



HAL
open science

Étude rétrospective de la tryptase en pédiatrie

Constance Gonzalez

► **To cite this version:**

Constance Gonzalez. Étude rétrospective de la tryptase en pédiatrie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03409098

HAL Id: dumas-03409098

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03409098>

Submitted on 29 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Etude rétrospective de la tryptase en pédiatrie

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Octobre 2021

Par Madame Constance GONZALEZ

Née le 3 décembre 1993 à Clermont-Ferrand (63)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ALLERGOLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) VITTE Joana

Co-directeur

Madame le Docteur AGABRIEL Chantal

Assesseur

Monsieur le Docteur MICHEL Moïse

Co-directeur

Etude rétrospective de la tryptase en pédiatrie

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Octobre 2021

Par Madame Constance GONZALEZ

Née le 3 décembre 1993 à Clermont-Ferrand (63)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ALLERGOLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) VITTE Joana

Co-directeur

Madame le Docteur AGABRIEL Chantal

Assesseur

Monsieur le Docteur MICHEL Moïse

Co-directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967

MM. les Professeurs

DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs

MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs

O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs

P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs

C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président

F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs

A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs

H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur

W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs

S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs

E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
PANUEL Michel <i>Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
PARRATTE Sébastien <i>Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
RAOULT Didier <i>Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)
FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE B

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH) *Surnombre*
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703
MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BRUNET Philippe (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012(MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NEUROCHIRURGIE 4902

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

NUTRITION 4404

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLES Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 480

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Au Professeur Pascal Chanez, qui a accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez recevoir, Monsieur le Professeur, l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

Au Docteur Joana Vitte, co-directrice, je te remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Merci pour ton implication dans la réalisation de cette thèse et pour la formation que tu nous apportes.

Au Docteur Moïse Michel, co-directeur de ce travail. Je te remercie pour tes multiples conseils et pour toutes les heures que tu as consacrées à diriger cette thèse. Merci pour ta disponibilité, tes conseils, ta rigueur et ta réassurance.

Au Docteur Agabriel qui a accepté avec enthousiasme de juger ce travail. Merci de m'avoir accueillie tous les jeudis matin en consultation pour me faire découvrir l'allergologie pédiatrique. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de partager votre expérience à l'occasion de cette thèse.

Au personnel des services hospitaliers que j'ai côtoyé, votre dévouement force l'admiration.

A mes co-internes qui ont partagé mes années d'apprentissage.

A mes amis clermontois.

A Émilie et Cyrielle qui me soutiennent depuis tant d'années.

A Margaux, Solenne, Coline, Emma et Victoire, qui m'ont entourée pendant toutes ces merveilleuses années.

A mes colocataires, Sara, Robinson, Hugo et Lisa pour leur joie de vivre.

Au Club du 5, pour votre présence au quotidien pendant ces trois ans et votre amitié précieuse.

A Charlotte, in memoriam.

Ta bonne humeur, ton intelligence, ta tendresse et ta positivité ont illuminé mes années d'internat. Tu étais un véritable exemple et une source d'inspiration.

A ma famille, mes parents, mes frères, Gautier et Morand, ma sœur, Victoire, qui m'ont soutenue et qui ont toujours été là pour moi.

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
A. Anaphylaxie / Hypersensibilité immédiate.....	1
1. Définitions & Épidémiologie.....	1
2. Physiopathologie et classification	4
3. Outils diagnostiques de l’anaphylaxie : tryptase et autres marqueurs biologiques.....	9
B. Épidémiologie des anaphylaxies pédiatriques.....	17
1. Épidémiologie générale.....	17
2. Anaphylaxies alimentaires pédiatriques	18
3. Anaphylaxies pédiatriques aux venins d’hyménoptères.....	19
4. Anaphylaxies médicamenteuses pédiatriques.....	19
5. Anaphylaxies pédiatriques peropératoires	20
6. Facteurs favorisants & mortalité.....	22
PROBLEMATIQUE & OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	24
MATERIELS ET METHODES	25
A. Population d’étude.....	25
B. Éthique.....	25
C. Constitution de la cohorte et recueil de données	25
D. Dosage de la tryptase	26
E. Analyses statistiques	28
RESULTATS.....	29
A. Résultats de la constitution de la cohorte	29
B. Population.....	30
1. Démographie de la cohorte.....	30
2. Données cliniques de la réaction	32
3. Explorations allergologiques	37
4. Diagnostics différentiels.....	40
C. Tryptase	41
1. Chronologie des différents prélèvements.....	41
2. Tryptase en fonction de la gravité de la réaction.....	48
D. Analyse des différents algorithmes	51
DISCUSSION	54
CONCLUSION	61

BIBLIOGRAPHIE..... 62

ABREVIATIONS..... 71

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Physiopathologie de l'hypersensibilité à l'immunoglobuline E	5
Figure 2 : Cinétique de la tryptase au cours de l'activation mastocytaire	15
Figure 3 : Dosage immunologique de la tryptase	27
Figure 4 : Schéma de la constitution de la cohorte d'étude.....	30
Figure 5 : Distribution de la tryptase selon le contexte clinique.....	50

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de l'intensité de la sévérité de l'hypersensibilité immédiate	9
Tableau 2 : Isoformes de la tryptase	10
Tableau 3 : Démographie et caractéristiques de la population d'étude	36
Tableau 4 : Détail des allergènes alimentaires.....	38
Tableau 5 : Détail des allergènes médicamenteux	39
Tableau 6 : Analyse des tryptases en fonction du timing et fonction des groupes cliniques	45
Tableau 7 : Analyse des cinétiques des prélèvements de tryptase	47
Tableau 8 : Taux des tryptases aiguës selon la sévérité de la réaction clinique	49
Tableau 9 : Comparaison des trois algorithmes dans la population générale	51
Tableau 10 : Comparaison des trois algorithmes dans le groupe Urgences	52
Tableau 11 : Comparaison des trois algorithmes dans le groupe Réanimation.....	52
Tableau 12 : Comparaison des trois algorithmes dans le groupe Peropératoire	53

INTRODUCTION

A. ANAPHYLAXIE / HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE

1. Définitions & Épidémiologie

Les recommandations récentes de 2020 de la World Allergy Organization (WAO) définissent l'anaphylaxie comme étant une « réaction d'hypersensibilité systémique grave dont l'apparition est généralement rapide et peut entraîner la mort. L'anaphylaxie sévère est caractérisée par une atteinte des voies respiratoires et/ou de la circulation, et peut se produire sans atteinte cutanée ou de choc circulatoire » (1). Bien qu'elle soit considérée comme une maladie rare, l'anaphylaxie représente un enjeu majeur de santé publique, compte tenu de l'impact sur la qualité de vie des patients (2) mais également l'impact socio-économique de la prise en charge des maladies allergiques. En effet, le total des coûts médicaux annuels de l'allergie et de l'anaphylaxie est estimé à 225 millions de dollars par an aux États-Unis (3). La prévalence des maladies allergiques est en augmentation dans le monde (4). Le traitement de première intention recommandé de l'anaphylaxie repose sur l'injection d'adrénaline par voie intramusculaire ou intraveineuse (1,2). Retarder son administration est associé à une augmentation de la mortalité (5).

L'anaphylaxie est la réaction allergique la plus sévère et redoutée car elle expose les patients à un risque de décès. Elle exige une reconnaissance rapide des symptômes et une prise en charge immédiate par le personnel soignant. Son diagnostic est souvent retardé devant des symptômes imitant ceux d'autres maladies tels que l'asthme ou l'urticaire et variables dans le temps (6).

Le diagnostic de l'anaphylaxie est clinique, selon des critères diagnostiques publiés par l'Organisation Mondiale de l'Allergie et l'ensemble des sociétés savantes d'allergologie et d'immunologie clinique (7).

Elle implique généralement deux organes ou plus, parmi le système cutanéomuqueux, le système respiratoire, le système cardiovasculaire et/ou le système gastro-intestinal (6).

La première définition de l'anaphylaxie a été donnée par Charles Richet et Paul Portier (8) en 1902 suite à une expérimentation ayant permis de mettre en évidence un mécanisme physiologique dans lequel le système immunitaire, a priori dévolu à la protection de l'organisme, se retourne contre ce dernier et provoque une réponse inappropriée.

Les patients présentant des troubles allergiques tels que la dermatite atopique, la rhinoconjonctivite allergique, l'allergie alimentaire et l'asthme allergique peuvent présenter des signes et symptômes aigus de leur maladie très rapidement après l'exposition à un allergène (9). Les principaux allergènes déclenchant des anaphylaxies sont les aliments, les venins d'hyménoptères et les médicaments (1).

L'apparition aiguë de l'anaphylaxie ainsi que sa nature variable dans le temps rendent difficile la mise en place d'études prospectives. En effet, les études se basent majoritairement sur les données des admissions hospitalières pour évaluer la prévalence des anaphylaxies ce qui en sous-estime probablement le taux réel. Celles-ci se produisent plus fréquemment en dehors des milieux hospitaliers n'entraînant pas toujours une hospitalisation. Des publications récentes montrent une incidence mondiale de l'anaphylaxie comprise entre 50 et 112 épisodes pour 100 000 personnes-années, tandis que la prévalence estimée sur la vie entière est de 0,3 à 5,1% (1).

L'anaphylaxie représente jusqu'à 0,26 % de l'ensemble des admissions hospitalières, bien qu'il existe des différences marquées dans les taux d'admissions liées aux anaphylaxies au niveau mondial, en Europe les taux varient de 1,5 à 7,9 pour 100 000 personnes-années, les plus élevés sont enregistrés en Australie (17 pour 100 000 personnes-années), les plus faibles aux États-Unis (2,5 pour 100 000 personnes-années) (10). Il est important de souligner que les recommandations d'hospitalisation en vigueur lorsqu'un patient présente une anaphylaxie ne sont pas les mêmes dans chaque pays.

En Europe, on estime qu'environ 1 individu sur 300 de la population présentera une anaphylaxie au cours de sa vie. L'incidence de l'anaphylaxie en Europe est estimée à 1,5-7,9 pour 100 000 personnes-années (11). Ces chiffres sont variables selon l'âge des patients et selon les différentes régions européennes. Les données de ces études résultent du recueil de dossiers médicaux, de bases de données nationales et de données recueillies par les médecins généralistes ou spécialistes. Le taux de létalité de l'anaphylaxie en Europe est faible, il est estimé à moins de 0,0001%.

Selon une étude rétrospective réalisée en France de 1979 à 2011, 1603 cas d'anaphylaxie mortelle ont été identifiés : 1564 cas (97,6%) chez des adultes et 39 cas (2,4%) chez des enfants (12). Cette étude met en évidence un taux d'anaphylaxie mortelle plus élevé dans la population adulte, notamment après 70 ans, et qu'il est plus élevé chez les hommes que chez les femmes d'environ 25%. Les anaphylaxies mortelles sont principalement dues aux médicaments, en particulier les antibiotiques. Par ailleurs, le taux de létalité est en diminution de 2% / an (exprimé par million d'habitants et par an) (12).

Aux États-Unis, une étude rétrospective de 1999 à 2010 a recensé 2458 cas d'anaphylaxie mortelle avec une prévalence de 0,69 personne par million d'habitants (13). Au Royaume-Uni, entre 1992 et 2012 le nombre d'hospitalisations pour anaphylaxie de la population générale est passé de 1 à 7 cas pour 100 000 habitants/an, sans augmentation de l'incidence des décès liés aux anaphylaxies (14). La prévalence des anaphylaxies mortelles au Royaume-Uni est de 0,33 par million d'habitants (15). On ne note pas de différence de mortalité entre les hommes et les femmes.

2. Physiopathologie et classification

a) *Physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate*

L'hypersensibilité immédiate est une réponse immunitaire disproportionnée et inadaptée mettant en jeu un antigène (allergène) et une immunoglobuline de classe E (IgE) qui lui est spécifique chez un sujet prédisposé. Cette réaction d'hypersensibilité immédiate se déroule en deux phases distinctes (figure 1).

La première phase de la réaction d'hypersensibilité est la phase de sensibilisation vis-à-vis de l'antigène, elle correspond au premier contact avec celui-ci. Cette phase est asymptomatique. L'antigène présent dans une source allergénique donnée va pénétrer dans l'organisme via l'épithélium cutané, digestif et/ou respiratoire. Il sera ensuite capté par une cellule présentatrice d'antigène, qui va migrer vers les organes lymphoïdes secondaires où l'antigène sera présenté à un lymphocyte T naïf. En présence d'interleukine-4 (IL-4) et d'interleukine-13 (IL-13), ces cellules T acquièrent alors un phénotype de cellule T Helper de type 2 (TH2) et vont participer à mettre en place une importante réaction immunitaire. Les cellules TH2 stimulent les lymphocytes B par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, ce qui incite les cellules B à subir une recombinaison isotypique par changement de classe. La coopération avec les lymphocytes B entraîne la synthèse d'immunoglobulines de classe E spécifiques de l'antigène (9,16,17).

Ces IgE spécifiques vont alors se fixer, via le fragment Fc, sur le récepteur de forte affinité FcεRI présent à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Les mastocytes sensibilisés ont une durée de vie prolongée, pouvant atteindre plusieurs années au sein de différents tissus.

La deuxième phase, dit « de contact » se produit à chaque fois que l'organisme est de nouveau en contact avec l'antigène. En effet, la réintroduction dans l'organisme de l'allergène vis-à-vis duquel le patient s'est préalablement sensibilisé va entraîner le pontage, par l'allergène se fixant sur le fragment Fab, de deux molécules d'IgE spécifiques fixées à la surface des mastocytes et des basophiles.

Lorsque l'agrégation des FcεRI est suffisamment forte et durable, cela déclenche des événements de signalisation intracellulaire qui aboutissent à l'activation des mastocytes et des basophiles, avec une forte augmentation du calcium intracellulaire, provoquant alors la libération du contenu des granules sécrétoires présents dans le cytoplasme des basophiles et des mastocytes. Ces granules déversent dans le milieu extérieur d'importantes quantités de médiateurs préformés, le plus abondant étant l'histamine. Par ailleurs, cette activation cellulaire va conduire à la synthèse et à la libération de médiateurs, dits néoformés, au bout de quelques heures. Les médiateurs libérés vont agir sur plusieurs organes cibles, responsables de signes cliniques observés (9).

La présence du récepteur FcεRI sur la membrane des mastocytes et aux basophiles leur confère la capacité de répondre à la stimulation allergénique IgE-dépendante de manière très rapide.

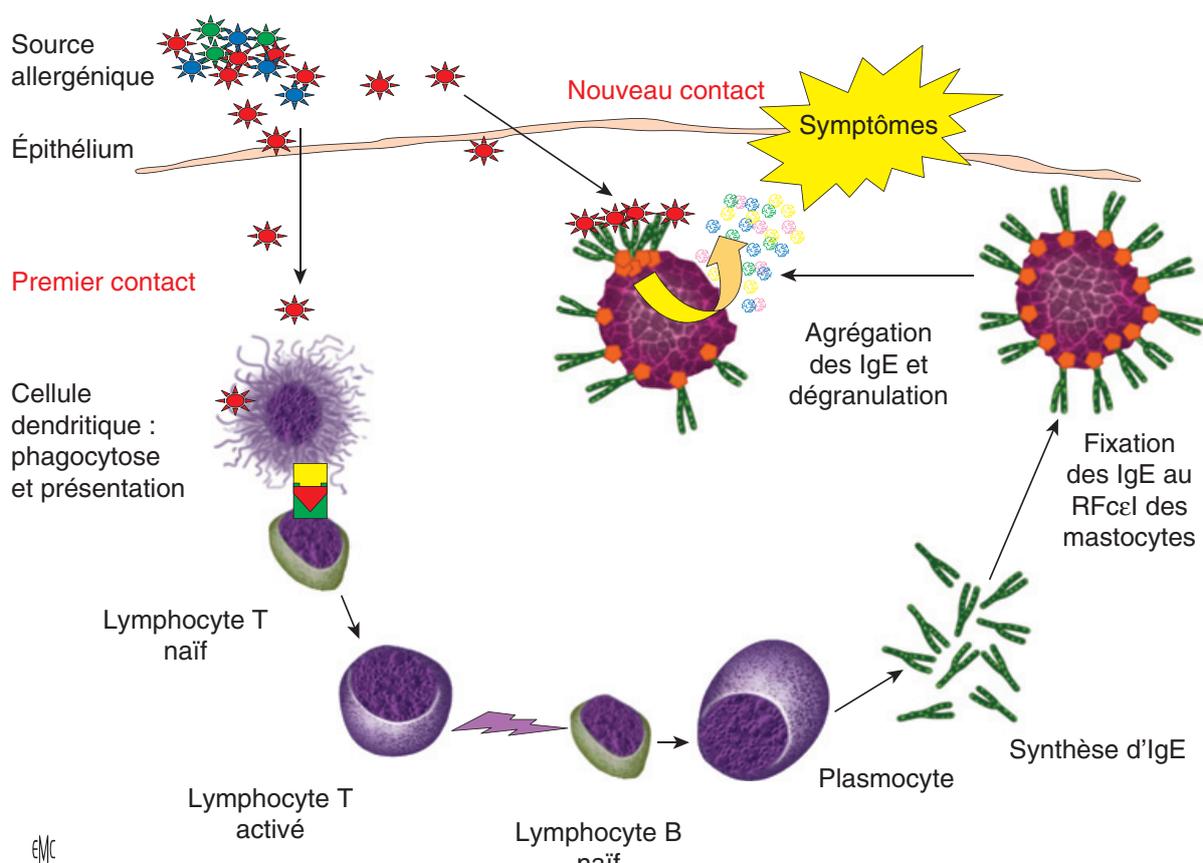


Figure 1 : Physiopathologie de l'hypersensibilité à l'immunoglobuline E (18)

Les médiateurs relargués dans le milieu extracellulaire peuvent agir sur différents organes :

- au niveau du cœur : augmentation de la contractilité myocardique et tachycardie, et diminution de la conduction auriculo-ventriculaire
- au niveau des vaisseaux : vasodilatation généralisée, d'abord artérielle (choc hyperkinétique) puis capillaire avec extravasation de plasma responsable d'une hypovolémie (choc vasoplégique) ;
- au niveau des voies respiratoires : la vasodilatation génère une congestion avec œdème (bronchique et/ou laryngé et/ou de la muqueuse nasale) et libération de médiateurs dont les effets constricteurs (bronchoconstriction, spasme laryngé), associés à l'œdème et à la sécrétion de mucus se traduisent par une obstruction (nasale, laryngée, bronchique, pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire aiguë) ;
- au niveau cutanéomuqueux : flush cutané, prurit avec érythème et urticaire, œdème de Quincke entraînant une dyspnée inspiratoire, un stridor, une modification de la voix et une difficulté à avaler
- au niveau digestif : augmentation de la contractilité des muscles lisses entraînant des manifestations gastro-intestinales telles que des nausées, douleurs abdominales, vomissements et diarrhées
- de manière plus atypique, il peut également y avoir des atteintes conjonctivales (prurit oculaire, larmolements, ...)

