



HAL
open science

Étude de pratique : tryptasémie au CHU Grenoble Alpes et indications recommandées

Sonia Gendron

► **To cite this version:**

Sonia Gendron. Étude de pratique : tryptasémie au CHU Grenoble Alpes et indications recommandées. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04566477

HAL Id: dumas-04566477

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04566477>

Submitted on 2 May 2024

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**ÉTUDE DE PRATIQUE : TRYPTASÉMIE AU CHU GRENOBLE ALPES
ET INDICATIONS RECOMMANDÉES**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : ALLERGOLOGIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 25/04/2024

Par Mme Sonia GENDRON

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Laurence BOUILLET

Membres :

Mme le Pr Julie CHARLES

M. le Dr Alexis BOCQUET (directeur de thèse)

Mme le Dr Martine PERNOLLET

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOLAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché

RÉSUMÉ

Introduction : La tryptase est une protéase à sérine quasi exclusivement synthétisée par les mastocytes. La tryptasémie est le reflet du nombre de copies du gène de l'alpha tryptase TPSAB1, du nombre de mastocytes présents dans les tissus et de leur activation. Le dosage de la tryptase est utilisé notamment dans le cadre de l'anaphylaxie ainsi que pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des pathologies mastocytaires. Les recommandations concernant le dosage de la tryptase sont relativement bien définies. L'objectif de cette étude est d'évaluer si le dosage de la tryptase est effectué selon les indications recommandées au CHU Grenoble Alpes.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique des tryptases dosées au CHU Grenoble Alpes entre janvier et mars 2022. Le dosage devait avoir été prescrit par un médecin du CHU Grenoble Alpes au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation dans cet établissement. Pour chaque dosage, nous avons décrit les situations cliniques ayant motivé leur prescription à partir des informations présentes dans le dossier médical.

Résultats : Nous avons inclus 321 dosages. Soixante-huit pourcent des dosages se sont révélés conformes aux indications recommandées. Les principaux écarts aux recommandations concernaient la temporalité du dosage dans l'anaphylaxie et le dosage de la tryptase dans le bilan de l'urticaire chronique spontanée isolée. De plus, 24 dosages ont été réalisés dans le cadre du bilan de troubles digestifs chroniques.

Discussion : Le dosage de la tryptase selon la temporalité recommandée est essentiel au diagnostic de dégranulation mastocytaire, or nous avons constaté des écarts par rapport aux recommandations, ce qui peut compromettre le diagnostic d'anaphylaxie. Nous avons également soulevé la question de la pertinence du dosage de la tryptase dans le bilan des troubles digestifs chroniques. De plus, nos résultats soulignent la diversité des situations cliniques dans lesquelles le dosage de la tryptase peut être utile (mastocytose, syndrome d'activation mastocytaire, alphasémiémie héréditaire, bilan d'hyperéosinophilie).

Conclusion : Il existe des points d'amélioration dans divers domaines concernant le dosage de la tryptase. Cela inclut non seulement son utilisation dans le contexte de l'anaphylaxie, mais également dans le suivi et le dépistage des pathologies mastocytaires. Ce travail offre donc une opportunité d'améliorer nos pratiques cliniques en sensibilisant d'avantage les prescripteurs aux recommandations.

TRYPindic: Tryptasemia at the Grenoble Alpes University Hospital and recommended indications

Introduction: Tryptase is a serine protease mainly synthesized by mast cells. Tryptasemia reflects the copie number of the TPSAB1 alphatryptase gene, the number of mast cells in the tissues and their activation. The tryptase assay is used in the context of anaphylaxis as well as for the detection, diagnosis and monitoring of mast cell pathologies. Tryptase dosing recommendations are well-defined. The objective of this study is to assess whether the tryptase assay is performed according to the recommended indications at the Grenoble Alpes University Hospital.

Material and methods: This is a retrospective descriptive monocentric study of tryptases dosed at the University Hospital of Grenoble Alpes between January and March 2022. The dosage should have been prescribed by a physician from the Grenoble Alpes University Hospital during a consultation or hospitalization in one of its establishments. We provided a description of the clinical situations that led to their prescription for each dosage.

