



Tryptase : De l'anaphylaxie au syndrome biologique d'activation mastocytaire

En plus du traitement rapide avec l'adrénaline intramusculaire, l'élément essentiel de la prise en charge des suspicions d'anaphylaxie est le dosage de la tryptase sérique, y compris lors d'une syncope à la suite d'une exposition allergénique. En effet les urgentistes, les anesthésistes ou les praticiens sont régulièrement exposés lors de réanimations, à la possibilité d'une anaphylaxie, pour laquelle des investigations ultérieures doivent être envisagées en prévision d'une possible récurrence.

Dans la prise en charge initiale, il est important de prélever du sang dans la phase aiguë (entre 15 minutes et 4 heures de l'évènement déclenchant) pour confirmer l'origine anaphylactique de l'épisode. En effet, la mesure du taux de tryptase au pic de la dégranulation des mastocytes, en comparaison avec la valeur de tryptase basale (dosage plus de 24 heures après le choc) permet d'établir le diagnostic de syndrome d'activation mastocytaire (MCAS, Mast Cell Activation Syndrome).

La mise en évidence de signes biologiques d'activation mastocytaire confirme le contexte d'une anaphylaxie et conduit à entreprendre des investigations en vue de la prévention de récurrences ou pour exclure les facteurs prédisposants.

En présence d'un MCAS avec la modification significative des taux sériques de tryptase, la définition de l'anaphylaxie selon l'Académie mondiale d'allergie (WAO 2020) prend tout son sens, car elle inclut maintenant les manifestations isolées d'hypotension importante avec un large diagnostic différentiel. D'autres biomarqueurs, en particulier dans les urines de 24 heures (Méthyl-histamine, prostaglandine D ou leucotriène C4) n'ont pas acquis un réel consensus, mais peuvent être utiles dans des situations spécifiques. Quant au dosage de l'histamine plasmatique, il n'est pas préconisé.

Le syndrome d'activation mastocytaire (MCAS)

Le MCAS est défini par des manifestations cliniques suggestives et une équation simple :

TRYPTASE AIGUE > 120% de la TRYPTASE BASALE + 2 µg/L

Le syndrome MCAS est divisé en 4 sous-types en fonction des facteurs prédisposants ou de déclencheurs allergéniques objectivables. Ces derniers doivent être investigués par les spécialistes pour en définir le suivi et les traitements opportuns.

Sous-types de syndrome d'activation mastocytaire (MCAS)	
1. Primary clonal MACS	MCAS clonal (CMD): CKIT D816V + (positive)
2. MCAS primary, hereditary	MCAS (non CMD, Hereditary alpha tryptasemia (HαT) positive)
3. MCAS secondary	IgE Hypersensitivity or other trigger associated MCAS without clonal or HαT
4. Idiopathic MCAS	No trigger related, no clonal, no HαT

1. Le MCAS primaire clonal, est le premier facteur de risque d'une maladie clonale mastocytaire (CMD) ou d'une mastocytose avérée. La recherche de la **mutation du c-KIT D816V** dans le sang peut être réalisée dans l'évaluation initiale et est diagnostique dans la plupart des cas (Sensibilité ~80%). Dans les cas de syncopes isolées (Anaphylaxie stade 4) avec un facteur déclenchant allergénique, même en l'absence de tryptase élevée ou de signes autres de mastocytose la recherche de mutation c-KIT D816V est indiquée.

2. La deuxième forme de MCAS primaire est lié à l'**hypertryptasémie héréditaire (HαT)** ou familiale. Elle consiste à une duplication ou triplification de la chaîne alpha sur le gène TPSAB1 qui induit des taux modérément élevés de tryptase sanguine et constitue un risque pour les réactions d'hypersensibilité. La confirmation biologique de HαT est réalisée par une ddPCR (digital droplet quantitative PCR) complexe, réalisée en milieu universitaire pour l'instant.

3-4. Les autres types de MCAS regroupent les réactions d'hypersensibilité immédiate à des facteurs déclenchants allergéniques ou non identifiables (idiopathique). Plus d'une anomalie mastocytaire peuvent être présente chez le même patient.