Lorsque la réaction d'hypersensibilité immédiate concerne plusieurs organes, de façon simultanée, on parle alors d'anaphylaxie. Le choc anaphylactique se produit lorsque l'anaphylaxie entraîne une hypotension sévère avec un collapsus cardio-vasculaire.

b) Mastocytes et Polynucléaires Basophiles

En 1878, le médecin allemand Paul Ehrlich identifia deux types de cellules ayant un rôle prédominant dans les maladies allergiques ; les mastocytes et les polynucléaires basophiles (19). Ce sont des cellules de l'immunité innée dérivées de la cellule souche hématopoïétique (caractérisée par l'expression du CD34) issues de la lignée myéloïde.

La maturation du basophile a lieu dans la moelle osseuse tandis que le mastocyte quitte la moelle osseuse sous forme de progéniteur, et sa maturation s'effectue dans les tissus cibles comme la muqueuse respiratoire, digestive, la peau ou les ganglions à l'exception de certains mastocytes tissulaires issus de la vie embryonnaire (20). Cette maturation est due à l'action de différents facteurs de croissance tel que l'interleukine 3 (IL-3), la Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) et le Stem Cell Factor (SCF) (21). Les polynucléaires basophiles sont des cellules circulantes ayant une durée de vie relativement courte (plusieurs jours) contrairement aux mastocytes qui sont tissulaires et dont la durée de vie est de plusieurs mois. Les mastocytes sont localisés dans les tissus conjonctifs constituant l'interface avec l'environnement : peau, système digestif, voies aériennes, système urinaire, vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Les mastocytes et les basophiles présentent des caractéristiques morphologiques et phénotypiques différentes (22). Elles sont caractérisées par la présence abondante de granules cytoplasmiques. Le basophile est une petite cellule de 7-12 μm qui contient de multiples « petits » granules. Le mastocyte mesure environ 14-30 μm et contient de « gros » granules sécrétoires. Tant que la cellule n'a pas reçu de signal, les granules restent au repos et leur contenu n'est pas libéré. Les granules sécrétoires des mastocytes sont des vésicules de grande taille (0,5 à 1 μm), programmés pour libérer leur contenu de manière rapide et massive. En effet, la quasi-totalité du contenu des granules sécrétoires peut être libérée lors d'un seul événement de stimulation permettant un effet biologique maximal (23). Les granules contiennent différents médiateurs et certains diffèrent entre les deux cellules. Les granules des mastocytes contiennent de nombreuses protéases qui ne leur sont pas spécifiques et des endopeptidases spécifiques. La tryptase est une sérine protéase de 134 kDa spécifique du mastocyte, bien qu'il en existe au sein des basophiles, qui en contiennent 100 fois moins (24). Quant à l'histamine, elle est présente dans les deux types de cellules mais également à des concentrations différentes, en effet, les granules des mastocytes en contiennent plus que ceux du basophile (1-15 pg/cellule vs 1-2 pg/cellule) (22).

Les mastocytes et les basophiles sont les seuls types cellulaires présentant à leur surface le récepteur de forte affinité aux IgE Fc ϵ RI sous sa forme complète $\alpha\beta\gamma 2$.

Les mastocytes sont impliqués dans de nombreux processus pro et anti-inflammatoires (25). Par exemple, des études *in vitro* appuient l'hypothèse que la tryptase participe au remodelage du tissu conjonctif en favorisant la prolifération des fibroblastes et l'expression du collagène de type I (26). Ainsi, les mastocytes sont impliqués dans les processus de fibrose et de cicatrisation.

A l'inverse, la tryptase dégrade le collagène de type IV et la fibronectine et peut activer une protéase qui régule la dégradation de la matrice extracellulaire. Ces activités démontrent que les protéases des mastocytes sont impliquées dans la dégradation et le remodelage de la matrice extracellulaire (27).

Par ailleurs, ces cellules possèdent des marqueurs spécifiques de surface, comme le FcεRIα, ou le Stem Cell Factor Receptor KIT (CD117 ou c-Kit) pour le mastocyte.

Les mastocytes jouent un rôle physiologique essentiel puisqu'ils représentent des sentinelles immunologiques à l'interface entre l'organisme et l'environnement, en effet ils sont présents dans les tissus tel que les poumons, la peau ou le tube digestif. Ils possèdent un rôle déterminant dans la protection de l'organisme vis-à-vis de nombreux pathogènes (bactéries, parasites) via leurs multiples récepteurs de surface et les différentes cytokines et chimiokines qu'ils produisent (28). Les mastocytes ont de plus un rôle dans les processus d'angiogenèse, de fibrose et de cicatrisation. Par ailleurs, les mastocytes représentent les principales cellules effectrices et régulatrices des maladies allergiques (29).

c) *Classification de Ring et Messmer*

Différents systèmes de stratification de la gravité de l'anaphylaxie ont été utilisés, notamment pour optimiser leur prise en charge. Cependant, il n'existe actuellement pas de classification standardisée et acceptée au niveau international (1).

La classification de Ring et Messmer, présente dans le tableau 1, est l'une des plus connues et des plus utilisées dans le monde. Elle a été développée en 1977 et permet

de classer en quatre stades l'intensité de la sévérité de l'hypersensibilité immédiate. L'anaphylaxie est définie à partir du grade II tandis que le grade I correspond à une réaction d'hypersensibilité immédiate strictement limitée au système cutanéomuqueux (30).

Grade	Atteinte
I	Signes cutanéomuqueux Érythème, urticaire avec ou sans angioœdème
II	Atteinte multiviscérale modérée Signes cutanéomuqueux +/- hypotension artérielle +/- tachycardie +/- toux, dyspnée +/- signes digestifs
III	Atteinte mono ou multiviscérale grave Collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie +/- troubles du rythme cardiaque +/- bronchospasme +/- signes digestifs Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents
IV	Arrêt cardio-circulatoire et respiratoire

Tableau 1 : Classification de l'intensité de la sévérité de l'hypersensibilité immédiate (30)

3. Outils diagnostiques de l'anaphylaxie : tryptase et autres marqueurs biologiques

a) Tryptase

La tryptase représente 20 à 50% du contenu protéique total des mastocytes (31,32). En l'absence de dégranulation mastocytaire ou de pathologies mastocytaires, le taux de tryptase sérique reste stable à l'âge adulte. Il varie cependant aux âges extrêmes de la vie : elle est plus élevée pendant les 3 premiers mois de la vie et peut à nouveau augmenter après 60 ans. De ce fait, c'est un marqueur spécifique et sensible de l'activité et du pool mastocytaire de l'organisme.

Il existe deux principales isoformes de la tryptase sérique chez l'adulte : l' α -tryptase et la β -tryptase. L' α -tryptase est sécrétée en continu sous forme monomérique, sans activité enzymatique connue. Elle est le reflet de la masse mastocytaire de l'organisme et sa sécrétion permanente correspond au taux de tryptase sérique basal. La β -tryptase, ayant une activité de protéase, est majoritairement stockée dans les granules sécrétoires sous forme homotétramérique et est notamment libérée lors d'une réaction anaphylactique. Une partie de la β -tryptase est sécrétée sous forme monomérique à l'état basal. L'existence d'hétérotétramères $\alpha_2\beta_2$ dans les granules sécrétoires a été démontrée récemment (33). Les autres isoformes (tableau 2) de la tryptase sont peu décrits (34).

Isoforme	Gène	Activité enzymatique	(Pro)-monomère	Tétramère
α -tryptase	TPSAB1	Absence	Absence	Homotétramère (forme inactive) Hétérotétramère α/β – tryptase (forme active)
β I-tryptase	TPSAB1 ou	Présence		Forme transmembranaire
β II-tryptase	TPSB2			
β III-tryptase	TPSB2			
γ -tryptase	TPSG1			Non décrit
δ -tryptase	TPSD1	Absence	Tronqué	

Tableau 2 : Isoformes de la tryptase (34)

b) *Histamine*

L'histamine est le principal médiateur responsable des signes cliniques observés à la phase aiguë d'une réaction allergique. L'histamine est une amine issue de la décarboxylation de l'histidine. Elle est stockée dans les granules sécrétoires de tous les mastocytes matures et des basophiles, dans les mêmes proportions, de par un mécanisme similaire de synthèse et de stockage (35). Par ailleurs, il a été montré que les taux d'histamine plasmatique sont significativement élevés chez les patients atteints de différentes pathologies mastocytaires (36).

Elle agit sur quatre types de récepteurs différents dont l'activation est à l'origine de différentes actions : une bronchoconstriction, une vasodilatation et une vasoperméation entraînant un œdème et permettant l'afflux de cellules inflammatoires, une augmentation de la perméabilité des cellules épithéliales, une augmentation de la production de mucus, des manifestations cutanées : érythème et prurit.

Lors de la dégranulation mastocytaire, elle est relarguée très rapidement dans le milieu extracellulaire. Une fois libérée dans la circulation, l'histamine est rapidement métabolisée par l'histamine méthyl transférase en métabolites inactifs qui sont ensuite éliminés dans les urines.

L'histamine plasmatique a une demi-vie courte (1 à 2 minutes), et des variations diurnes, ce qui exclut généralement son utilisation comme examen de routine lors de la suspicion d'une réaction anaphylactique (36). En effet, le prélèvement devrait être réalisé dans les premières minutes de la réaction allergique et pris en charge au laboratoire dans les plus brefs délais pour éviter la libération *in vitro* non spécifique de l'histamine contenue dans les globules rouges.

c) *Autres médiateurs impliqués*

De nombreux médiateurs sont produits et relargués par les mastocytes lors de leur activation. Leur utilisation est proposée par certains auteurs pour le diagnostic de l'anaphylaxie.

L'histamine urinaire et ses métabolites (méthyl histamine et l'acide méthylimidazole acétique) peuvent être recueillis sur des échantillons d'urine récoltés pendant 24 heures. Les taux urinaires des métabolites de l'histamine sont élevés chez les patients atteints de mastocytose systémique contrairement aux patients atteints de mastocytose cutanée (37). Ces métabolites sont augmentés chez les patients présentant une activation aiguë des mastocytes induite par une exposition à un allergène, telle que celle observée lors d'une anaphylaxie (35). Des augmentations de l'acide méthylimidazole acétique urinaire peuvent également être observées après l'ingestion d'aliments transformés à forte teneur en histamine (fromage, charcuterie). Cependant, les dérivés urinaires de l'histamine ne sont pas utilisés en routine car ils peuvent être augmentés dans une grande variété de conditions non allergiques. De plus, ils nécessitent un recueil des urines sur 24 heures ce qui n'est pas toujours réalisable et est soumis à un risque de contamination bactérienne.

Les mastocytes humains génèrent et libèrent des médiateurs lipidiques eicosanoïdes par le biais d'un signal d'activation transmembranaire avec influx de calcium. Les prostaglandines (PGD₂) et les leucotriènes sont des produits métaboliques de l'acide arachidonique. La PGD₂ provoque une bronchoconstriction, une vasodilatation et à une vasoperméabilité accrue. Les taux circulants de PGD₂ et de son principal métabolite sont notamment retrouvés chez les individus présentant une anaphylaxie (35). La PGD₂ est impliquée dans de nombreux systèmes physiologiques, son élévation n'est pas spécifique de l'anaphylaxie, son dosage n'est donc pas réalisé en routine.

Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est un puissant médiateur dérivé des phospholipides (38). Il est produit et sécrété par plusieurs types de cellules, notamment les mastocytes, les monocytes, les macrophages, les plaquettes, les éosinophiles, les cellules endothéliales et les neutrophiles. Le PAF est impliqué dans l'agrégation et l'activation des plaquettes par la libération d'amines vaso-actives dans la réponse inflammatoire, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire, un collapsus circulatoire, une diminution du débit cardiaque et divers autres effets biologiques (39).

Le PAF est rapidement hydrolysé et dégradé en un métabolite inactif, le lysoPAF, par l'enzyme PAF acétylhydrolase (PAF AH), dont l'activité s'est avérée en corrélation inverse avec les taux du PAF et prédispose à l'anaphylaxie sévère. Une étude a montré que plus la concentration du PAF est élevée lors d'une anaphylaxie plus celle-ci est sévère (40). La mesure du PAF et de la PAF AH ne sont pas des examens de routine car la demi-vie est très courte (< 5 minutes) et nécessite des précautions spéciales d'échantillonnage et de transport au laboratoire d'analyses biologiques.

Ces médiateurs sont moins spécifiques du mastocyte que la tryptase. Leurs méthodes de dosage sont actuellement peu disponibles. De plus, le recueil des certains de ces médiateurs nécessite des conditions spécifiques, y compris des restrictions alimentaires, afin d'obtenir des résultats fiables. Ces biomarqueurs n'ont pas bénéficié d'assez évaluations pour déterminer les seuils cliniques relatifs à une activation des mastocytes. Enfin, les taux spécifiques selon l'âge n'ont pas été établis et la plupart de ces marqueurs augmentent dans un certain nombre de conditions physiopathologiques différentes. Par conséquent, ces médiateurs ne sont pas des biomarqueurs aussi robustes que la tryptase pour qualifier l'activation mastocytaire (41).

d) Intérêt des médiateurs mastocytaires dans le diagnostic des anaphylaxies

L'utilisation de la tryptase comme biomarqueur spécifique de l'activation systémique des mastocytes est dorénavant consensuelle.

Une valeur de tryptase supérieure à 11,4 µg/L au cours d'une réaction immédiate d'hypersensibilité suspectée est souvent considérée comme indiquant une activation mastocytaire. Or une augmentation de la tryptase lors d'une réaction anaphylactique peut être en dessous de 11,4 µg/L et inversement, certains patients présentent un taux de tryptase basale supérieur à 11,4 µg/L (42). Les améliorations du dosage de la tryptase totale ont permis d'établir la valeur du 95e percentile à 11 µg/L (précédemment 11,4 µg/L (43)) : c'est le seuil retenu en pratique clinique pour évaluer la tryptase basale.

En effet, une étude de Thermo Fisher portant sur 124 individus sains (56 hommes et 68 femmes) a été réalisée pour établir les normes de la tryptase (44). Cependant, de nombreuses publications considèrent encore la tryptase sérique comme normale lorsqu'elle est inférieure à 11,4 µg/L (45).

Les valeurs de la tryptase de l'enfant âgé de plus de 6 mois à 18 ans sont similaires à celles chez l'adulte, la tryptase médiane est de 3,5 µg/L (46). Les données sur les taux de tryptase des enfants sont peu nombreuses. Des études (46,47) ont rapporté que les niveaux de tryptase sérique des nourrissons âgés de moins de 3 mois sont significativement plus élevés que ceux mesurés chez enfants plus âgés et les adultes. La norme de la tryptase basale est supérieure avec une médiane de 6,1 µg/L. Le taux de tryptase diminue progressivement au cours de la première année de vie. Les taux plus élevés de tryptase basale chez les nourrissons de moins de 3 mois pourraient refléter la propension des mastocytes à répondre aux stimuli médiés par les IgE, mais aussi une contribution physiologique à l'immunité des nourrissons (47).

Lors de l'activation des mastocytes et basophiles, le taux de tryptase sérique augmente par rapport à son taux basal, avec un pic de concentration entre 30 à 120 minutes après l'apparition des premiers symptômes (figure 2). Par la suite, le taux de tryptase diminue, avec une demi-vie d'environ 90 minutes. De ce fait, le taux de tryptase au moment du choc anaphylactique (tryptase dite « aiguë ») peut être prélevé entre 30 minutes et 3 heures après le début des signes cliniques (48). Bien que des taux élevés soutiennent le diagnostic d'anaphylaxie, des taux normaux n'excluent pas la survenue d'une anaphylaxie (1). Ainsi, il est recommandé de mesurer le taux sérique de tryptase au moins 24 heures après la résolution totale de tous les signes cliniques (tryptase dite « basale ») (49). C'est la cinétique de la tryptase, de par la comparaison entre les taux de tryptase aiguë et basale, qui permettra d'affirmer la présence d'une dégranulation mastocytaire via une élévation significative du taux de tryptase circulant contemporaine de l'évènement clinique.

