la tryptasémie.

# Observation 1

- Femme 69
- Réaction peropératoire
- Sufentanil, propofol, atracurium
- 3' après curare
- Urticaire généralisée, collapsus, tachycardie, bronchospasme
- **Vous obtenez les résultats biologiques suivants**

	20 min	200 min
Tryptasémie (µg/L)	7,6	123
Histaminémie (nmol/L)	97	10

	20 min	200 min
Tryptasémie (µg/L)	7,6	123
Histaminémie (nmol/L)	97	10

- Vous constatez un profil évoquant une hypersensibilité non allergique
  - Vrai
  - Faux

	20 min	200 min
Tryptasémie ( $\mu\text{g/L}$ )	7,6	123
Histaminémie ( $\text{nmol/L}$ )	97	10

- Vous constatez un profil évoquant une hypersensibilité non allergique

- Vrai
- Faux

### 3.3.2. Dosage de la tryptase sérique.

3.3.2.1. L'augmentation franche de la concentration de tryptase sérique ( $> 25 \mu\text{g L}^{-1}$ ) est en faveur d'un mécanisme immunologique IgE-dépendant (NP2).

Les concentrations sont normales ou peu augmentées dans les réactions cutanéomuqueuses (grade 1) et les réactions systémiques modérées (grade 2).

3.3.1. La probabilité que la symptomatologie clinique soit liée à une réaction d'hypersensibilité immédiate est augmentée en présence d'une élévation des marqueurs que sont la tryptase sérique et l'histamine plasmatique (NP1),

même si une concentration normale n'exclut pas totalement le diagnostic (NP3).

Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA) / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 212–222

Une tryptasémie et une histaminémie normales ne permettent pas d'exclure totalement le diagnostic d'hypersensibilité allergique.

# Observation 2

- Femme 53
- Réaction peropératoire
- Fentanyl, propofol, atracurium
- 3' après curare
- Érythème généralisé, hypoTA, tachycardie, pas de bronchospasme
- Résolution spontanée en 5'

Quelles explorations prévoyez-vous par la suite?

- Quelles explorations prévoyez-vous par la suite?
  - TC anesthésiques et latex
  - TAB...

3.1. Tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité immédiate au cours d'une anesthésie doit bénéficier d'une investigation immédiate et à distance pour déterminer le type de réaction (IgE-dépendante ou non), l'agent causal et rechercher, le cas échéant, une sensibilisation croisée.

*Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA) / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 212–222*

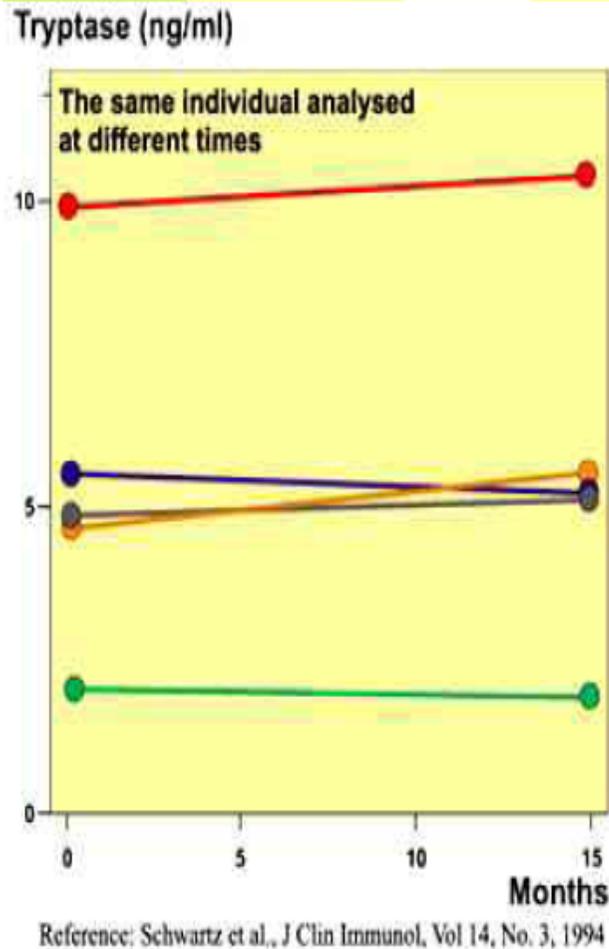
**-TC anesthésiques et latex: négatifs**  
**-TAB... négatifs**