Results: We have included 321 dosages. Only sixty-eight percent of the dosages were found to comply with the recommended indications. The main deviations from the recommendations concerned the temporality of the dosage in anaphylaxis and the tryptase dosage in the assessment of isolated spontaneous chronic urticaria. In addition, 24 assays were performed as part of the assessment of chronic digestive disorders.

Discussion: The diagnosis of mast cell degranulation requires tryptase determination within the recommended time frame, but we have observed deviations that could potentially compromise the diagnosis of anaphylaxis. We also raised the question of the relevance of tryptase dosage in the assessment of chronic digestive disorders. Moreover, our results highlight the variety of clinical situations in which tryptase assay can be useful (mastocytosis, mast cell activation syndrome, hereditary alphatryptasemia, hypereosinophilia assessment).

Conclusion: There are areas where tryptase dosing can be improved. This includes not only its use in the context of anaphylaxis, but also in the monitoring and screening of mast cell pathologies. Therefore, this work provides a chance to enhance our clinical practices by educating prescribers about recommendations.

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	7
SOMMAIRE	9
TABLE DES FIGURES	11
TABLE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION	12
MATÉRIEL ET MÉTHODE	14
1) Descriptif	14
2) Population étudiée	14
3) Critères de non inclusion	14
4) Dosage de la tryptasémie	14
5) Critères de jugement	15
6) Recueil de données	15
7) Analyse statistique	16
RÉSULTATS	17
1) Généralités	17
2) Dosage de la tryptase à la phase aiguë de la dégranulation mastocytaire	19
3) Dosage de la tryptase basale post dégranulation mastocytaire	22
4) Tryptase basale pour le dépistage d'une pathologie mastocytaire	24
5) Dosage de la tryptase basale pour le suivi d'une pathologie mastocytaire	31
6) Tryptase basale dosée dans le cadre d'une pathologie hématologique	31
DISCUSSION	32
CONCLUSION	38
BIBLIOGRAPHIE	40
ANNEXE 1	45
DÉFINITIONS DES PATHOLOGIES	45
L'anaphylaxie	45
Le syndrome d'activation mastocytaire	46
La mastocytose	47

L'alphatryptasémie héréditaire	49
INDICATIONS CORRESPONDANTES AUX RECOMMANDATIONS	49
Dosage de la tryptase dans le cadre de la dégranulation mastocytaire	49
Dosage de la tryptase basale pour le dépistage d'une pathologie mastocytaire	51
Le dosage de la tryptase pour le dépistage de pathologies hématologiques	54
ANNEXE 2.....	55
SERMENT D'HIPPOCRATE	65

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Flow chart de l'étude	17
Figure 2 : Liste des services prescripteurs du dosage de la tryptase	19

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indication du dosage de la tryptase et valeur moyenne de la tryptase par indication	18
Tableau 2: Antécédents mastocytaires connus au moment du dosage de la tryptase	19
Tableau 3: Moyenne du taux de la tryptase sérique en fonction du contexte	20
Tableau 4 : Horaires du dosage par rapport aux symptômes et interprétation biologique parmi les tryptases dosées dans les bonnes indications	21
Tableau 5 : Dosage de la tryptase basale post-anaphylaxie	23
Tableau 6 : Résumé des indications cliniques ayant fait réaliser le dosage de la tryptase	24
Tableau 7 : Antécédents présents chez les patients suspects de mastocytose.....	25
Tableau 8 : Symptômes et signes cliniques présents chez les patients suspects de SAMA	26
Tableau 9 : Symptômes et signes cliniques présents chez les patients ayants des troubles fonctionnels digestifs ou des douleurs abdominales chroniques.....	28
Tableau 10 : Diagnostic final dans le cadre du dépistage de pathologies mastocytaires lorsque la tryptase basale était supérieure à 8,4µg/L.....	30
Tableau 11 : Diagnostic final dans le cadre du dépistage de pathologies mastocytaires lorsque la tryptase basale était inférieure à 8,4µg/L.....	30
Tableau 12 : Pathologies pour lesquelles le dosage a été reconstrôlé.....	31
Tableau 13 : Classification de Ring et Messmer modifiée	45
Tableau 14 : Classification des SAMA	46
Tableau 15 : Classification OMS des mastocytoses (2022)	48
Tableau 16 : Critères diagnostiques de la mastocytose systémiques révisés en 2022 par l'ICC (International Consensus Classification of mastocytosis)	52