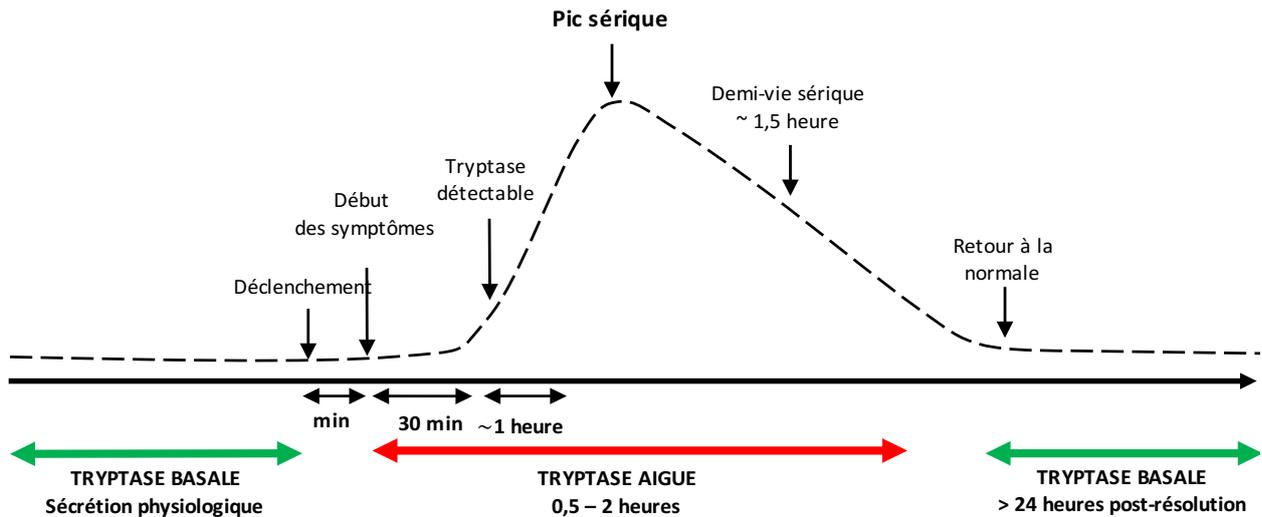


Figure 2 : Cinétique de la tryptase au cours de l'activation mastocytaire

Il a longtemps été considéré qu'une concentration sérique de tryptase supérieure à 11,4 µg/L correspondait à une dégranulation mastocytaire. Cependant, des études ont démontré que de faibles augmentations de tryptasémie peuvent se produire lors d'une véritable anaphylaxie (42,50), ce qui souligne la nécessité de procéder à différents prélèvements de la tryptase chez un patient donné au cours d'une réaction allergique (51). De plus, il a cependant été démontré qu'il faut comparer le pic de tryptasémie du patient à son propre niveau de tryptase basale et non à la limite supérieure de 95% de la concentration de tryptase fixée par le fabricant. C'est pourquoi plusieurs algorithmes ont été proposés pour affirmer ou non une dégranulation mastocytaire.

Différents seuils ont été proposés pour étudier pour la variation de la tryptase totale lors de la dégranulation des mastocytes, notamment :

- Tryptase aigüe > (1,35 × tryptase basale) (42)
- Tryptase aigüe > ((1,2 × tryptase basale) + 2) (52)
- Tryptase aigüe > (3 + tryptase basale) (53)
- Tryptase aigüe > 11,4 µg/L (45).

La tryptase sérique est le principal biomarqueur mastocytaire disponible pour le diagnostic in vitro et son interprétation est simple.

En septembre 2010, une conférence de travail internationale a convenu que pour un diagnostic d'activation mastocytaire, le taux de tryptase sérique totale aiguë devait être au moins égal à 120% du taux de tryptase basale plus 2 µg/L (pic de tryptase $\geq (1,2 \times \text{tryptase de base} + 2 \text{ µg/L})$) (52). Cette formule permet ainsi de caractériser une élévation de la tryptase au moment du choc qui serait assez importante pour ne pas être due à la variation intra-individuelle de la sécrétion basale de tryptase mais bien à une dégranulation mastocytaire. Cela nécessite en revanche de réaliser des dosages à des horaires précis pour pouvoir appliquer correctement cette équation. Une élévation transitoire de la tryptase, prélevée de façon optimale 30 à 120 minutes après l'apparition des symptômes supérieure à $[(1,2 \times \text{tryptase de base}) + 2]$ confirme l'implication et l'activation des mastocytes. Cet algorithme est plus spécifique et plus sensible que le dosage de la tryptase aiguë seule (43).

La réalisation du prélèvement de la tryptase aiguë est recommandé entre 30 minutes et 2 heures après l'apparition des symptômes, quant à la tryptase basale, elle doit être prélevée soit avant l'événement clinique ou au moins 24 heures après la résolution complète des symptômes d'anaphylaxie (43).

L'équation de consensus et les autres méthodes de comparaison de la tryptase sérique de base et de pointe ne permettent pas de détecter toutes les réactions anaphylactiques. Néanmoins, la tryptase sérique reste le meilleur biomarqueur actuel de l'anaphylaxie (49). L'étude de R. L. Baretto *et al* (54) a mis en évidence la pertinence de cette équation dans l'évaluation des patients suspectés d'anaphylaxie peropératoire et cette formule est validée chez des enfants se présentant aux urgences pour une anaphylaxie. Cette équation a été validée dans plusieurs études au cours de la dernière décennie, et est recommandée dans les directives de plusieurs organisations pour le diagnostic de l'anaphylaxie (55).

L'étude récente de Ebo *et al* (56) valide l'utilisation de cet algorithme nécessitant la réalisation de tryptase aiguë et basale et montre que l'ampleur de l'augmentation de la tryptase aiguë est associée à réaction plus sévères dans le cadre de l'anaphylaxie peropératoire.

B. ÉPIDEMIOLOGIE DES ANAPHYLAXIES PÉDIATRIQUES

1. **Épidémiologie générale**

L'incidence estimée de l'anaphylaxie chez l'enfant augmente de manière générale depuis plusieurs années et elle varie selon les différents groupes d'âge avec une augmentation moyenne de 4,3% par an (57). Il a été montré que l'incidence de l'anaphylaxie est presque 3 fois plus élevée chez les jeunes enfants âgés de 0 à 4 ans que dans les autres tranches d'âge (58). L'incidence réelle est difficile à établir, les données d'épidémiologie sont recueillies auprès de diverses sources, notamment les services d'urgence, les bases de données, les questionnaires familiaux et les organismes de santé (59) c'est pourquoi l'on considère que l'anaphylaxie est sous-diagnostiquée et sous-déclarée (4).

L'incidence de l'anaphylaxie chez les enfants varie de 1 à 761 pour 100 000 personnes-années selon une revue systématique récente de 2019 (60). Selon cette étude, la prévalence de l'anaphylaxie en population pédiatrique, toutes causes confondues, varie entre 0,04% à 1,8%. Une étude européenne plus ancienne de 2013 retrouve une incidence de l'anaphylaxie totale chez l'enfant de 1,5 à 32 pour 100 000 personnes-années (61).

Les anaphylaxies chez l'enfant peuvent être d'origines multiples. En Europe, les réactions allergiques sévères chez l'enfant sont majoritairement d'origine alimentaire (66%), suivies par les venins d'hyménoptères (19%) et enfin les anaphylaxies médicamenteuses (5%) (11) tandis que chez l'adulte les anaphylaxies déclenchées par des venins d'hyménoptères (48,2 %) et des médicaments (22,4%) sont plus fréquentes que celles déclenchées par des allergènes alimentaires (20,2%) (62).

2. Anaphylaxies alimentaires pédiatriques

Les allergies d'origine alimentaire, définies comme des réactions immunitaires IgE-médiées vis-à-vis de protéines alimentaires (63), sont la cause la plus fréquente d'anaphylaxie chez l'enfant. L'incidence de l'anaphylaxie alimentaire a augmenté de près de 10% par an aux États-Unis de 2000 à 2010 (de 7,2 pour 100 000 / an à 22,1 pour 100 000 par an) (57). Elle est notamment plus fréquente chez les enfants âgés de 0 à 9 ans (57). En 2019, une étude indique que la prévalence mondiale de l'anaphylaxie d'origine alimentaire chez l'enfant varie de 0,3% à 1,2% (60).

Les aliments les plus souvent à l'origine d'anaphylaxie alimentaire chez l'enfant sont l'œuf de poule, le lait de vache, le blé et l'arachide (64).

Les admissions hospitalières pour anaphylaxies d'origine alimentaire aux États-Unis ont plus que doublé entre 2000 et 2009 (de 0,60 hospitalisation pour 1000 hospitalisations à 1,26 hospitalisation pour 1000 hospitalisations) (65). Les taux d'hospitalisation pour anaphylaxie d'origine alimentaire continuent d'augmenter, selon des publications similaires australiennes, dans tous les groupes d'âge. L'augmentation la plus importante a été observée dans les groupes d'âge 5-14 ans et 15-29 ans, mais les enfants âgés de 0 à 4 ans représentent le taux d'admission les plus élevé (66).

Au Royaume-Uni, entre 1998 et 2012, les admissions à l'hôpital ont augmenté de manière significative avec une augmentation estimée à 137% pour le groupe âgé entre 0-14 ans (14). On note également une augmentation du nombre d'hospitalisations pour anaphylaxies d'origine alimentaire en Italie de 2006 à 2011, principalement chez les enfants âgés de 5 à 14 ans (67). En Suède, la plupart des anaphylaxies prises en charge aux urgences sont d'origine alimentaire (92% des anaphylaxies), l'arachide et les fruits à coque ont été identifiés comme étant les aliments déclencheurs les plus courants (68).

L'anaphylaxie induite par l'effort correspond à l'apparition d'une réaction allergique suite à une activité physique. Dans environ un tiers des cas, ce type d'anaphylaxie est associé à des cofacteurs tels que l'ingestion d'aliments (en particulier le blé), les modifications thermiques (prise de douche chaude, état fébrile) la prise de médicaments (en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou le cycle menstruel (69).

3. Anaphylaxies pédiatriques aux venins d'hyménoptères

L'allergie aux venins d'hyménoptères est une cause rare d'anaphylaxie chez l'enfant. L'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères apparaît chez les enfants âgés de plus de 6 ans, elle est due aux piqûres de guêpes et d'abeilles dans la majorité des cas (11). Généralement, les enfants présentent des réactions allergiques moins sévères que les adultes. Environ 1% des enfants ont un antécédent de réaction allergique aux venins, alors que jusqu'à 3% des adultes rapportent des réactions allergiques systémiques suite à une piqûre (70).

4. Anaphylaxies médicamenteuses pédiatriques

L'incidence mondiale estimée de l'anaphylaxie d'origine médicamenteuse chez l'enfant varie entre 0,3 et 10,6 pour 100 000 personnes-années (60). Les anaphylaxies d'origine médicamenteuse sont plus fréquentes chez les adolescents que les enfants en bas âge (11).

Les antibiotiques (majoritairement les bêta-lactamines) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont parmi les médicaments les plus fréquents responsables d'anaphylaxie médicamenteuse chez l'enfant bien que les réactions d'hypersensibilité immédiate médicamenteuse soient plus nombreuses dans la population adulte. En effet, l'âge avancé a été associé à la fois à des taux plus élevés d'anaphylaxie médicamenteuse et à un risque accru de réactions sévères (71).

Le registre européen des anaphylaxies a publié des données portant sur 1970 enfants ayant présenté une anaphylaxie, elle était d'origine médicamenteuse dans seulement 101 cas (5%) (64). Une étude multicentrique rapporte que les médicaments sont impliqués dans 21,0% des anaphylaxies pédiatriques, l'anaphylaxie d'origine médicamenteuse est plus élevée dans les groupes âgés de 7 à 11 ans et de plus de 12 ans (72).

Les enfants sont fréquemment étiquetés comme ayant des allergies multiples aux médicaments, notamment aux antibiotiques, sans pour autant être confirmées par un allergologue. Des études récentes ont évalué le taux d'enfants étiquetés allergiques aux médicaments de 5% à 7% (73,74).

Les vaccins sont une cause rare d'anaphylaxie chez les enfants comme chez les adultes. Une étude réalisée sur 8 ans a identifié 5 cas d'anaphylaxie potentiellement associés aux vaccins après l'administration de 7 644 049 doses de vaccin, ce qui correspond à un risque de 0,65 cas par million de doses administrées. La population de cette étude était composée d'enfants et d'adolescents et aucun des épisodes allergiques n'a entraîné de décès (75). Une étude dont la population comprend des enfants et des adultes a déterminé que le taux d'anaphylaxie après vaccination était de 1,31 par million de doses de vaccin administrées. L'incidence ne varie pas de manière significative en fonction de l'âge (76).

5. Anaphylaxies pédiatriques peropératoires

L'anaphylaxie peropératoire est une réaction systémique immédiate et potentiellement mortelle survenant pendant la période peropératoire, définie comme la période pendant laquelle le patient est sous les soins d'un anesthésiste (77). Durant une anesthésie, les médicaments utilisés peuvent déclencher une anaphylaxie par un mécanisme IgE-médié mais aussi par une activation directe des mastocytes ou des basophiles, sans une sensibilisation préalable, due aux caractéristiques pharmacologiques des médicaments (78).

Bien qu'il s'agisse d'un événement rare, l'anaphylaxie peropératoire est de plus en plus fréquente, notamment en raison du recours plus fréquent à l'anesthésie et à la chirurgie associé à la complexité des médicaments utilisés. Cependant l'incidence des anaphylaxies peropératoires reste mal définie (79). Très peu de données concernant les réactions anaphylactiques peropératoires chez l'enfant sont disponibles. Il existe des variations de l'incidence de l'anaphylaxie peropératoire d'un pays à l'autre en raison des différences entre les agents anesthésiques utilisés, des sensibilités des populations et de l'orientation vers un allergologue. Une étude a rapporté 11 cas d'anaphylaxie peropératoire pédiatrique avec une incidence estimée à 1 pour 37 000 (80). Une autre étude a rapporté une incidence de de 1 pour 10 000 (81), et une base de données nationale française a rapporté une incidence de 1 pour 20 000 (82). Certains facteurs de risque d'anaphylaxie ont été identifiés ; un antécédent d'asthme, d'allergie alimentaire, d'opérations multiples et des antécédents familiaux d'atopie (83).

Une étude américaine a rapporté une incidence des anaphylaxies peropératoires chez l'enfant à 1 sur 36 479 (0,003%). Dans cette étude, les enfants sont majoritairement de sexe masculin, blancs et ont un score ASA élevé. Les médicaments responsables sont le plus souvent les antibiotiques, les curares et les opiacés. Un décès a été rapporté dans cette étude et la réalisation d'une réanimation cardio-pulmonaire a été nécessaire dans 11% des cas. Bien que l'incidence de l'anaphylaxie soit faible, lorsqu'elle se produit, la morbidité est relativement élevée (84).

Une étude française a rapporté 68 cas d'anaphylaxie pédiatrique lors d'une anesthésie générale (85). Dans cette étude, la fréquence estimée des réactions anaphylactiques est de 1 pour 2100 chirurgies mais elle est probablement surestimée (biais de recrutement et nombreuses malformations congénitales). Un mécanisme IgE-médié a été démontré via la réalisation de tests cutanés et de dosage d'IgE spécifiques chez 51 patients. Le médicament impliqué été un curare dans 60,8% des cas, le latex dans 27% des cas, les agents colloïdes dans 14%, les hypnotiques dans 12% des cas et les opiacés dans 9% des cas. Parmi les patients ayant présenté une réaction aux curares, 76% d'entre eux présentent une réactivité croisée aux différents curares testés (85).

L'antécédent d'allergies alimentaires à l'œuf, le soja ou l'arachide ne constitue pas une contre-indication l'utilisation du propofol pour une anesthésie (86).

Le diagnostic d'anaphylaxie peropératoire est difficile à établir, les symptômes apparaissent généralement de manière soudaine en raison de l'administration de médicaments par voie intraveineuse. Les symptômes cutanés sont généralement absents au début de la réaction. Un bronchospasme résistant est souvent décrit chez les enfants ainsi qu'une hypotension sévère (87), ils sont moins susceptibles de faire un arrêt cardiaque que les adultes. Il faut suspecter une réaction anaphylactique en cas de détérioration de l'état général du patient au cours d'une anesthésie (78). Le diagnostic est clinique mais s'aide également de l'étude de la cinétique de la tryptase, des dosages d'IgE spécifiques, des tests cutanés et parfois de la réalisation de tests de provocation cependant les recommandations actuelles ne sont pas spécifiques à la population pédiatrique et il existe une grande hétérogénéité dans la gestion de l'anaphylaxie peropératoire entre les centres (88).

Les produits les plus souvent responsables d'anaphylaxie peropératoire sont les curares, les antibiotiques et le latex. D'autres médicaments sont également pourvoyeurs d'anaphylaxie peropératoire : les hypnotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les désinfectants cutanés. Dans de nombreux pays, l'utilisation du latex au bloc opératoire n'est plus autorisée.

6. Facteurs favorisants & mortalité

Certains facteurs ont été identifiés tels que la fièvre, la consommation d'alcool, les médicaments, le stress et l'exercice physique comme des cofacteurs des réactions anaphylactiques (89). Les comportements à risque, en particulier chez les adolescents, ont été rapportés comme étant un facteur de risque de réactions graves. Ils sont également associés à une sous-utilisation des stylos auto-injectables d'adrénaline (90).

Une réaction allergique grave, bien qu'elle ne soit pas fréquente, peut mettre en jeu le pronostic vital. Les décès chez l'enfant causés par les anaphylaxies sont rares, le taux de létalité est inférieur à 0,001% (89). Le décès dû à une anaphylaxie alimentaire chez un enfant allergique est plus rare que la mort accidentelle dans la population générale. L'incidence estimée de l'anaphylaxie fatale d'origine alimentaire est de 1,81 par million d'années-personnes (91). La majorité des réactions anaphylactiques déclenchées par les aliments ne mettent pas en jeu le pronostic vital, on remarque que 80% des patients se rétablissent spontanément sans recevoir de traitement (90).

Malgré l'augmentation de la prévalence des anaphylaxies alimentaires et du taux d'hospitalisation, il n'y a pas eu d'augmentation de décès au Royaume-Uni (14). Cependant, en Australie, on note une augmentation des décès liés aux anaphylaxies d'origine médicamenteuse et alimentaire (92).

PROBLEMATIQUE & OBJECTIFS DU TRAVAIL

La tryptase sérique est l'un des biomarqueurs de la dégranulation mastocytaire dont la cinétique permet de confirmer l'origine anaphylactique d'un évènement clinique. Le dosage est recommandé lors de réactions anaphylactiques chez l'adulte et chez l'enfant mais très peu de données sont disponibles pour les populations pédiatriques.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la pertinence et les performances de la tryptase sérique lors des réactions cliniques d'allure anaphylactique en pédiatrie en contexte hospitalier. Les autres objectifs sont la description clinico-biologique d'une cohorte d'anaphylaxie pédiatrique et l'analyse de l'application des recommandations concernant la tryptase. Pour cela, nous avons recueilli de manière rétrospective tous les résultats des dosages de tryptase réalisés chez l'enfant (< 18 ans) entre 2012 et 2020 à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM).