La maladie clonale mastocytaire (CMD) et/ou la mastocytose systémique (MS)

Si les deux taux sériques de **tryptase sont élevés à > 20 µg/L**, ils constituent un critère diagnostique mineur de la mastocytose systémique ou cutanée. La prise en charge implique la collaboration avec un hématologue pour confirmer ou infirmer la présence d'une mastocytose systémique selon les critères WHO 2021. Les signes cliniques, la ponction biopsie médullaire avec immunophénotypisation des mastocytes (MC) et la recherche de la mutation activante du c-KIT (D816V ou autres) sont déterminants pour le diagnostic de **mastocytose systémique**, de même que la recherche d'autres mutations « DRIVER » onco-hématologiques qui permettent d'en définir le traitement et le pronostic.

Systemic mastocytosis 2021 criteria		(1 MA or 3/4 MI)
Major (MA)		Multifocal dense infiltrates of mast cells (>15 MC in aggregates) in the bone marrow and/or other tissue
Minor (MI) (3/4)	1	> 25% of mast cells (MC) are atypical MC in bone marrow or other tissue*
	2	KIT- activating KIT* points variant(s) at codon D816V or others in blood, bone marrow or other tissue
	3	MC expressing CD25 with or without CD2, or CD30*
	4	Baseline tryptase level >20 µg/L, except in myeloid neoplasm or adapted in case of HαT (+ 9 µg/l)* per additional α-tryptase copy number

• Ajouté dans la révision récente

Spécifiquement la mutation du **c-KIT D816V** induit un gain de fonction (GOF) de la voie impactée : médiée par les tyrosine-kinases (TK), elle conduit à un signal amplifié de différenciation, survie et prolifération des MC. Ceci se traduit le plus souvent par des taux de tryptase mesurables très variables selon les individus.

Les manifestations cliniques d'une mastocytose pré-clinique ou indolente sont maintenant regroupées sous le terme nosologique de **maladie clonale mastocytaire** (CMD), défini par une mutation génétique, qui explique entre autres, les formes paucisymptomatiques, le risque d'ostéoporose ou de réactions majeures d'hypersensibilité, en particulier aux hyménoptères.

Le score clinique de REMA et la prévention de récurrence de MCAS

En présence d'un choc anaphylactique sans manifestation allergique cutanéomuqueuse (syncope isolée avec facteur déclenchant), le score clinique de REMA aide à identifier les individus pour lesquels une recherche de mutation c-KIT D816V est conseillée pour confirmer la CMD.

REMA clinical score		Positive if > 2 = c-KIT D816V mutation ?
	Score	Variable
Gender	+1	Male
	-1	Female
Clinical signs	+1	Absence of hives, pruritus, angioedema
	-2	Hives, pruritus, angioedema
	+3	Pre / syncope
Basal tryptase	-1	<15 ug/l
	+1	>25 ug/l

Ce diagnostic est important car les professionnels vont proposer un traitement opportun ou une immunothérapie à vie dans les cas d'hypersensibilité aux hyménoptères avec un risque de réactions systémiques. Alors que l'Imatinib est inefficace lorsque le patient est porteur de la mutation c_KIT D816V dans la moelle et/ou la peau, d'autres inhibiteurs spécifiques des tyrosine kinases (Midostaurine ou Avapritinib) constituent des options nouvelles à discuter avec les spécialistes au cas par cas, en fonction des complications.

Pratique :

1. Tryptase sérique, serum : 25.2 pts OFAS, résultat en 1 jour
2. Mutation c-KIT D816V, sang EDTA : 228.60 pts OFAS, résultat en 10 jours
3. Hypertryptasémie alpha héréditaire (H α T) (ddPCR) : Externe : Uni Basel, résultat en 14 jours

Lausanne, juillet 2023

Auteurs et personnes responsables



Dr. méd. Eric Dayer, PD
FMH Médecine interne
FAMH Immunologie



Ms. ès. Sc. Daichi Horiguchi
FAMH Chimie clinique



Dr. méd. Yordanka Tirefort, MD
FAMH/FMH Hématologie et Médecine interne

Références

- 1 Rama T.A et al. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023; <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.11.042>
- 2 Gülen T. et al., J Allergy Clin Immunol Pract 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.011>
- 3 El Hussein S., et al. Cancers 2022, <https://doi.org/10.3390/cancers14143474>