Can J Anaesth. 2011 **Case Report: Perioperative immediate hypersensitivity involves not only allergy but also mastocytosis.** Renaud V, Goudet V, Mouton-Faivre C, Debaene B, Dewachter P

- Quelles explorations prévoyez-vous?
  - TC anesthésiques et latex: négatifs
  - TAB... négatifs
  
- Quel paramètre devriez-vous reconstrôler?
  - ... tryptasémie basale      27µg/L (N<10)

Can J Anaesth. 2011 **Case Report: Perioperative immediate hypersensitivity involves not only allergy but also mastocytosis.** Renauld V, Goudet V, Mouton-Faivre C, Debaene B, Dewachter P

# Comment interpréter les dosages?



3.3.2.3. Du fait de l'importante dispersion des valeurs normales d'un individu à l'autre, un échantillon à distance de la réaction est nécessaire pour interpréter les faibles augmentations (NP3).

*Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA) / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 212–222*

## COMPARAISON AU TAUX DE BASE

- Critères de positivité proposés par certains auteurs :
  - Doublement du taux de base?
  - Augmentation de 2 µg/L ?
  - Augmentation de 5 µg/L ?
  - Augmentation de 20%+2?

*Dr Dominique LAROCHE - TESTS IMMUNOLOGIQUES DIAGNOSTIQUES D'UNE REACTION ANAPHYLACTIQUE PERANESTHESIQUE : HISTAMINE, TRYPTASE*

*Valent, P. « Mast Cell Activation Syndromes: Definition and Classification ». Allergy 68, n° 4 (avril 2013): 417-424.*

# A quel moment faire les dosages?

Modes et temps de prélèvements sanguins pour les dosages d'histamine, de tryptase et d'IgE anti ammonium quaternaire.

Dosages	Tube	Prélèvement <30 min	Prélèvement 1 à 2h	Prélèvement > 24 h
Histamine	EDTA	+	(+)	
Tryptase	EDTA/sec	+	+	
IgE anti-AQ	Sec	+	(+)	(+)

+ : recommandé ; (+) : si non réalisé au moment de la réaction.

*Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA) / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 212–222*

Selon certains auteurs, étant donné la grande variabilité de la tryptasémie basale, une faible élévation au cours d'une réaction pourrait être prise en considération.

# Observation 3

- Femme de 35 ans
- Artiste peintre
- Vit à la campagne
- Sensation de malaise intense et vomissements après piquêre de guêpe
- Pas d'éruption

Vous réalisez les tests cutanés?

- Vrai
- Faux

## Vous réalisez les tests cutanés?

- Vrai
- Faux

Type de réaction	Tests diagnostiques TC / IgE Sp	Désensibilisation
Réaction locale	Positif	NON
	Négatif	NON
Réaction loco-régionale	Positif	NON
	Négatif	NON
■ Réaction générale <i>légère</i>	Négatif	NON
	<b>Positif</b>	<b>OUI</b>
Réaction générale <i>sévère cardio-respiratoire</i>	Négatif	NON
	<b>Positif</b>	<b>OUI</b>
Réaction inhabituelle (réactions retardées ou semi-retardées de type vascularite ou maladie sérique)	Positif	NON
	Négatif	NON

Modifié de: Position paper: immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI). The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1993;48:36-46.