Ces dosages ont été analysés selon différents paramètres liés à la réaction anaphylactique et à de l'exploration allergologique pour les patients concernés, à savoir l'examen et l'évolution clinique, les tests cutanés, des dosages sanguins, les antécédents familiaux et personnels, le contexte clinique et la prise de traitements antérieurs.

MATERIELS ET METHODES

A. POPULATION D'ETUDE

Notre étude est une étude rétrospective observationnelle, qui s'étend de 2012 à 2020. La cohorte comprend l'ensemble des patients âgés de moins de 18 ans de l'Assistance publique - Hôpitaux de Marseille (Hôpitaux universitaires de Marseille) ayant eu au moins un dosage de tryptase réalisé dans l'un des services suivants : urgences pédiatriques, réanimations et soins intensifs pédiatriques, blocs opératoires.

B. ÉTHIQUE

Nous avons réalisé une étude rétrospective pour laquelle nous avons analysé les données médicales et biologiques des patients sélectionnés. Nous n'avons pas eu besoin de recueillir les consentements des patients pour réaliser cette étude puisqu'il s'agit de l'analyse des données de santé existantes et ainsi d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine. C'est une étude pseudonymisée qui est inscrite au registre Ap-Hm sous le numéro 2021-59 dans le cadre de protection des données de santé.

C. CONSTITUTION DE LA COHORTE ET RECUEIL DE DONNEES

Nous avons réalisé une extraction de tous les dosages de tryptase réalisés à l'AP-HM entre janvier 2012 et décembre 2020 au sein du laboratoire d'Immunologie de l'hôpital Conception, service du Pr Mège, de janvier 2012 jusqu'à décembre 2016, puis de janvier 2017 jusqu'à décembre 2020 au laboratoire d'Immuno-allergologie de l'IHU Méditerranée Infection dont la responsable était le Dr J. Vitte.

Sur l'ensemble de ces données, nous avons retiré tous les dosages prélevés chez les adultes (soit > 18 ans). Nous avons également écarté les dosages effectués dans le cadre de tests, contrôles, études cliniques ou prélèvements pour la recherche.

Nous nous sommes ensuite concentrés sur les principaux services cliniques concernés par la prise en charge des anaphylaxies pédiatriques à savoir :

- ✓ Les urgences pédiatriques,
- ✓ Les réanimations ou soins intensifs pédiatriques
- ✓ Les différents blocs opératoires.

Nous avons recueilli et analysé les données cliniques des patients concernant leur âge, sexe, antécédents médicaux et chirurgicaux, traitements, terrain atopique (asthme, dermatite atopique, rhinoconjonctivite allergique et allergie alimentaire connue), symptômes cliniques et exploration allergologiques. Les autres données biologiques du bilan allergologique ont été collectées (IgE spécifiques et test d'activation des basophiles). Nous avons également recueilli les données, lorsqu'elles étaient disponibles, concernant l'allergène mis en cause lors de la réaction allergique.

D. DOSAGE DE LA TRYPTASE

L'ensemble des dosages de la tryptase sérique a été effectué sur l'ImmunoCAP 250 (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suède). Le dosage s'effectue sur un prélèvement de 4mL de sang prélevé sur tube sec, hépariné ou avec EDTA et acheminé rapidement au laboratoire (< 24h). Après décantation, le dosage est à effectuer dans les 7 jours pour le sérum / plasma conservé à 2-8°C ou alors il doit être congelé à -20°C minimum.

Le dosage est effectué selon une technique fluoro-immuno-enzymatique, in vitro, qui permet le dosage quantitatif de l'ensemble des formes de la tryptase (α et β -tryptase) dans le sérum ou le plasma humain. La gamme de mesure de la tryptase est comprise entre 1 et 200 $\mu\text{g/L}$. Cette technique se base sur l'utilisation d'un anticorps anti-tryptase, couplée de façon covalente à la phase solide, qui réagit avec la tryptase qui se trouve dans le sérum du patient.

Après une étape de lavage, les anticorps dirigés contre la tryptase, marqués par une enzyme, sont ajoutés afin de former un complexe. Les anticorps non fixés sont éliminés et la présence du complexe immun est mise en évidence par l'ajout du substrat de l'enzyme. La réaction enzymatique va aboutir à un produit fluorescent. La fluorescence est directement proportionnelle à la concentration de tryptase dans le sérum du patient (figure 3) (44).

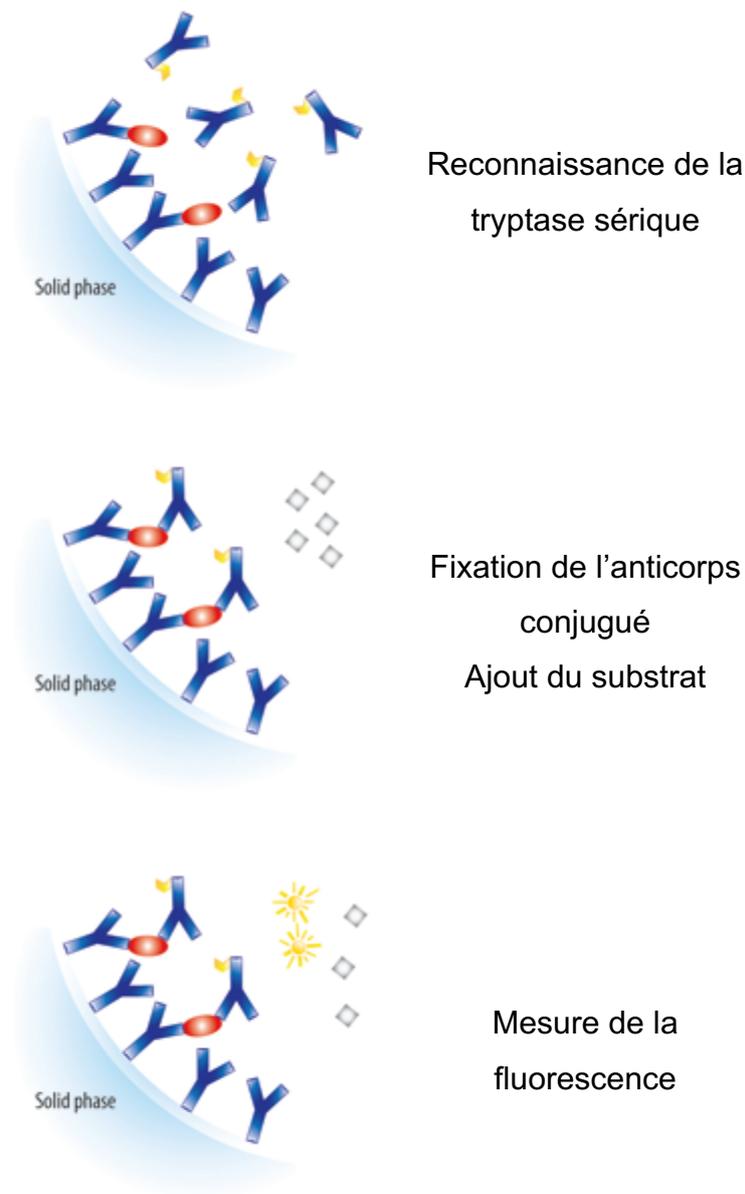


Figure 3 : Dosage immunologique de la tryptase (93)

Le dosage de la tryptase sérique est un examen inscrit dans la nomenclature des actes de biologie médicale, permettant son remboursement par l'Assurance maladie au tarif de 21,60 € (NABM 0969, B80).

E. ANALYSES STATISTIQUES

Nous avons réalisé plusieurs analyses statistiques afin d'évaluer la performance de la tryptase dans notre étude. L'ensemble des statistiques a été réalisé à l'aide des logiciels Microsoft Excel® et GraphPad® Prism version 9. La plupart des résultats sont exprimés en moyenne ou en médiane (5-95 centile), sauf mention contraire. La comparaison des moyennes a été réalisée par test de Student ou de Kruskal-Wallis, où la différence est considérée comme significative si la p-value est inférieure à 5 %.

RESULTATS

A. RESULTATS DE LA CONSTITUTION DE LA COHORTE

Nous avons réalisé une extraction de tous les dosages sanguins de tryptase réalisés à l'AP-HM entre janvier 2012 et décembre 2020. Sur les 8842 prélèvements obtenus, nous avons sélectionné uniquement les dosages réalisés chez les patients de moins de 18 ans ce qui nous a permis d'obtenir 1130 dosages. Nous avons ensuite sélectionné les dosages de tryptase prélevés dans des services cliniques impliqués dans la prise en charge des anaphylaxies pédiatriques : les services d'urgences pédiatriques, de réanimation pédiatrique et néonatale ainsi que tous les blocs opératoires pédiatriques. Nous avons alors inclus tous les patients ayant eu au moins un dosage réalisé dans l'un de ces services et nous avons obtenu 602 dosages de tryptase. Ces patients ont ensuite été inclus dans 3 groupes cliniques distincts : le groupe Urgences, le groupe Réanimation et le groupe Peropératoire. Le groupe Urgences comprend les services comme les urgences pédiatriques et les Unités d'Hospitalisation de Courte Durée. Le groupe Réanimation regroupe les différents services de réanimation et de soins intensifs pédiatriques, quant au groupe Peropératoire, il inclut les blocs opératoires et salles de réveil pédiatriques. Ces 602 dosages représentent une population de 376 patients (figure 4).

Nous avons par la suite examiné de façon rétrospective les dossiers des patients afin de recueillir les données cliniques de chaque patient. Nous avons recueilli les caractéristiques de la réaction allergique, les facteurs déclenchants et la gestion de la réaction allergique. Nous avons également recueilli les données concernant le suivi des patients.

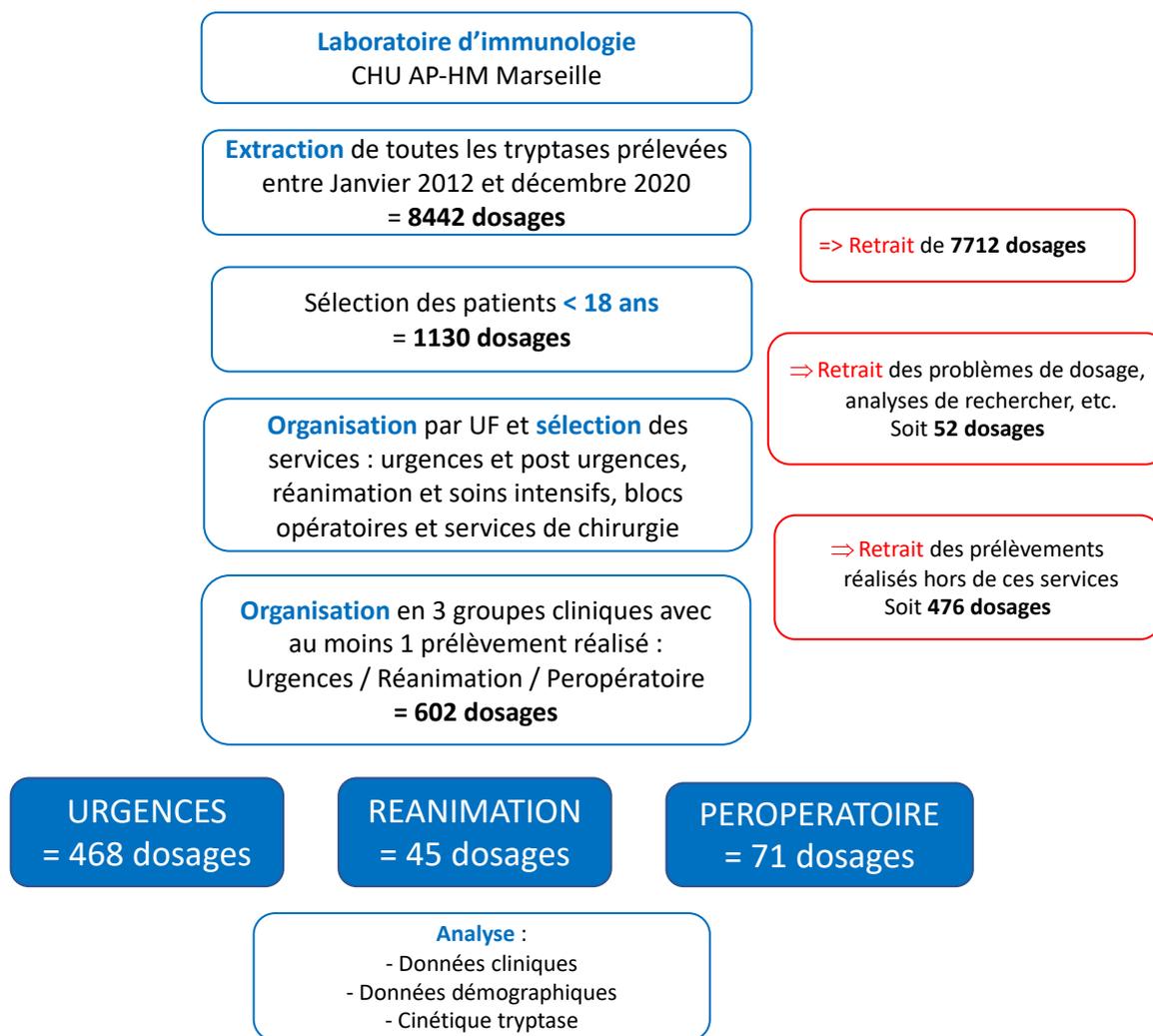


Figure 4 : Schéma de la constitution de la cohorte d'étude

B. POPULATION

1. Démographie de la cohorte

Les caractéristiques démographiques des patients de l'étude sont présentées dans le tableau 3.

Notre population d'étude totale inclut 376 patients pédiatriques ce qui correspond à 379 épisodes d'anaphylaxies. Le groupe Urgences concerne le plus grand nombre de patients (315 patients, correspondant à 317 épisodes) par rapport aux groupes Réanimation (24, correspondant à 24 épisodes) et Peropératoire (38, correspondant à 38 épisodes). A noter qu'un patient s'est rendu aux urgences à trois reprises pour des réactions présumées allergiques entre 2012 et 2020, tandis qu'une patiente a été hospitalisée deux fois, une fois dans le groupe Urgences et une fois dans le groupe Peropératoire.

L'âge médian de notre population est de 8,08 ans (0,15-16,55, 5^{ème}-95^{ème} centile), avec un sexe ratio H/F de 1,35. L'âge médian est de 7,84 ans (0,15-15,94) pour le groupe Urgences, de 6,76 ans (0,15-16,62) dans le groupe Réanimation et de 13,26 ans (0,61-17,59) pour le groupe Peropératoire. L'âge médian des enfants du groupe Peropératoire est plus élevé que dans les deux autres groupes, cela de manière significative ($p = 0,021$). Nous avons détaillé la proportion d'enfants selon les différentes tranches d'âge dans le tableau 2. La nombre de garçons dans les trois groupes cliniques étant supérieur, le sexe ratio est de 1,25 dans le groupe Urgences, de 2 dans le groupe Réanimation et de 1,92 dans le groupe Peropératoire, sans qu'il y ait de différence significative entre ces groupes ($p = 0,306$).

Concernant les antécédents d'atopie au sein de notre population, on retrouve principalement des antécédents d'asthme allergique (21,81%, soit 82 enfants). Cette maladie représente en effet la principale maladie atopique en fréquence similaire pour chacun des 3 groupes ($p = 0,614$; 20,95, 29,17 et 23,68% ; dans, respectivement les groupes Urgences, Réanimation et Peropératoire).

Par ailleurs, on retrouve un antécédent d'allergie dans 8,51% des cas, avec une proportion significativement différente entre les trois groupes ($p = 0,036$), puisque cela représente un antécédent connu pour 20,83% des enfants du groupe Réanimation contre 13,16 et 6,98% des groupes Peropératoire et Urgences.

On retrouve un antécédent de dermatite atopique dans 12,77%, de rhinoconjonctivite allergique dans 6,91% de la population totale, sans différence significative de proportion ($p = 0,483$ et $p = 0,254$) parmi les enfants des trois groupes cliniques.

Seuls 5 enfants (soit 1,33%) de la population totale présentent un antécédent de pathologies mastocytaires, tous font partie du groupe Urgences.

2. Données cliniques de la réaction

En analysant les manifestations cliniques des patients de notre cohorte, on a constaté que les signes cutanés étaient les plus fréquents (264/379, 69,66%) suivis des signes respiratoires (154/379, 40,63%). Il y a 29,55% des patients (112/379) qui ont présenté des signes digestifs et une plus faible proportion a présenté des symptômes cardiovasculaires (70/379, 18,47%).

Les symptômes cutanés ont été les symptômes les plus présents chez les enfants du groupe Réanimation puisque la quasi-totalité des patients de ce groupe en ont présenté (23/24 soit 95,83%). Ces symptômes sont également très présents chez les enfants du groupe Urgences (226/317 soit 71,29%). A l'inverse, on remarque qu'une plus faible proportion ($p < 10^{-3}$) de patients du groupe Peropératoire (15/38 soit 39,47%) ont présenté des symptômes cutanés.

On remarque qu'environ un tiers des patients du groupe Urgences (33,12%) et un quart du groupe Réanimation (25%) ont présenté des symptômes digestifs lors de la réaction allergique contre seulement 2,63% (1/38) des enfants du groupe Peropératoire ($p < 10^{-3}$).

Les enfants des trois groupes cliniques ont présenté des symptômes respiratoires à une fréquence similaire ($p = 0,557$), avec respectivement des symptômes respiratoires dans 39,43, 45,83 et 47,37% des cas, pour les enfants des groupes Urgences, Réanimation et Peropératoire.

Pour ce qui est des manifestations cardio-vasculaires, on note une différence significative ($p < 10^{-3}$) entre les proportions des enfants ayant eu ces symptômes puisque la moitié des enfants des groupes Réanimation (12/24) et Peropératoire

(19/38) en ont présenté tandis que 12,30% des enfants ont eu des symptômes cardiovasculaires dans le groupe Urgences (39/317).