INTRODUCTION

La tryptase est une protéase à sérine synthétisée quasi-exclusivement par les mastocytes (jusqu'à 25% du contenu protéique du mastocyte). Les polynucléaires basophiles sont les seules autres cellules capables d'en produire, mais en quantité bien moins importante (1). La tryptase sérique est le reflet du nombre de copies du gène de la tryptase, du nombre de mastocytes présents dans les tissus et de leur activation (2). Jusqu'en 2022, la tryptase était considérée comme augmentée lorsqu'elle était supérieure à 11,4 µg/L. En 2023, la valeur de référence a été réévaluée par ThermoFisher dans une étude interne et la nouvelle norme de laboratoire est désormais de 8,4 µg/L (3) (4). Les recommandations concernant le dosage de la tryptase sont relativement bien définies. On distingue schématiquement la tryptasémie basale de la tryptasémie réalisée en situation aiguë et qui est le résultat de l'activation et de la dégranulation mastocytaire (2).

Concernant la tryptasémie basale, elle est corrélée à la quantité de mastocytes présents dans les tissus. Son dosage permet donc le dépistage de certaines pathologies impliquant la prolifération clonale de mastocytes telle que la mastocytose (critère mineur diagnostique de la mastocytose systémique) (5). De plus, l'augmentation de la tryptase sérique est également corrélée à la progression de la maladie, faisant de la tryptasémie un marqueur pronostic de la mastocytose (2) (6).

Il a été découvert en 2016 qu'une augmentation du nombre de copies du gène TPSAB1 codant pour l'alpha tryptase, pouvait être à l'origine d'une augmentation de la tryptasémie basale (7). L'alpha tryptasémie héréditaire concerne environ 5% de la population. Ce trait génétique semble être un facteur de risque d'anaphylaxie plus sévère au venin d'hyménoptère et plus particulièrement chez les patients ayant une pathologie mastocytaire clonale sous-jacente (8). Enfin, on peut également retrouver une augmentation de la tryptasémie basale dans un certain nombre de pathologies hématologiques telles que les leucémies aiguës myéloïdes, les leucémies myéloïdes chroniques, les syndromes myélodysplasiques ou encore les syndromes hyperéosinophiliques associés aux mutations FIP1L1/PDGFR α (9). Le dosage de la tryptase fait d'ailleurs partie du bilan de première intention de l'hyperéosinophilie d'après les recommandations du centre de référence des hyperéosinophilies (CEREO) (10).

Concernant le dosage de la tryptase comme marqueur de l'activation mastocytaire et de la dégranulation mastocytaire (dosage de la tryptase en aigüe), il est recommandé dans les épisodes d'anaphylaxie, allergiques ou non. La formule permettant de retenir le diagnostic de dégranulation mastocytaire est la suivante : tryptasémie aigüe > ((tryptasémie basale × 1,2) + 2 µg/L) (11).

Ainsi, le dosage de la tryptase est recommandé chez les patients ayant présenté une réaction suspecte d'allergie, y compris dans les tableaux d'anaphylaxie idiopathique (12). Ce dosage fait également parti des critères diagnostiques du syndrome d'activation mastocytaire (SAMA). Le SAMA regroupe différentes pathologies mastocytaires, caractérisées par la présence de symptômes cliniques sévères et récurrents liés à la dégranulation mastocytaire, impliquant au moins 2 organes, pour lesquels les thérapeutiques ciblant les mastocytes sont efficaces et au cours desquels on retrouve une augmentation significative de la tryptase selon la formule présentée précédemment (13).

La tryptase est dosée depuis de nombreuses années. Or, nous avons constaté une augmentation importante du dosage de la tryptase ces dernières années au CHU de Grenoble Alpes. En effet, de 296 dosages de la tryptase sur l'année 2012, nous sommes passés à 1271 dosages en 2017 et à 2158 dosages en 2022 au CHU de Grenoble (*données non publiées*). Or, certaines indications notées sur les bons de prescription ne semblent pas en adéquation avec les recommandations. On citera par exemple le dosage de la tryptase dans l'urticaire chronique spontanée (UCS) isolée (14).