## Vous réalisez les tests cutanés?

- Vrai
- Faux

Type de réaction	Tests diagnostiques TC / IgE Sp	Désensibilisation
Réaction locale	Positif	NON
	Négatif	NON
Réaction loco-régionale	Positif	NON
	Négatif	NON
■ Réaction générale <i>légère</i>	Négatif	NON
	<b>Positif</b>	<b>OUI</b>
Réaction générale <i>sévère cardio-respiratoire</i>	Négatif	NON
	<b>Positif</b>	<b>OUI</b>
Réaction inhabituelle (réactions retardées ou semi-retardées de type vasculairite ou maladie sérique)	Positif	NON
	Négatif	NON

Modifié de: Position paper: immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI). The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1993;48:36-46.

### *Tests cutanés aux venins d'abeille, de guêpe poliste et vespula*

- *Sensibilisation Poliste +*
  - *dilution 1µg/mL,*
  - *IgE 3,5 kUI/L*

## Vous dosez la tryptasémie?

- Vrai
- Faux

## Vous dosez la tryptasémie?

- Vrai
- Faux

- Recommandation EAACI :
  - Dosage systématique de la tryptasémie dans l'allergie aux venins

Birnbaum J, Lavaud F, Van der Brempt X, Groupe de travail Insectes SFA/ANAFORCAL. Allergie aux insectes, hyménotpères, moustiques et taons. *Epidémiologie* p42-51

- Les mastocytoses ont des réactions sévères avec de faibles sensibilisations
- Mastocytose et TSB élevée sont des FDR de sévérité de l'allergie,
- Réactions atypiques: manque les réactions cutanées
- Bilan allergologique peut être faiblement positif

Birnbaum J, Lavaud F, Van der Brempt X, Groupe de travail Insectes SFA/ANAFORCAL. Allergie aux insectes, hyménotpères, moustiques et taons. *Manifestations cliniques* p52-68

### *Tryptase Sérique Basale (TSB)*

- TSB : 15,4µg/l

# Allergie aux hyménoptères

- Prévalence de la Mastocytose chez l'allergique aux venins: 0,9 à 5,5%
- Prévalence de l'allergie aux venins dans la mastocytose: 20-30%
- Risque de réaction anaphylactique sévère (grade III et IV de Müller) augmente avec le taux de tryptasémie

4,25

RR 3,8

▶ 20µg/l

*Ruëff et al. « Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity ». Journal of Allergy and Clinical Immunology 2009*

- Le risque serait plus important dès 5 ou 6,6µg/l
- Le risque de réaction au cours du rush serait plus important
  - En fonction de la tryptasémie basale
  - Dans l'allergie au venin de guêpe

*Birnbaum J, Lavaud F, Van der Brempt X, Groupe de travail Insectes SFA/ ANAFORCAL. Allergie aux insectes, hyménoptères, moustiques et taons. Epidémiologie p42-51*

*Ruëff et al. « Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase ». The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010*

Vous ne désensibilisez pas cette patiente, c'est trop risqué.

- Vrai
- Faux

Vous ne désensibilisez pas cette patiente, c'est trop risqué.

- Vrai
- Faux, l'immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptère est généralement bien tolérée chez les patients porteurs de mastocytose ou d'une tryptasémie sérique basale élevée.

Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice

*Bonifazi, F., and the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Allergy 60, no 12 (2005): 1459–1470.*

In patients with underlying mast cell disease (elevated baseline serum tryptase and/or mastocytosis) VIT is well tolerated by the majority of affected patients (106–108). Only a few patients with mastocytosis had repeated severe reactions during immunotherapy necessitating the early suspension of treatment (109, 110).

Vous ne désensibilisez pas cette patiente, c'est trop risqué.

- Vrai
- Faux

Vous la désensibilisez à vie?

- Vrai
- Faux

Vous ne désensibilisez pas cette patiente, c'est trop risqué.

- Vrai
- Faux

Vous la désensibilisez à vie?

- Vrai
- Faux

# Allergie aux hyménoptères et mastocytose

## Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice

Bonifazi, F., and the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity.  
*Allergy* 60, no 12 (2005): 1459–1470.