On remarque que l'adrénaline a été injectée dans deux tiers des cas dans le groupe Peropératoire (60,6%) soit environ deux fois plus que dans les deux autres groupes ($p < 10^{-3}$). En effet, 30,28% des patients du groupe Urgences et 37,5% des patients du groupe Réanimation ont reçu une injection d'adrénaline.

Le diagnostic d'anaphylaxie a été confirmé dans environ la moitié des cas (201/379) de la population totale. Au sein des différents groupes cliniques, on constate qu'il a été confirmé dans 66,67% (16/24) des cas du groupe Réanimation, dans 55,21% (175/317) des cas du groupe Urgences et seulement dans 26,32% (10/38) des cas du groupe Peropératoire (10/38).

A l'inverse, le diagnostic d'anaphylaxie n'a pas pu être confirmé dans 46,97% des cas (178/379). Ce diagnostic a été soit infirmé dans 67,42% des cas (120/379) soit non confirmé par manque de données et d'exploration ultérieure dans 32,58% des cas (58/379).

Pour ce qui est des diagnostics confirmés, la classification de Ring et Messmer a été utilisée pour grader l'intensité de la réaction allergique. Dans la population totale, 10,45% des patients (21/201) ont présenté une réaction allergique de grade 1, ce qui correspond à 20 patients dans le groupe Urgences et 1 patient du groupe Réanimation et aucun enfant du groupe Peropératoire n'a présenté de réaction de grade 1 ($p < 10^{-3}$). On constate que plus de la moitié de la population totale a présenté une anaphylaxie de grade 2 (58,71% soit 118/201) : en effet 63,43% des réactions du groupe Urgences étaient des anaphylaxies de grade 2 pour 31,25% des réactions dans le groupe Réanimation et 20% pour le groupe Peropératoire ($p < 10^{-3}$). On note que 70% des réactions du groupe Peropératoire étaient des anaphylaxies de grade 3 contre seulement 17,71% des réactions du groupe Urgences ($p < 10^{-3}$). Enfin, il n'y a eu qu'une anaphylaxie de grade 4 (10%) uniquement dans le groupe Peropératoire ($p < 10^{-3}$).

		Urgences	Réanimation	Peropératoire	Total	p
Démographie	Nb patients	315	24	38	376	
	Nb épisodes	317	24	38	379	
	Nb tryptases	486	45	71	602	
	Nb tryptase/épisode	1,53	1,88	1,87	1,59	
	Nb tryptase/patient	1,54	1,88	1,87	1,60	
	Age médian (5-95)	7,84 (0,15 - 15,94)	6,76 (0,15- 16,62)	13,26 (0,61-17,69)	8,08 (0,15-16,55)	0,021
	Sexe ratio (H/F)	1,25 (175/140)	2 (16/8)	1,92 (25/13)	1,35 (216/160)	0,306
Répartition par âge	Nb 0-3 ans	101	10	8	119	
	Sexe ratio (H/F)	1,4 (59/42)	4 (8/2)	7 (7/1)	1,64 (74/45)	0,128
	Nb 3-6 ans	42	2	6	50	
	Sexe ratio (H/F)	1,63 (26/16)	- (2/0)	- (6/0)	2,13 (34/16)	0,111
	Nb 6-9 ans	36	1	2	39	
	Sexe ratio (H/F)	2,27 (25/11)	- (0/1)	- (0/2)	1,79 (25/14)	0,059
	Nb 9-12 ans	48	1	1	50	
	Sexe ratio (H/F)	0,92 (23/25)	- (1/0)	- (1/0)	1 (25/25)	0,007
	Nb 12-15 ans	47	6	8	61	
	Sexe ratio (H/F)	1,14 (25/22)	0,2 (1/5)	1 (4/4)	0,97 (30/31)	0,247
	Nb 15-18 ans	43	4	13	60	
Sexe ratio (H/F)	0,79 (19/24)	- (4/0)	1,17 (7/6)	1 (30/30)	0,101	
Terrain atopique	Asthme	66 (20,95%)	7 (29,17%)	9 (23,68%)	82 (21,81%)	0,614
	Dermatite atopique	43 (13,65%)	2 (8,33%)	3 (7,89%)	48 (12,77%)	0,483
	Rhinoconjonctivite	20 (6,35%)	1 (4,17%)	5 (13,16%)	26 (6,91%)	0,254
	Allergie connue	22 (6,98%)	5 (20,83%)	5 (13,16%)	32 (8,51%)	0,036
	Pathologies mastocytaires	5 (1,59%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (1,33%)	0,608

Signes cliniques	Symptômes cutanés	226 (71,29%)	23 (95,83%)	15 (39,47%)	264 (69,66%)	< 10 ⁻³
	Symptômes respiratoires	125 (39,43%)	11 (45,83%)	18 (47,37%)	154 (40,63%)	0,557
	Symptômes digestifs	105 (33,12%)	6 (25,00%)	1 (2,63%)	112 (29,55%)	< 10 ⁻³
	Symptômes CV	39 (12,30%)	12 (50,00%)	19 (50,00%)	70 (18,47%)	< 10 ⁻³
	Utilisation d'adrénaline	96 (30,28%)	9 (37,50%)	23 (60,53%)	128 (33,77%)	< 10 ⁻³
Diagnostic confirmé		175 (55,21%)	16 (66,67%)	10 (26,32%)	201 (53,03%)	
Ring & Messmer	Grade 1	20 (11,43 %)	1 (6,25%)	0 (0%)	21 (10,45%)	< 10 ⁻³
	Grade 2	111 (63,43 %)	5 (31,25%)	2 (20,00%)	118 (58,71%)	
	Grade 3	31 (17,71%)	10 (62,50 %)	7 (70,00%)	48 (23,88%)	
	Grade 4	0 (0%)	0 (0%)	1 (10,00%)	1 (0,50%)	
	Non attribué	13 (7,43%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (6,57%)	
Diagnostic non confirmé	Total	142 (44,79%)	8 (33,33%)	28 (73,68%)	178 (46,97%)	
	Diagnostics infirmés	91 (64,08%)	8 (100%)	21 (75,00%)	120 (67,42%)	
	Données insuffisantes	51 (35,92)	0 (0%)	7 (25,00%)	58 (32,58%)	
Exploration allergologique	Nombre réalisés	248 (78,23%)	24 (100%)	30 (78,95%)	302 (79,68%)	
	Nb allergènes confirmés	153 (61,69%)	13 (54,17%)	7 (18,42%)	173 (57,28%)	
	<i>Allergènes alimentaires</i>	136 (88,89%)	3 (23,08%)	0 (0%)	139 (80,35%)	< 10 ⁻³
	<i>Allergènes respiratoires</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	<i>Allergènes médicamenteux</i>	15 (9,80%)	10 (76,92%)	7 (100%)	32 (18,50%)	
	<i>Allergènes des venins</i>	2 (1,31%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,16%)	
	<i>Latex</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	<i>Non identifiés</i>	22 (8,87%)	3 (12,50%)	3 (10%)	28 (16,18%)	

Recherche de sensibilisation allergique	IgE spécifiques (nb)	185 (58,36%)	6 (25,00%)	26 (68,42%)	217 (57,26%)	
	IgE spé positives	129 (69,73%)	2 (33,33%)	4 (15,38%)	135 (62,21%)	< 10 ⁻³
	TC nb	81 (25,55%)	5 (20,83%)	10 (26,32%)	96 (25,33%)	
	TC positifs	63 (77,78%)	4 (80,00%)	5 (50,0%)	72 (75,00%)	0,158
	TP nb	10 (3,15%)	2 (8,33%)	4 (10,53%)	16 (4,22%)	
	TP positifs	3 (30,00%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (18,75%)	0,354
	TAB nb	6 (1,89%)	1 (4,17%)	3 (7,89%)	10 (2,64%)	
	TAB positifs	1 (16,67%)	1 (100%)	2 (66,67%)	4 (40,00%)	0,185
Diagnostics différentiels	Identifiés	48	4	18	70	
	Infectieux	22 (45,83%)	1 (25,00%)	0 (0%)	23 (32,86%)	
	Exacerbations d'asthme	4 (8,33%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,71%)	
	Spasmes mécaniques	0 (0%)	0 (0%)	8 (44,44%)	8 (11,43%)	
	Surdosages médicaments	4 (8,33%)	3 (75,00%)	0 (0%)	7 (10,0%)	
	Pathologies mastocytaires	5 (10,42%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (7,14%)	
	HS non immédiates	5 (10,42%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (7,14%)	
	Atteintes cardiovasculaires	0 (0%)	0 (0%)	6 (33,33%)	6 (8,57%)	
	Troubles digestifs	3 (6,25%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4,29%)	
	Autres	5 (10,42%)	0 (0%)	4 (22,22%)	9 (12,86%)	
	Non identifiés	43	4	3	50	

Tableau 3 : Démographie et caractéristiques de la population d'étude

Nb : nombre ; CV : cardio-vasculaires ; TC : tests cutanés ; TP : tests de provocation ; TAB : test d'activation des basophiles ; HS : hypersensibilité

3. Explorations allergologiques

Nous avons analysé les différentes explorations allergologiques réalisées suite à la réaction parmi les patients de notre cohorte.

On constate que 79,68% (302/379) des épisodes ont eu une exploration allergologique. Tous les patients du groupe Réanimation (24/24) ont été explorés, et plus des deux tiers des patients des groupes Urgences et Peropératoire également (respectivement 78,23% soit 248/317 et 78,95% soit 30/38). Ces explorations allergologiques ont permis d'identifier l'allergène en cause dans 47,76% (181/379) des cas de la population totale soit dans 50,79% (161/317) des cas dans le groupe Urgences, 54,17% (13/24) des cas dans le groupe Réanimation et à moindre mesure dans le groupe Peropératoire soit dans 18,42% des cas (7/28).

Parmi les allergènes identifiés, on constate que les allergènes les plus fréquemment retrouvés sont ceux d'origine alimentaire, impliqués dans plus de 80% des réactions (147/181). Ils sont significativement plus fréquents au sein du groupe Urgences avec 89,44% (144/161) des réactions contre seulement 23,08% (3/13) des cas dans le groupe Réanimation et aucune réaction dans le groupe Peropératoire ($p < 10^{-3}$).

Dans 17,67% des cas (32/161), les allergènes incriminés étaient d'origine médicamenteuse, notamment dans le groupe Peropératoire où cela concernait toutes les réactions (7/7). Ils étaient retrouvés moins fréquemment ($p < 10^{-3}$) dans les autres situations cliniques : environ trois quarts des cas du groupe Réanimation (10/13) et 9,32% (15/161) des cas dans le groupe Urgences.

Les venins d'hyménoptères ont été responsable de 2 cas d'anaphylaxie dans le groupe Urgences seulement. Aucun allergène respiratoire ni le latex n'ont été retrouvés comme responsables d'anaphylaxie dans notre cohorte.

Les allergènes alimentaires identifiés sont regroupés dans le tableau 4, l'allergène le plus fréquent est le lait (de vache / brebis / chèvre), suivi par les fruits à coque (noix, noisette, amande, cajou et pistache) puis par l'arachide et enfin l'œuf de poule. Le lait

de vache a été responsable des 3 cas d'anaphylaxies alimentaires du groupe Réanimation.

Allergènes alimentaires	Urgences	Réanimation	Total
Lait (vache/brebis/chèvre)	44	3	47
Fruits à coque	32	0	32
Arachide	15	0	15
OËuf	12	0	12
Kiwi	8	0	8
Crevette	6	0	6
Pru p 7 et pêche	6	0	6
Poisson	3	0	3
Blé	2	0	2
Pignon pin	2	0	2
Sésame	2	0	2
Autre	4	0	4

Tableau 4 : Détail des allergènes alimentaires

Les allergènes médicamenteux identifiés lors des explorations allergologiques sont présentés dans le tableau 5. On constate que les allergènes médicamenteux responsables d'anaphylaxie les plus nombreux sont les antibiotiques et ce pour les trois groupes cliniques.

Allergènes médicamenteux	Urgences	Réanimation	Peropératoire	Total
Antibiotiques	5	3	4	12
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	4	0	0	4
Paracétamol	3	0	0	3
Curares	0	0	3	3
Produits de contraste iodés	0	2	0	2
Médicaments dérivés du sang	0	1	0	1
Inhibiteurs de la pompe à protons	0	1	0	1
Autres	3	3	0	6

Tableau 5 : Détail des allergènes médicamenteux

Dans notre cohorte, on constate que les IgE spécifiques ont été dosées dans 57,26% (217/379) des épisodes. Elles ont été dosées en majorité dans le groupe Peropératoire (26/38 soit 68,42%) et dans le groupe Urgences (185/317 soit 58,36%) alors qu'elles n'ont été dosées que dans un quart des cas dans le groupe Réanimation (6/18).

Le dosage des IgE spécifiques est revenu positif (soit une concentration supérieure à 0,10 kUA/L) dans 62,21% (135/217) des cas de notre cohorte, avec des différences en fonction des groupes ($p < 10^{-3}$). En effet, on note des IgE spécifiques positives dans presque 70% des cas (129/185) du groupe Urgences, dans un tiers des cas (2/6) du groupe Réanimation et dans 15,38% (4/26) des cas dans le groupe Peropératoire.

Un quart des patients ont bénéficié de tests cutanés (96/379), sans différence significative de proportion entre les trois groupes ($p = 0,158$).

Les données concernant les tests de provocation réalisés par voie orale ou intraveineuse ont été recueillies. Sur l'ensemble de notre cohorte 16 tests de provocation ont été réalisés suite aux épisodes d'anaphylaxie (4,22%) pour 18,75% des tests positifs ; la totalité des tests positifs fait partie de la population du groupe Urgences (10).

Dans la population totale, un test d'activation des basophiles (TAB) a été réalisé dans 2,64% (10/379) des épisodes dont 40% (4/10) étaient positifs. La proportion de TAB positifs entre les trois groupes n'est pas significativement différente ($p = 0,185$), en effet seulement 1 TAB était positif dans le groupe Urgences (1/6), 1 également (1/1) dans le groupe Réanimation et 2 (2/3) dans le groupe Peropératoire.

On remarque dans notre cohorte que lorsque l'anaphylaxie a pu être confirmée, l'allergène en cause n'a pas pu être identifié avec les différentes explorations allergologiques pour 28 épisodes, 22 dans le groupe Urgences, 3 dans le groupe Réanimation et 3 dans le groupe Peropératoire.

4. Diagnostics différentiels

Parmi les diagnostics infirmés de notre population d'étude, plusieurs diagnostics différentiels (tableau 3) ont été retenus. On retrouve au total 70 diagnostics différentiels identifiés.

Parmi ces diagnostics différentiels, la majorité sont des diagnostics d'origine infectieuse (32,86% soit 23/70), en effet, on a identifié 46,83% (22/48) des épisodes comme étant infectieux dans le groupe Urgences et 25% (1/4) dans le groupe Réanimation.

On retrouve 8 cas de spasmes mécaniques et 6 atteintes cardio-vasculaires dans le groupe Peropératoire. Un surdosage en médicaments a été identifié dans 4 cas dans le groupe Urgences et dans 3 cas dans le groupe Réanimation.

C. TRYPTASE

1. Chronologie des différents prélèvements

Nous avons analysé la chronologie des prélèvements des tryptases lors des cinétiques.

Pour chaque épisode, on retrouve en médiane 1,59 prélèvements de tryptase. Parmi tous les épisodes analysés de notre population, on retrouve 4 épisodes ayant 5 dosages de tryptase (3 et 1 épisodes du groupe Urgences et Peropératoire) ; 9 épisodes ayant eu 4 dosages de tryptase et 33 ayant 3 dosages. Enfin, la majorité des épisodes d'anaphylaxie n'ont eu qu'un seul dosage de tryptase (57,78%).

Nous avons analysé les valeurs de tryptases minimales et maximales par épisode selon la confirmation d'anaphylaxie pour chaque groupe clinique dans le tableau 6. La concentration moyenne de tryptase minimale pour les anaphylaxies confirmées de la population totale est de 6,47 µg/L (1,55-16,60), significativement supérieure à celles des suspicions d'anaphylaxies non confirmées (4,61 µg/L (1,42-9,81), $p < 10^{-3}$). Concernant les tryptases maximales, la valeur moyenne en cas d'anaphylaxie est de 10,90 µg/L (2,64-25,30), soit plus du double des suspicions d'anaphylaxies non confirmées (4,90 µg/L (1,52-10,02), $p < 10^{-3}$).

Dans le groupe Urgences, on a une tryptase minimale moyenne de 6,86 µg/L (1,79-17,37) pour les anaphylaxies confirmées et de 5,06 µg/L (1,55-10,28) pour anaphylaxies non confirmées, ce qui représente une différence très significative ($p < 10^{-3}$). Concernant les tryptases maximales moyennes du groupe Urgences, on observe le même phénomène ($p < 10^{-3}$) avec une valeur de la tryptase moyenne des anaphylaxies confirmées deux fois supérieure à celle de la tryptase moyenne des anaphylaxies non confirmées.

Parmi les anaphylaxies confirmées du groupe Réanimation, on ne retrouve pas de différence entre la tryptase minimale moyenne des patients avec ou sans anaphylaxie ($p = 0,11$). Cependant, on a un écart significatif entre les tryptases maximales moyennes ($7,24 \mu\text{g/L}$ ($2,07-19,72$) vs $2,51 \mu\text{g/L}$ ($1,15-3,84$), $p = 0,02$).

La valeur moyenne de la tryptase minimale des anaphylaxies confirmées du groupe Peropératoire est de $3,54 \mu\text{g/L}$ ($1,73-6,11$) contre $2,85 \mu\text{g/L}$ ($1,19-4,49$) pour les patients avec une suspicion d'anaphylaxie non confirmée ($p = 0,22$). Concernant la tryptase maximale moyenne, on observe une nette différence en fonction de la confirmation de l'anaphylaxie ($32,26 \mu\text{g/L}$ ($2,79-137,46$) vs $3,16 \mu\text{g/L}$ ($1,41-4,71$), $p = 0,002$).

Lorsque plusieurs dosages ont été réalisés pour un épisode donné, nous avons classé les prélèvements de tryptase selon l'heure à laquelle ils ont été réalisés par rapport au moment précis de la réaction clinique puis nous avons alors classé les tryptases en plusieurs catégories :

- Tryptase basale :
 - Avant la réaction et en dehors de toute suspicion d'anaphylaxie (considéré comme une tryptase basale)
 - Plus de 24 heures après la réaction
- Tryptase aiguë précoce :
 - Moins de 30 minutes après la réaction
- Tryptase aiguë recommandée :
 - Entre 30 minutes et 2 heures après la réaction
 - Entre 2 et 3 heures après la réaction
- Tryptase basale précoce ou aiguë tardive
 - Entre 3 et 24 heures après la réaction

On remarque que pour 8 épisodes, il y a eu des prélèvements de tryptase antérieurs à l'épisode d'anaphylaxie. La plupart des patients ayant eu une tryptase prélevée avant l'épisode d'anaphylaxie font partie du groupe Urgences (7/8).

Quelques épisodes ont eu un prélèvement de tryptase réalisé de façon précoce, soit dans les trente minutes après la réaction.

Parmi ces prélèvements, on remarque que la valeur de la moyenne de la tryptase est de 7 µg/L (1,96-115,9) dans le groupe des anaphylaxies contre 8,1 µg/L (3,25-12,96) pour les suspicions d'anaphylaxies non confirmées, sans différence significative entre ces deux valeurs moyennes ($p = 0,53$).

Parmi les 602 prélèvements de tryptase dosée, 270 (44,85%) ont été prélevés entre 30 minutes et 2 heures après la réaction clinique correspondant au pic de concentration de la tryptase. On remarque que les valeurs moyennes des tryptases sont significativement différentes ($p < 10^{-3}$) entre les anaphylaxies confirmées (7,23 µg/L) et les suspicions d'anaphylaxies non confirmées (4,22 µg/L). Cela n'est pas valable pour les valeurs moyennes de tryptases du groupe Urgences ($p = 0,53$) qui comprend le plus grand nombre de tryptase prélevées (223/270) ainsi que pour les groupes Réanimation et Peropératoire ($p = 0,111$ et $p = 0,218$; respectivement).

On constate que 66 prélèvements (10,96%) ont été réalisés entre 2 heures et 3 heures après la réaction dont 57 dans le groupe Urgences. On retrouve une différence significative entre les valeurs moyenne de tryptase dans le groupe Urgences avec une valeur moyenne de 7,73 µg/L (2,21-22,22) contre 3,68 µg/L (1,37-9,57).

On retrouve un total de 122 dosages de tryptases (20,27%) entre 3 heures et 24 heures après la réaction clinique. La valeur moyenne de la tryptase des anaphylaxies confirmées est de 4,92 µg/L (1,79-16,04) tandis que celle des anaphylaxies non confirmées est de 3,36 µg/L (1,68-12,62) avec une différence quasi significative entre ces deux moyennes ($p = 0,06$).

Enfin 131 épisodes ont eu un prélèvement réalisé plus de 24 heures après la réaction clinique (21,76%), dont 94, 16 et 21 pour, respectivement, les groupes Urgences, Réanimation et Peropératoire. Cependant, pour la population totale, la valeur des anaphylaxies confirmées est de 4,42 µg/L (1,93-14,8) contre 3,4 µg/L (1,34-7,38) avec une différence entre ces valeurs moyennes ($p = 0,04$).

Valeur (5-95)		Urgences			Réanimation			Peropératoire			Total		
		D+	D-	p	D+	D-	p	D+	D-	p	D+	D-	p
Démographie	Nb patients	315			24			38			376		
		175 (55,56 %)	140 (44,44%)		16 (66,67%)	8 (33,33%)		10 (26,3%)	28 (73,7%)		201 (53,5%)	176 (46,5%)	
	Nb épisodes	317			24			38			379		
		175 (55,2%)	142 (44,8%)		16 (66,67%)	8 (33,33%)		10 (26,3%)	28 (73,7%)		201 (53%)	178 (47%)	
	Nb tryptases	486			45			71			602		
		306 (63%)	180 (37%)		32 (71,1%)	13 (28,9%)		25 (35,2%)	46 (64,8%)		363 (60,3%)	239 (39,7%)	
Tryptases extrêmes	Minimale Médiane	4,96 (1,79-17,37)	4,34 (1,55-10,28)	< 10 ⁻³	4,19 (1,44-6,30)	2,57 (1,17-5,24)	0.109	3,29 (1,73-6,11)	2,87 (1,19-4,49)	0.223	4,83 (1,55-16,60)	3,91 (1,42-9,81)	< 10 ⁻³
	Minimale Moyenne	6,86	5,06		3,85	2,84		3,54	2,85		6,47	4,61	
	Maximale Médiane	7,30 (2,81-25,30)	4,46 (1,60-10,68)	< 10 ⁻³	5,41 (2,07-19,72)	2,37 (1,15-3,84)	0.020	10,70 (2,79-137,46)	3,19 (1,41-4,71)	0.002	7,21 (2,64-25,30)	3,96 (1,52-10,02)	< 10 ⁻³
	Maximale Moyenne	10,02	5,34		7,24	2,51		32,26	3,16		10,90	4,90	
Tryptase avant le choc	Nb	5 (1,63 %)	2 (0,41%)		1 (2,2%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		6 (1%)	2 (0,3%)	
	Médiane	3,33 (1,64-4,31)	7,83 (3,35-12,30)	< 10 ⁻³	4,31	-	NA	-	-	NA	3,8 (1,67-4,32)	7,83 (3,35-12,30)	0.530
Tryptase entre 0 et 30 min	Nb	0 (0%)	1 (0,2%)		2 (4,4%)	0 (0%)		1 (1,4%)	1 (1,4%)		3 (0,5%)	2 (0,3%)	
	Médiane	-	13,5	NA	4,2 (1,68-6,72)	-	NA	128	2,71	NA	7 (1,96-115,9)	8,11 (3,25-12,96)	0.530
	Nb	131 (27%)	92 (19%)		9 (20%)	8 (17,8%)		8 (11,3%)	22 (31%)		148 (24,6%)	122 (20,3%)	

Tryptase entre 30 et 120 min	Médiane	7,24 (3,07-25,5)	5 (1,7-11,07)	0.530	4,19 (1,8-21,94)	2,57 (1,17-5,24)	0.111	14,5 (4,42-157,58)	3,02 (1,39-4,63)	0.218	7,23 (2,79-26,42)	4,22 (1,52-9,96)	< 10 ⁻³
Tryptase entre 120 et 180 min	Nb	35 (7,2%)	22 (4,5%)		3 (6,6%)	1 (2,2%)		2 (2,8%)	3 (4,2%)		40 (6,6%)	26 (4,3%)	
	Médiane	7,83 (2,21-22,22)	3,68 (1,37-9,57)	< 10 ⁻³	10 (5,61-17,83)	2,37	NA	63,37 (7,9-118,84)	2,19 (1,28-2,8)	NA	8,28 (2,07-23,97)	3,38 (1,23-9,29)	0.008
Tryptase entre 3 et 24 h	Nb	58 (12%)	46 (9,5%)		4 (8,8%)	1 (2,2%)		6 (8,5%)	7 (9,9%)		68 (11,3%)	54 (9%)	
	Médiane	4,92 (1,83-17,01)	3,8 (1,91-13,78)	0.143	5,58 (4,81-6,13)	0,99	NA	4,03 (1,47-10,2)	2,46 (1,39-3,36)	0.143	4,92 (1,79-16,04)	3,36 (1,68-12,62)	0.057
Tryptase après 24h	Nb	77 (15,9%)	17 (3,5%)		13 (28,8%)	3 (6,6%)		8 (11,3%)	13 (18,3%)		98 (16,3%)	33 (5,5%)	
	Médiane	4,34 (1,87-17,28)	4,26 (1,41-9,45)	0.287	4,09 (2,36-6,83)	3,39 (2,99-6,68)	0.987	3,65 (2,64-6,48)	3,33 (1,34-5,24)	0.224	4,24 (1,93-14,8)	3,4 (1,34-7,38)	0.040

Tableau 6 : Analyse des tryptases en fonction du timing et fonction des groupes cliniques

D+ : Diagnostic d'anaphylaxie confirmée ; *D-* : Diagnostic d'anaphylaxie infirmée ; *NA* : Non applicable ; *Nb* : nombre

Lorsqu'il y a eu plusieurs prélèvements de tryptase réalisés, nous avons cherché à savoir si la cinétique des prélèvements a été respectée (tableau 7). Nous considérons comme cinétique respectée un prélèvement réalisé au moment du pic de concentration de la tryptase, soit entre 30 minutes et 120 minutes après le début des symptômes. Un prélèvement est considéré comme précoce lorsqu'il est dosé dans les 30 premières minutes après les symptômes, comme tardif lorsqu'il est dosé entre 2 heures et 24 heures après le début des symptômes, enfin il est considéré, lorsqu'il est prélevé après 24 heures, comme le taux de tryptase basale.

Dans la population totale de notre étude, la cinétique a été respectée dans un peu moins de la moitié des cas. Quand la cinétique n'a pas été respectée, la plupart des prélèvements ont été réalisés soit au pic de concentration de la tryptase et de façon tardive, soit plusieurs prélèvements entre 2 heures et 24 heures après le début des symptômes.

Parmi les trois groupes cliniques, le groupe qui ayant eu le plus de prélèvements avec une cinétique respectée est le groupe Peropérateur (68,18%). Au sein de ce groupe, les prélèvements qui n'ont pas une cinétique respectée sont pour la majorité des prélèvements dosés au moment du pic de concentration et dosés entre 2 heures et 24 heures (71,43%).

Pour le groupe Réanimation, la moitié des cas ont eu des dosages respectant la cinétique. Dans le groupe Urgences, on remarque qu'un peu moins de la moitié des dosages ont eu une cinétique respectée.

Dans notre population totale et au sein des trois groupes cliniques, nous avons comparé lorsqu'un seul prélèvement de tryptase a été dosé à quelle temps celui-ci a été prélevé. Plus de deux tiers des prélèvements uniques de la population totale ont été dosés au pic de la concentration de tryptase soit entre 30 minutes et 2 heures après le début des symptômes. On constate que dans 18,60% des cas, les prélèvements ont été réalisés de façon tardive et dans 6,45% le prélèvement correspond à un taux de tryptase basale. Aucun dosage unique n'a été prélevé de manière précoce.

On constate que dans les trois groupes cliniques une majorité des tryptases ont été prélevées au moment du pic de concentration. Contrairement aux deux autres groupes cliniques, environ un tiers des prélèvements du groupe Peropératoire ont été réalisés plus de 24 heures après les symptômes.

	Urgences	Réanimation	Peropératoire	Totale
Cinétique respectée	54 (43,55 %)	7 (50,0 %)	15 (68,18 %)	76 (47,50 %)
Cinétique non respectée	70 (56,45 %)	7 (50,0 %)	7 (31,84 %)	84 (52,50 %)
1 ^{er} : 30 min - 2 h 2 ^{ème} : 2 h - 24 h	38 (54,29 %)	3 (42,86 %)	5 (71,43 %)	46 (54,76 %)
1 ^{er} : < 30 min 2 ^{ème} : 2 h - 24 h	1 (1,43 %)	1 (14,28 %)	0 (0 %)	2 (2,38 %)
1 ^{er} : 2 h - 24 h 2 ^{ème} : 2 h - 24 h	31 (44,28 %)	3 (42,86 %)	2 (28,57 %)	36 (42,86 %)
Un seul prélèvement	191	10	16	217
30 min - 2 h	130 (68,06 %)	7 (70,0 %)	10 (62,5 %)	147 (67,74 %)
< 30 min	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
2 h - 24 h	53 (27,75 %)	2 (20 %)	1 (6,25 %)	56 (18,60 %)
> 24 h	8 (4,19 %)	1 (10 %)	5 (31,25 %)	14 (6,45 %)

Tableau 7 : Analyse des cinétiques des prélèvements de tryptase

Par cinétique respectée, on entend un prélèvement réalisé au moment du pic de concentration de la tryptase (entre 30 minutes et 2 heures après le début des symptômes) et un prélèvement de tryptase basale réalisé au moins 24 heures après le début des signes cliniques. Un prélèvement est considéré comme précoce lorsqu'il est réalisé dans les 30 premières minutes après le début des symptômes, comme tardif lorsqu'il est réalisé entre 2 heures et 24 heures et le taux de tryptase basale correspond à un prélèvement réalisé plus de 24 heures après le début des symptômes.

2. Tryptase en fonction de la gravité de la réaction

Nous nous sommes intéressés aux valeurs de la tryptase aiguë selon l'intensité de la réaction clinique (à l'aide de la classification de Ring et Messmer) que nous avons regroupées dans le tableau 8.

Parmi les 21 réactions de grade 1 de notre cohorte (dont 20 du groupe Urgences), on retrouve une valeur moyenne de la tryptase de 10,58 µg/L (1,79-25,3).

Les anaphylaxies de grade 2 sont les plus nombreuses (62,77 %), avec 118 réactions. Parmi ces 118 épisodes, plus de 95% sont du groupe des Urgences, avec une valeur de tryptase moyenne de 8,83 µg/L (3,07-21,91).

On décompte 48 anaphylaxies de grade 3, dont environ deux tiers font partie du groupe Urgences (31/48), 10/48 dans le groupe Réanimation et 7/48 dans le groupe Peropératoire avec des valeurs de tryptases moyennes respectives de 15,10 µg/L (3,10-32,15), 6,59 µg/L (1,85-14,13) et 44,21 µg/L (4,23-167,64).

Il n'y a qu'une seule anaphylaxie de grade 4 au sein de notre cohorte pour laquelle un seul dosage de tryptase a été réalisé. Il a été prélevé plus de 24 heures après le début des signes cliniques.

		Urgences			Réanimation			Peropératoire			Totale		
		Nb	Moyenne	Médiane	Nb	Moyenne	Médiane	Nb	Moyenne	Médiane	Nb	Moyenne	Médiane
Tryptase aiguë en fonction de la sévérité	Grade 1	20	10,70	5,59 (1,79-26,72)	1	NA	NA	0	NA	NA	21	10,58	5,68 (1,79- 25,3)
	Grade 2	111	8,94	7,12 (3,14-20,42)	5	8,56	5,12 (3,42-21,0)	2	5,24	5,24 (3,21-7,27)	118	8,83	7 (3,07- 21,91)
	Grade 3	31	15,10	13,8 (3,10-32,15)	10	6,59	6,14 (1,85-14,13)	7	44,21	15,1 (4,23-167,64)	48	17,57	11,05 (2,48- 32,71)
	Grade 4	0	NA	NA	0	NA	NA	1	NA	NA	1	NA	NA

Tableau 8 : Taux des tryptases aiguës selon la sévérité de la réaction clinique

Nb : nombre ; NA : non applicable

Nous avons analysé pour chacun des groupes cliniques la distribution des tryptases aiguës et des tryptases basales (figure 5). On ne retrouve pas de différence significative dans la distribution des concentrations de tryptases sériques aiguës parmi les trois groupes cliniques ($p = 0,18$) dans notre étude. Cependant, on constate que la concentration des tryptases basales est légèrement plus élevée ($p = 0,015$) dans le groupe Urgences que dans les deux autres groupes cliniques.

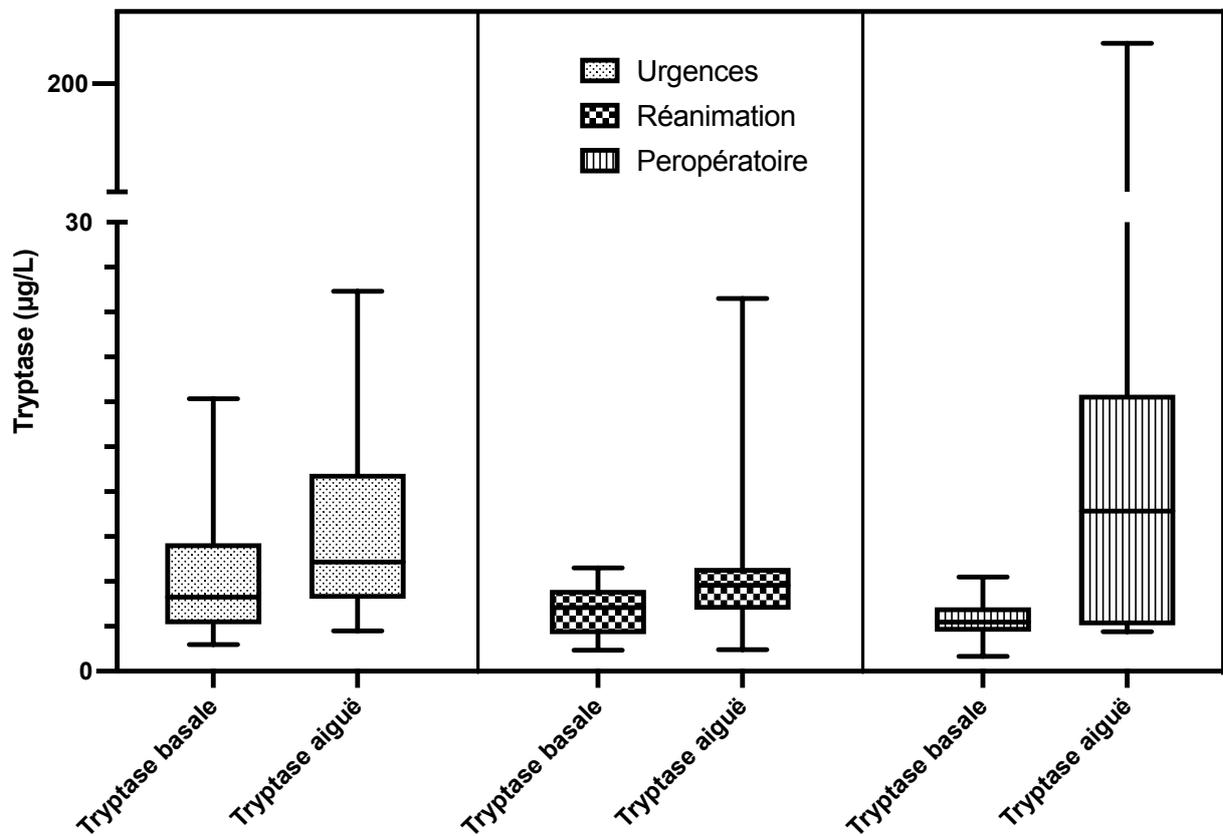


Figure 5 : Distribution de la tryptase selon le contexte clinique

D. ANALYSE DES DIFFERENTS ALGORITHMES

Nous avons étudié différents algorithmes de diagnostic d'activation mastocytaire au sein de notre population et dans les trois groupes cliniques. Dans notre cohorte, lorsqu'au moins 2 prélèvements de tryptase ont été réalisés pour un même épisode, nous avons pu analyser les performances de divers algorithmes :

- **Algorithme 1** : Tryptase aiguë > [(1,2 × tryptase basale) + 2]
- **Algorithme 2** : Tryptase aiguë > (1,35 × tryptase basale)
- **Algorithme 3** : Tryptase aiguë > (3 + tryptase basale)

Dans la population totale, 160 épisodes ont eu plusieurs prélèvements de tryptase réalisés à des temps différents, dont 109 épisodes d'anaphylaxie confirmée contre 51 épisodes d'anaphylaxie non confirmée.