### Recommandation EAACI :

- Choisir les venins pertinents
- Désensibilisation à vie
- Trousse d'urgence: 2 stylo d'adrénaline auto-injectable

Table 6. Risk of relapse after stopping venom immunotherapy

#### Elevated in

Adults vs children  
Honey bee vs *Vespa* allergic pts  
Pts with severe pretreatment SR  
Pts with SR during VIT to treatment injections or restings  
VIT duration 3 vs  $\geq 5$  years

#### □ Elevated basal serum tryptase

Mastocytosis  
High-skin sensitivity at stop

#### Not influenced by

Sex  
Atopy  
Venom specific IgE at stop  
Venom specific IgG at stop

#### Diminished if

i.c. Skin tests and venom Specific IgE negative at stop

VIT, venom immunotherapy.

Birnbaum J, Lavaud F, Van der Brempt X, Groupe de travail Insectes SFA/ ANAFORCAL. Allergie aux insectes, hyménoptères, moustiques et taons.  
*Epidémiologie* p42-51

Il est recommandé de doser la tryptasémie basale chez tout patient allergique aux venins d'hyménoptères.

Il est recommandé de conduire une désensibilisation prolongée chez les patients porteurs de mastocytose.

# Observation 4

- Homme 44 ans
- Commercial
- Symptômes d'effort systématiques:
  - Urticaire, dyspnée, parfois malaises
  - Bilan allergo négatif (TC,  $\omega$ 5gliadine...)
  - Améliorés sous anti-h1
- Exam Clinique: RAS

## ***Résultats***

Tryptasémie basale = 27,3µg/l

Que faites-vous?

Complément d'exploration pour rechercher une mastocytose.

## *Résultats*

Tryptasémie basale = 27,3µg/l

Que faites-vous?

Complément d'exploration pour rechercher une mastocytose.

Où?

Dans un centre de compétence mastocytose.

## *Résultats*

- Tryptasémie = 27,3µg/l

Que faites-vous?

Complément d'exploration pour rechercher une mastocytose.

Où?

Dans un centre de compétence mastocytose.

## **MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE**

### **CAT:**

Info sur le risque d'anaphylaxie en cas d'effort physique

Education du patient

Adaptation de la trousse d'urgence

# Critères diagnostiques des Mastocytoses systémiques reconnues par l'OMS

*Valent et al. Leuk Res 2001; 25: 603-25*

## Critères majeurs

**Infiltrat dense multifocal de mastocytes (>15 mastocytes agrégés) sur BOM et/ou sur autres organes atteints.**

## Critères mineurs

- a. plus de 25% de cellules fusiformes dans BOM ou dans organes extra-cutanés atteints ou plus de 25% de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur myélogramme.
- b. mutation du codon 816 du c-kit dans la moelle ou les autres organes extra-cutanés analysés
- c. Détection de mastocytes Kit+ exprimant CD2 et/ou CD25
- d. Tryptase sérique contrôlée > 20 ng/ml en dehors d'une autre hémopathie associée.

**1 critère majeur et 1 critère mineur**

**ou**

**3 critères mineurs**

Une tryptasémie basale  $>20\mu\text{g/L}$  est un critère mineur du diagnostic de la mastocytose qui doit faire adresser le patient dans un centre de compétence de la mastocytose.

# CONCLUSION

- Confusion fréquente entre anaphylaxie d'origine allergique et non allergique:
  - > **RETARD DIAGNOSTIQUE**
- **Quand doser la tryptasémie?**
  - **Anaphylaxie peropératoire : en aigu (diagnostic)**
  - **Anaphylaxie peropératoire : basale (facteur de risque)**
  - **Test de réintroduction positif**
  - **Réactions aux hyménoptères**
  - **Anaphylaxie Idiopathique**
  - **Au cours de réaction d'allure anaphylactique avec bilan allergo négatif?**
- **Quand chercher la mastocytose?**
  - **En cas de lésions cutanées évocatrices**
  - **En cas de tryptasémie basale élevée: supérieure à la normale**