On remarque que dans notre population totale (tableau 9), l'algorithme ayant la meilleure sensibilité (Se) et la meilleure valeur prédictive négative (VPN) est l'algorithme 2. L'algorithme 1 a la meilleure spécificité (Sp) et la meilleure valeur prédictive positive (VPP). L'algorithme qui possède l'indice de Youden le plus élevé est l'algorithme 2.

Cohorte	Se	Sp	VPP	VPN	Youden
Algorithme 1	55,96 %	96,08 %	96,83 %	50,52 %	0,52
Algorithme 2	76,15 %	78,43 %	88,30 %	60,61 %	0,55
Algorithme 3	53,21 %	92,16 %	93,55 %	47,96 %	0,45

Tableau 9 : Comparaison des trois algorithmes dans la population générale

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Dans le groupe Urgences, 124 épisodes ont eu au moins deux prélèvements de tryptase distincts, 92 sont des anaphylaxies confirmées et 32 des anaphylaxies non confirmées (tableau 10). On constate que l'algorithme 2 possède la meilleure sensibilité et la meilleure VPN parmi les trois algorithmes. L'algorithme 1 a la meilleure

spécificité et la meilleure VPP. On constate que les algorithmes 1 et 3 ont une sensibilité proche de 50 % dû au fait que quasiment le même nombre d'anaphylaxies confirmées et non confirmées confirment cet algorithme. L'indice de Youden le plus élevé est celui de l'algorithme 2.

Cohorte	Se	Sp	VPP	VPN	Youden
Algorithme 1	53,26 %	93,75 %	96,08 %	41,10 %	0,47
Algorithme 2	72,83 %	75,0 %	89,33 %	48,98 %	0,48
Algorithme 3	51,09 %	87,50 %	92,16 %	38,36 %	0,39

Tableau 10 : Comparaison des trois algorithmes dans le groupe Urgences

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Dans le groupe Réanimation, on retrouve 14 épisodes ayant eu au moins deux dosages de tryptase prélevés à des moments différents. On constate que 9 sont des anaphylaxies confirmées et 5 des anaphylaxies non confirmées (tableau 11). Les trois algorithmes ont une spécificité et une VPP de 100 %. L'algorithme 2 a la meilleure sensibilité ainsi que la meilleure VPN. L'indice de Youden le plus élevé est celui de l'algorithme 2.

Cohorte	Se	Sp	VPP	VPN	Youden
Algorithme 1	55,56 %	100 %	100 %	20 %	0,56
Algorithme 2	88,89 %	100 %	100 %	83,33 %	0,89
Algorithme 3	44,44 %	100 %	100 %	50 %	0,44

Tableau 11 : Comparaison des trois algorithmes dans le groupe Réanimation

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Dans le groupe Peropérateur, on retrouve 22 épisodes ayant eu au moins deux dosages de tryptase prélevés à des moments différents. On constate qu'il y a plus d'anaphylaxies non confirmées (14/22) que d'anaphylaxies confirmées (8/22) (tableau 12).

On retrouve une sensibilité de 100 % pour l'algorithme 2. Les algorithmes 1 et 3 présentent les performances, avec une spécificité de 100 % et une VPP de 100 %.

Cohorte	Se	Sp	VPP	VPN	Youden
Algorithme 1	87,50 %	100 %	100 %	93,33 %	0,88
Algorithme 2	100 %	78,57 %	72,73 %	100 %	0,79
Algorithme 3	87,50 %	100 %	100 %	93,33 %	0,88

Tableau 12 : Comparaison des trois algorithmes dans le groupe Peropérateur

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

DISCUSSION

Nous avons entrepris d'étudier la pertinence et les performances du dosage de la tryptase sérique lors des réactions cliniques d'allure anaphylactique en pédiatrie en contexte hospitalier. Nous nous sommes pour cela intéressés à différentes situations cliniques hospitalières en pédiatrie pour lesquelles le dosage de la tryptase est indiqué.

Nous avons utilisé une méthode différente et originale pour réaliser cette étude. En effet, nous avons travaillé à partir des dosages de tryptases réalisés via une extraction des données du laboratoire d'immunologie. De cette extraction nous avons pu ensuite analyser les performances de la tryptase en fonction de diverses situations cliniques. C'est une approche permettant d'évaluer les pratiques, en condition « de vie réelle », contrairement à un essai clinique, qui peut s'en éloigner. Ainsi, nous avons pu analyser les données clinico-biologiques d'une cohorte d'anaphylaxie pédiatrique hospitalière et les comparer aux études pédiatriques déjà existantes (10,59,60).

Plus de 8 enfants sur 10 de notre population d'étude proviennent des services d'Urgences, lieu d'arrivée de nombreux enfants pour la prise en charge de réactions allergiques diverses, survenues en dehors d'un contexte hospitalier (60). On remarque qu'au sein de la population totale, le sexe masculin est majoritaire, ce qui est cohérent avec les précédentes études comme celles de Wang *et al* et Bohlke *et al* où le taux d'incidence d'anaphylaxie des garçons est plus élevé que celui des filles notamment chez les enfants de moins de 10 ans (60,94).

Notre second groupe clinique est constitué d'enfants hospitalisés en Réanimation, parfois à la suite d'une prise en charge initiale par les services d'Urgences. Ces 2 groupes présentent les mêmes caractéristiques démographiques, contrairement à la troisième situation que nous avons étudiée : le contexte Peropératoire. En effet, dans ce dernier groupe, l'âge moyen des enfants est deux fois plus élevé, la moitié des enfants ayant plus de 10 ans. Le groupe Peropératoire correspond à lui seul à une situation clinique unique avec des conditions similaires pour tous les enfants

contrairement aux groupes Urgences et Réanimation qui regroupent des situations cliniques plus hétérogènes.

Au cours des diverses réactions allergiques de notre cohorte, le symptôme allergique le plus fréquent est cutané, facile à identifier. Lorsqu'il est isolé, la réaction est alors peu sévère. De plus, dans un contexte peropératoire, les symptômes cutanés ne sont pas les plus présents et apparaissent généralement de façon retardée par rapport aux autres symptômes (78,87). Les anesthésistes sont d'ailleurs plus vigilants aux chutes de tension artérielle qu'aux rashes cutanés lors des procédures chirurgicales. A l'inverse, le groupe Peropératoire est le plus pourvoyeur de symptômes cardio-vasculaires, il comporte les anaphylaxies de grades 3 et 4 comme retrouvé dans la littérature (53) ce qui explique facilement pourquoi l'utilisation d'adrénaline est plus fréquente dans ce groupe. Il y a un accès facile et rapide à l'adrénaline au sein de l'environnement des salles d'opération, à une équipe mieux formée quant à son utilisation et au nombre plus élevé de réactions sévères (selon la classification de Ring et Messmer) qui ont lieu dans ce groupe de patients. Notre étude met en évidence que les patients des groupes Urgences et Réanimation ont volontiers plus d'atteintes cutanées et digestives tandis que les anaphylaxies peropératoires sont d'avantage caractérisées par une atteinte cardio-vasculaire et respiratoire. Ce profil clinique distinct du groupe Peropératoire est expliqué par le fait qu'il s'agit exclusivement d'allergies médicamenteuses, dont les mécanismes physiopathologiques sont complexes et variés (5). Les antibiotiques sont les allergènes les plus fréquents dans notre étude suivis par les antalgiques (AINS et paracétamol). Ces résultats sont comparables avec les études actuelles (71). Dans le groupe Urgences, les allergènes retrouvés majoritaires sont d'origine alimentaire tandis que dans le groupe Réanimation, les allergènes retrouvés sont plus diversifiés. En effet environ trois quarts sont d'origine médicamenteuse et un quart d'origine alimentaire.

Les allergènes retrouvés en majorité dans notre étude sont ceux d'origine alimentaire, conformément aux données épidémiologiques connues (57,60,63). De plus, les allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant sont l'œuf, le lait, le blé et l'arachide (64) ce qu'on retrouve de manière quasi similaire dans notre étude avec le lait, les fruits à coque, l'arachide et l'œuf mais pas pour le blé. Dans notre étude, le lait (de vache / brebis / chèvre) est le groupe d'allergènes responsable de plus d'un tiers

des cas (33,81%). Le lait est donc l'un des allergènes alimentaires le plus courant et est potentiellement pourvoyeur d'anaphylaxie sévère chez l'enfant comme on le retrouve dans notre étude puisqu'il a été responsable dans plus de 70% des cas d'anaphylaxies de grades 2 et 3, et dans environ 30% des cas une injection d'adrénaline a été nécessaire. L'allergie persistante aux protéines de lait de vache peut s'accompagner d'anaphylaxies sévère. Dans notre étude, nous retrouvons seulement une hospitalisation en réanimation suite à une anaphylaxie aux protéines le lait de vache, pour l'un de nos patients, âgé de plus de 8 ans. Les fruits à coque (noisette, noix, amande, noix de cajou et pistache) sont le deuxième groupe d'allergènes le plus fréquent de notre cohorte (23,02%). Ces allergènes alimentaires sont également pourvoyeurs d'anaphylaxie sévère (68,75% de grade 2 et 25% des grade 3). Dans 75% des patients du groupe Urgence, de l'adrénaline a été injectée.

Le diagnostic d'anaphylaxie est clinique mais de nombreuses maladies ou symptômes peuvent y ressembler. De nos jours, différents moyens sont disponibles afin d'explorer une potentielle réaction allergique et étayer le diagnostic (95). On peut noter qu'environ 80% des enfants de notre étude ont eu une exploration allergologique, avec, dans la grande majorité des cas, un prélèvement sanguin pour recherche d'IgE spécifiques. Cet examen est rapide et peut être réalisé au moment de la réaction contrairement aux tests cutanés qui doivent être réalisés à distance de la réaction. Les prick tests ont une meilleure spécificité que les intradermo-réactions (IDR) mais une moins bonne sensibilité (95).

Dans notre étude, tous les enfants du groupe Réanimation (100%) ont eu une exploration allergologique postérieure à l'anaphylaxie (allant de l'avis par un médecin allergologue à un bilan clinico-biologique étendu) ainsi qu'une majorité des patients des groupes Peropératoire (78,95%) et Urgences (78,23%). Dans notre cohorte, on remarque que 83,58% (168/201) des enfants ayant présenté une anaphylaxie confirmée ont bénéficié d'une consultation d'allergologie dont 60,71% à l'hôpital et 39,29% en ville. Ces données contrastent avec les celles retrouvées dans la littérature car l'étude de C. Parrish *et al* (96) retrouve que moins d'un tiers des patients (29%) consultent un allergologue dans l'année suivant une réaction allergique et 53,33% (8/15) des patients de celle de T. Toh *et al* (88) ont eu une exploration allergologique.

Il existe un manque d'orientation et de suivi des patients ayant présenté des réactions allergiques, mais très peu d'études s'intéressent au devenir des patients à la suite d'une anaphylaxie.

Lors des explorations allergologiques, on remarque que le dosage d'IgE spécifiques est le test le plus utilisé et celui qui revient également le plus souvent positif. Dans le groupe Urgences, le test de dépistage des allergènes alimentaires les plus fréquents dans la population pédiatrique (Trophetop®) a été dosé dans un tiers des cas, permettant d'initier un premier bilan avant la consultation d'allergologie. Les dosages d'IgE spécifiques sont réalisés en majorité aux urgences, en effet, on bénéficie d'un accès très large d'IgE spécifiques d'allergènes alimentaires qui représentent la cause la plus fréquente d'anaphylaxie aux urgences. La disponibilité des IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes médicamenteux est plus restreinte et présente un intérêt limité en pratique clinique. En effet, peu de dosages d'IgE spécifiques sont disponibles actuellement, avec très bonnes spécificités mais de mauvaises sensibilités (97).

On constate que la majorité des diagnostics différentiels du groupe Urgences sont infectieux. Lors d'une infection notamment virale, il est fréquent chez l'enfant de présenter une éruption urticarienne ou maculo-papuleuse faisant évoquer une allergie médicamenteuse et étiquetant à tort les enfants comme allergiques aux antibiotiques (74).

De manière générale, il est important de souligner que la majorité des prélèvements de tryptase (44,85%) de notre cohorte ont été réalisés au moment du pic de la concentration de tryptase, entre 30 minutes et 2 heures après le début des signes cliniques. A l'inverse, peu de prélèvements de la tryptase (0,83%) ont été réalisés précocement, soit moins de 30 minutes après la réaction. Un nombre conséquent de prélèvements (20,27%) a été réalisé entre 3 et 24 heures, cela peut correspondre au fait que certains patients se rendent tardivement aux urgences mais aussi à un prélèvement de tryptase basale réalisé trop tôt.

On observe que le taux de tryptase basale est plus élevé dans le groupe Urgences que dans les deux autres groupes cliniques. On peut l'expliquer par le fait que ce groupe est le plus nombreux et également le plus hétérogène. De plus, la durée de

séjour aux urgences est généralement plus courte que dans les deux autres services d'hospitalisation, le second prélèvement de tryptase est donc souvent dosé avant 24 heures, soit avant le retour à la normale de la tryptase basale. C'est en effet dans ce groupe clinique qu'on retrouve plus de 85% des dosages réalisés entre 3 heures et 24 heures. Bien que la tryptase basale soit prélevée de façon trop proche du début de l'anaphylaxie, avant la complète résolution des symptômes, son augmentation transitoire peut quand même permettre d'objectiver une dégranulation mastocytaire.

Dans notre cohorte, on remarque que les groupes Peropératoire et Réanimation ont respectivement 1,87 et 1,88 prélèvements de tryptase au cours de l'épisode clinique, contre 1,53 en moyenne pour les enfants du groupe Urgences, les enfants ayant présenté une réaction allergique peropératoire et les enfants hospitalisés en réanimation sont surveillés plusieurs heures, permettant ainsi d'effectuer des dosages séquentiels de la tryptase contrairement aux urgences où le temps de séjour est plus court.

Certaines études ont montré que l'anaphylaxie sévère est plus susceptible d'être associée à des niveaux plus élevés de tryptase aiguë (83,98,99). L'amplitude de l'élévation de la tryptase varie en fonction de l'étiologie et de la gravité de l'anaphylaxie. Lorsqu'une réaction est sévère, plusieurs systèmes sont impliqués (respiratoire, digestif ou cardio-vasculaire) et un plus grand nombre de mastocytes sont activés, ainsi on aura une plus grande libération de tryptase au niveau de la circulation sanguine.

Lors d'une réaction d'hypersensibilité immédiate, l'activation des mastocytes tissulaires entraîne la libération des médiateurs et la survenue brutale de signes cliniques. La tryptase étant une protéine volumineuse avec plusieurs isoformes, elle atteint son pic de concentration sérique entre 30 minutes et 2 heures environ (100), et il faut environ 8 heures pour que la tryptase soit métabolisée. Il faut plusieurs heures aux mastocytes activés pour reconstituer le contenu des granules et reprendre une sécrétion basale normale : c'est pourquoi on dose le taux de tryptase basale 24 heures après la réaction. L'utilisation d'algorithmes impliquant plusieurs prélèvements successifs de tryptase se base sur cette variation du taux de tryptase sérique. Ainsi,

plus la réaction clinique est sévère, plus la variation de tryptase sera importante et plus la sensibilité des algorithmes sera meilleure.

L'algorithme recommandé depuis 2012 pour affirmer une dégranulation mastocytaire est : tryptase aiguë $> [(1,2 \times \text{tryptase basale}) + 2]$. Cet algorithme a été étudié et validé pour des populations adultes mais il a été validé également chez des enfants se présentant aux urgences dans un contexte d'anaphylaxie (54). Nous avons évalué plusieurs algorithmes d'interprétation au sein de notre cohorte pédiatrique. D'autres algorithmes ont été proposés, notamment tryptase aiguë étant $> (1,35 \times \text{tryptase basale})$ et tryptase aiguë $> (\text{tryptase basale} + 3)$.

Notre étude confirme l'intérêt d'utiliser un algorithme d'interprétation de la cinétique de la tryptase. En effet, plus de 70% des tryptases aiguës sont inférieures à 11,0 µg/L, seuil clinique utilisée pour l'interprétation de la tryptase basale. De ce fait, utiliser uniquement la tryptase aiguë serait un très mauvais biomarqueur diagnostique d'anaphylaxie pédiatrique et l'utilisation des algorithmes est donc nécessaire dans la population pédiatrique en cas de réaction anaphylactique.

Nous avons calculé pour chacun des algorithmes les performances diagnostiques. Les algorithmes : tryptase aiguë $> [(1,2 \times \text{tryptase basale}) + 2]$ et tryptase aiguë $> (1,35 \times \text{tryptase basale})$ présentent un indice de Youden similaire ; mais le premier a l'avantage d'avoir la meilleure valeur prédictive positive (quasiment 97%) tandis que le second possède la meilleure sensibilité. Les 3 algorithmes testés dans notre étude ont affiché des performances cliniques similaires avec cependant une meilleure performance pour deux suivants : tryptase aiguë $> (1,35 \times \text{tryptase basale})$ et $[(1,2 \times \text{tryptase basale}) + 2]$.

Dans le groupe Réanimation, on a remarqué que la VPP est de 100% quel que soit l'algorithme utilisé, ce groupe comprend des réactions sont plus sévères qu'aux urgences. Pour le groupe Urgences, l'indice de Youden est plus faible que pour les deux autres groupes puisque les réactions sont hétérogènes avec un plus grand nombre de réactions de grade 1.

Lorsque la cinétique des tryptases n'est pas respectée, c'est en majeure partie parce que le prélèvement correspondant à une tryptase basale est réalisé trop tôt mais qui permet malgré tout, de valider l'algorithme et donc d'affirmer une dégranulation mastocytaire.

L'étude de Vitte *et al* (98) de 2011 à 2017 à l'AP-HM a réalisé un travail parallèle dans une population d'anaphylaxies peropératoires chez l'adulte. Elle s'est également intéressée à la comparaison des trois algorithmes au sein de cette cohorte pour les patients ayant eu deux dosages de tryptase (aiguë et basale). Cette étude retrouve des résultats similaires pour l'algorithme $[(1,2 \times \text{tryptase basale}) + 2]$ qui a l'indice de Youden le plus élevé (0,61). En revanche, l'algorithme $(1,35 \times \text{tryptase basale})$ a l'indice de Youden le plus faible (0,33) contrairement à notre étude. Il est de 0,58 pour l'algorithme $(\text{tryptase basale} + 3)$. Si l'on compare les différences de performance des algorithmes avec le groupe Peropératoire de notre cohorte qui correspond à une population ayant eu des anaphylaxies dans le même contexte, on remarque que les performances sont similaires. En effet, les algorithmes $[(1,2 \times \text{tryptase basale}) + 2]$ et $(\text{tryptase basale} + 3)$ ont un indice de Youden à 0,88 alors que celui de l'algorithme $(1,35 \times \text{tryptase basale})$ est un peu plus faible à 0,79.

Notre étude possède certaines limites. Il est important de souligner que nous avons réalisé une étude rétrospective ce qui implique un manque de données. Les dossiers cliniques ne sont pas toujours complétés avec soin et des renseignements sur la réaction clinique précise ainsi que les antécédents des patients peuvent être manquants. De plus, nous avons réalisé une étude monocentrique qui reflète donc des anaphylaxies pédiatriques limitées à un seul centre hospitalo-universitaire. Enfin les trois groupes cliniques sont très hétérogènes, les groupes Réanimation et Peropératoire incluent beaucoup moins de patients que le groupe Urgences.

CONCLUSION

La tryptase sérique est l'un des biomarqueurs spécifiques de la dégranulation mastocytaire pour lequel un seul prélèvement ne permet pas de confirmer l'origine anaphylactique d'un évènement clinique. Les recommandations de prise en charge de l'anaphylaxie incluent l'étude de la cinétique de la tryptase par les dosages de la tryptase aiguë et basale.

L'utilisation d'algorithmes d'interprétation de la cinétique de la tryptase afin d'affirmer une dégranulation mastocytaire et donc d'aider au diagnostic de l'anaphylaxie a été démontré dans la population adulte. Ces derniers sont également pertinents en population pédiatrique avec des valeurs similaires à celles des adultes. Il est cependant important de respecter les horaires des prélèvements de tryptase afin d'obtenir une cinétique correcte et ainsi augmenter la sensibilité des algorithmes. Un peu moins de la moitié des patients ayant présenté une réaction d'anaphylaxie de notre étude ont eu une cinétique respectée.

Notre étude a permis d'étudier les pratiques en condition de vie réelle dans un CHU. Nous avons analysé une cohorte d'anaphylaxie pédiatrique ayant au moins eu un dosage de tryptase réalisé. La majorité des patients de notre étude proviennent du service des urgences. L'allergène le plus fréquent en cause dans les anaphylaxies pédiatriques est alimentaire (lait de vache). Les réactions d'anaphylaxie sont généralement plus sévères en contexte peropératoire et en réanimation qu'aux urgences.

Peu d'études s'intéressent à l'orientation et au suivi des patients ayant présenté une anaphylaxie. Pourtant l'identification de l'allergène responsable et la définition du terrain atopique du patient permet de réduire le risque de récurrence. Chez l'enfant, la bonne utilisation de la tryptase permet de confirmer la présence d'une anaphylaxie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. World Allergy Organization Journal [Internet]. 1 oct 2020 [cité 6 juin 2021];13(10). Disponible sur: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(20\)30375-6/abstract](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(20)30375-6/abstract)
2. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol. avr 2020;145(4):1082-123.
3. Patel DA, Holdford DA, Edwards E, Carroll NV. Estimating the economic burden of food-induced allergic reactions and anaphylaxis in the United States. J Allergy Clin Immunol. juill 2011;128(1):110-115.e5.
4. Ansotegui IJ, Sánchez-Borges M, Cardona V. Current Trends in Prevalence and Mortality of Anaphylaxis. Curr Treat Options Allergy. 1 sept 2016;3(3):205-11.
5. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. J Allergy Clin Immunol. août 2017;140(2):321-33.
6. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in Human Anaphylaxis: A Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives. Front Immunol. 2019;10:494.
7. Simons FER, Arduoso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2014;7(1):9.
8. Ring J, Grosber M, Brockow K, Bergmann K-C. Anaphylaxis. History of Allergy. 2014;100:54-61.
9. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. Nat Med. 4 mai 2012;18(5):693-704.
10. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. J Allergy Clin Immunol Pract. avr 2020;8(4):1169-76.
11. Grabenhenrich LB. [The epidemiology of food allergy in Europe]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. juin 2016;59(6):745-54.
12. Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin J-M, Eb M, et al. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979-2011. J Allergy Clin

Immunol. août 2017;140(2):610-612.e2.

13. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2014;134(6):1318-1328.e7.
14. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2015;135(4):956-963.e1.
15. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2004;4(4):285-90.
16. Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G, Aubry JP, Brunner T, Blasey H, et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature.* 23 sept 1993;365(6444):340-3.
17. Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol.* sept 2003;3(9):721-32.
18. Masson E. Allergènes moléculaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1437911/allergenes-moleculaires>
19. Valent P, Groner B, Schumacher U, Superti-Furga G, Busslinger M, Kralovics R, et al. Paul Ehrlich (1854-1915) and His Contributions to the Foundation and Birth of Translational Medicine. *J Innate Immun.* 2016;8(2):111-20.
20. Huang H, Li Y. Mechanisms controlling mast cell and basophil lineage decisions. *Curr Allergy Asthma Rep.* sept 2014;14(9):457.
21. Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature.* 14 août 2011;477(7363):229-33.
22. Masson E. Mastocytes et basophiles [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/it/article/1359136/article/mastocytes-et-basophiles>
23. Blank U, Vitte J. Les médiateurs du mastocyte. *Revue Française d'Allergologie.* 14 nov 2014;55.
24. Foster B, Schwartz LB, Devouassoux G, Metcalfe DD, Prussin C. Characterization of mast-cell tryptase-expressing peripheral blood cells as basophils. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2002;109(2):287-93.
25. McNeil HP, Adachi R, Stevens RL. Mast Cell-restricted Tryptases: Structure and

- Function in Inflammation and Pathogen Defense*. *Journal of Biological Chemistry*. 20 juill 2007;282(29):20785-9.
26. Blair RJ, Meng H, Marchese MJ, Ren S, Schwartz LB, Tonnesen MG, et al. Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J Clin Invest*. 1 juin 1997;99(11):2691-700.
 27. Heutinck KM, ten Berge IJM, Hack CE, Hamann J, Rowshani AT. Serine proteases of the human immune system in health and disease. *Molecular Immunology*. 1 juill 2010;47(11):1943-55.
 28. Milliat F, François A. [The roles of mast cells in radiation-induced damage are still an enigma]. *Med Sci (Paris)*. févr 2018;34(2):145-54.
 29. Ribatti D. Mast Cells and Basophils: A Link Between Angiogenesis and Inflammation in Allergic Diseases. In: Ribatti D, éditeur. *The Mast Cell : A Multifunctional Effector Cell* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 4 août 2021]. p. 75-80. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-24190-2_9
 30. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 26 févr 1977;1(8009):466-9.
 31. TRYPTASE.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TRYPTASE.pdf>
 32. Schwartz LB, Lewis RA, Austen KF. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization. *J Biol Chem*. 25 nov 1981;256(22):11939-43.
 33. Le QT, Lyons JJ, Naranjo AN, Olivera A, Lazarus RA, Metcalfe DD, et al. Impact of naturally forming human α/β -tryptase heterotetramers in the pathogenesis of hereditary α -tryptasemia. *J Exp Med*. 7 oct 2019;216(10):2348-61.
 34. Lyons JJ, Yi T. Mast cell tryptases in allergic inflammation and immediate hypersensitivity. *Curr Opin Immunol*. 28 avr 2021;72:94-106.
 35. Castells M. Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. août 2006;26(3):465-85.
 36. Friedman BS, Steinberg SC, Meggs WJ, Kaliner MA, Frieri M, Metcalfe DD. Analysis of plasma histamine levels in patients with mast cell disorders. *Am J Med*. déc 1989;87(6):649-54.
 37. Morrow JD, Guzzo C, Lazarus G, Oates JA, Roberts LJ. Improved diagnosis of mastocytosis by measurement of the major urinary metabolite of prostaglandin D2. *J Invest Dermatol*. juin 1995;104(6):937-40.
 38. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels

in human anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 janv 2013;131(1):144-9.

39. Gill P, Jindal NL, Jagdis A, Vadas P. Platelets in the immune response: Revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2015;135(6):1424-32.
40. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-Activating Factor, PAF Acetylhydrolase, and Severe Anaphylaxis. *New England Journal of Medicine*. 3 janv 2008;358(1):28-35.
41. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, et al. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):44-51.
42. Borer-Reinhold M, Haeberli G, Bitzenhofer M, Jandus P, Hausmann O, Fricker M, et al. An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: a prospective study in Hymenoptera venom allergic patients. *Clin Exp Allergy*. déc 2011;41(12):1777-83.
43. Vitte J, Sabato V, Tacquard C, Garvey LH, Michel M, Mertes P-M, et al. Use and Interpretation of Acute and Baseline Tryptase in Perioperative Hypersensitivity and Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. août 2021;9(8):2994-3005.
44. Thermofisher France. ImmunoCAP Tryptase. juin 2019;
45. Lobbes H, Reynaud Q, Mainbourg S, Lega JC, Durieu I, Durupt S. [Tryptase: A practical guide for the physician]. *Rev Med Interne*. nov 2020;41(11):748-55.
46. Komarow HD, Hu Z, Brittain E, Uzzaman A, Gaskins D, Metcalfe DD. Serum tryptase levels in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2009;124(4):845-8.
47. Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, Buffat C, Robert P, Gras D, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol*. sept 2011;22(6):600-7.
48. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. mai 1989;83(5):1551-5.
49. Passia E, Jandus P. Using Baseline and Peak Serum Tryptase Levels to Diagnose Anaphylaxis: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. juin 2020;58(3):366-76.
50. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SGA, Emergency Department Anaphylaxis Investigators. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. oct

2009;124(4):786-792.e4.

51. Vitte J, Bongrand P. Serum tryptase determination in patients with acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2013;131(6):1714.
52. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):215-25.
53. Egner W, Sargur R, Shrimpton A, York M, Green K. A 17-year experience in perioperative anaphylaxis 1998-2015: harmonizing optimal detection of mast cell mediator release. *Clin Exp Allergy.* nov 2016;46(11):1465-73.
54. Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, Melchior C, Mohamed O, Ekbote A, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: A perioperative perspective. *Allergy.* déc 2017;72(12):2031-4.
55. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* avr 2019;7(4):1125-1133.e1.
56. Ebo DG, De Puyseleir LP, Van Gasse AL, Elst J, Poorten M-L van der, Faber MA, et al. Mast Cell Activation During Suspected Perioperative Hypersensitivity: A Need for Paired Samples Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* août 2021;9(8):3051-3059.e1.
57. Lee S, Hess EP, Lohse C, Gilani W, Chamberlain AM, Campbell RL. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001-2010: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2017;139(1):182-188.e2.
58. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* juin 2015;45(6):1027-39.
59. Anagnostou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):180-6.
60. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy.* juin 2019;74(6):1063-80.
61. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* nov 2013;68(11):1353-61.
62. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* oct 2014;69(10):1397-404.

63. Anvari S, Miller J, Yeh C-Y, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* oct 2019;57(2):244-60.
64. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2016;137(4):1128-1137.e1.
65. Rudders SA, Arias SA, Camargo CA. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000-2009. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2014;134(4):960-962.e3.
66. Mullins RJ, Dear KBG, Tang MLK. Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998-1999 to 2011-2012. *J Allergy Clin Immunol.* août 2015;136(2):367-75.
67. Nocerino R, Leone L, Cosenza L, Berni Canani R. Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: An analysis of the Italian Ministry of Health database. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2015;135(3):833-835.e3.
68. Vetander M, Helander D, Flodström C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children--a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy.* avr 2012;42(4):568-77.
69. Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *J Asthma Allergy.* 27 oct 2016;9:191-8.
70. Golden DBK. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2015;35(2):287-302.
71. Kuruvilla M, Khan DA. Anaphylaxis to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2015;35(2):303-19.
72. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy.* déc 2011;41(12):1767-76.
73. Sommerfield DL, Sommerfield A, Schilling A, Slevin L, Lucas M, von Ungern-Sternberg BS. Allergy alerts - The incidence of parentally reported allergies in children presenting for general anesthesia. *Paediatr Anaesth.* févr 2019;29(2):153-60.
74. Lucas M, Arnold A, Sommerfield A, Trevenen M, Braconnier L, Schilling A, et al. Antibiotic Allergy Labels in Children Are Associated with Adverse Clinical Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* mars 2019;7(3):975-82.
75. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics.* oct 2003;112(4):815-20.
76. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* mars

2016;137(3):868-78.

77. Cook TM, Harper NJN, Farmer L, Garcez T, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: protocol and methods of the 6th National Audit Project (NAP6) of the Royal College of Anaesthetists. *British Journal of Anaesthesia*. 1 juill 2018;121(1):124-33.
78. Stepanovic B, Sommerfield D, Lucas M, von Ungern-Sternberg BS. An update on allergy and anaphylaxis in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth*. sept 2019;29(9):892-900.
79. Caimmi S, Caimmi D, Bernardini R, Caffarelli C, Crisafulli G, Pingitore G, et al. Perioperative anaphylaxis: epidemiology. *Int J Immunopathol Pharmacol*. sept 2011;24(3 Suppl):S21-26.
80. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. juill 2018;121(1):159-71.
81. Habre W, Disma N, Virag K, Becke K, Hansen TG, Jöhr M, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med*. mai 2017;5(5):412-25.
82. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglà E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. août 2011;128(2):366-73.
83. Tam JS, Kelly K, Pongracic JA. A Seventeen-Year Review of Peri-Operative Anaphylaxis in a Pediatric Hospital. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2011;127(2):AB247.
84. Wakimoto M, Miller R, Kim SS, Uffman JC, NafiuS OO, Tobias JD, et al. Perioperative anaphylaxis in children: A report from the Wake-Up Safe collaborative. *Paediatr Anaesth*. févr 2021;31(2):205-12.
85. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, Jacquemarcq O, Ponvert C, Paupe J, et al. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy*. juin 2005;60(6):828-34.
86. Harper NJN. Propofol and food allergy. *Br J Anaesth*. janv 2016;116(1):11-3.
87. Khaleva E, Franz A, Garvey LH, Jay N, Ylescupidez A, Bahnson HT, et al. Perioperative anaphylaxis in children: Etiology, time sequence, and patterns of clinical reactivity. *Pediatr Allergy Immunol*. janv 2020;31(1):85-94.
88. Toh TS, Foo SY, Loh W, Chong KW, En Goh A, Hee HI, et al. Perioperative

anaphylaxis: A five-year review in a tertiary paediatric hospital. *Anaesth Intensive Care*. janv 2021;49(1):44-51.

89. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. août 2014;69(8):1026-45.
90. Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy*. févr 2012;42(2):284-92.
91. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M, Turner PJ, Gore C, Habibi P, et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. déc 2013;43(12):1333-41.
92. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy*. août 2016;46(8):1099-110.
93. Diagnostic des allergies et maladies auto-immunes [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.thermofisher.com/phadia/fr/fr/our-solutions.html>
94. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2004;113(3):536-42.
95. Anotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. févr 2020;13(2):100080.
96. Parrish CP, Kim H. Food-Induced Anaphylaxis: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 14 juin 2018;18(8):41.
97. Decuyper II, Ebo DG, Uytendaele AP, Hagendorens MM, Faber MA, Bridts CH, et al. Quantification of specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity: More shortcomings than potentials? *Clin Chim Acta*. 1 sept 2016;460:184-9.
98. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: An observational study. *Allergy*. 2019;74(6):1157-65.
99. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(2):192-9.
100. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol*. janv

2015;63(1):18-24.

ABREVIATIONS

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien
AP-HM : Assistance publique hôpitaux de Marseille
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
HS : hypersensibilité
IDR : intradermo-réaction
IgE : Immunoglobulines E
IL : Interleukine
PAF : facteur d'activation plaquettaire
PAF AH : Platelet-activating factor acetylhydrolase
PGD2 : prostaglandine D2
SCF : Stem Cell Factor
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
TAB : Test d'activation des basophiles
TC : Test cutané
TH2 : cellule T helper de type 2
TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive
WAO : World Allergy Organization

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