L'objectif de ce travail est donc de réaliser une étude de pratique afin de déterminer si le dosage de la tryptase au CHU Grenoble Alpes est réalisé dans les indications retenues dans les recommandations, d'identifier les situations cliniques ayant motivé leur prescription et de comprendre cette augmentation des prescriptions, y compris en dehors des recommandations.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1) Descriptif

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, descriptive et monocentrique au CHU Grenoble Alpes. Le projet de recherche a reçu une autorisation auprès de la DRCI du CHU Grenoble Alpes, en respect des règles d'éthique.

2) Population étudiée

Nous avons inclus tous les patients ayant eu un dosage de la tryptase sérique au laboratoire de biologie du CHU Grenoble Alpes entre janvier 2022 et juin 2022. Le dosage devait avoir été prescrit par un médecin du CHU Grenoble Alpes. En raison de contraintes de temps, nous avons arrêté les inclusions en mars 2022.

3) Critères de non inclusion

Les patients étaient exclus s'ils avaient fait part de leur opposition à l'utilisation de leurs données, s'ils étaient non affiliés à un régime de sécurité sociale, s'ils étaient sous protection juridique, si nous n'avions pas d'information clinique correspondante au dosage de la tryptase ou en cas d'erreur évidente de prescription de la part du prescripteur.

4) Dosage de la tryptasémie

Le dosage de la tryptase a été réalisée par méthode fluoro-immuno-enzymatique (ImmunoCAP Tryptase du laboratoire ThermoFisher Scientific) au laboratoire d'immunologie du CHU Grenoble Alpes (4). Au moment de leur réalisation, la norme était de 11,4 µg/l mais par définition toute tryptase au-dessus de 8,4 µg/l était classée comme anormale. Le diagnostic de dégranulation mastocytaire était retenu selon la formule : tryptasémie aiguë > ((tryptasémie basale × 1,2) + 2 µg/L).

5) Critères de jugement

Nous avons choisi comme critère de jugement principal le pourcentage des dosages de la tryptasémie conformes aux indications de prescription reconnues selon les recommandations en fonction des différentes pathologies suspectées. Celles-ci sont détaillées dans l'Annexe 1.

Les critères de jugement secondaire sont :

- La description des situations cliniques initiales (symptômes, tableau clinique) motivant la prescription initiale de la tryptasémie.
- La description du diagnostic final posé par le praticien ayant demandé le dosage de la tryptasémie.
- La description des situations pour lesquelles le dosage de la tryptase a permis de poser ou non un diagnostic de pathologie mastocytaire ou d'hémopathie (diagnostic positif).
- La description des situations pour lesquelles le dosage de la tryptase a permis d'exclure ou non une pathologie mastocytaire ou une hémopathie (diagnostic négatif).
- Le diagnostic final retenu en cas de tryptasémie supérieure à la normale.
- La proportion de patients où 2 dosages de tryptase ont été réalisés quand cela était recommandé (anaphylaxie, syndrome d'activation mastocytaire).

6) Recueil de données

La file active a été extraite grâce au logiciel « TD Control Panel » du laboratoire de biologie médicale du CHU Grenoble Alpes. Un dosage ne pouvait être extrait par le logiciel que si le patient avait bien reçu le mot d'information générique du laboratoire portant sur la recherche interne sur dossier. Chaque dosage de la tryptase sérique était associé au nom du service prescripteur et à l'information concernant la non opposition du patient.

Les dossiers des patients ont été étudiés via le dossier médical informatisé du CHU Grenoble Alpes à partir des logiciels « Easily » et « Cristal-Net ». Les données ont été pseudonymisées sous la forme d'un code d'identification numérique. Le recueil des informations a été effectué sur un document Excel.

Nous avons recueilli les données démographiques de sexe et d'âge au moment de l'analyse. Nous avons également relevé le nombre de dosages au cours de la période étudiée ainsi que le service prescripteur du dosage de la tryptase sérique.

Nous avons noté s'il y avait des antécédents de pathologie mastocytaire connus au moment de la prescription de l'analyse tels qu'un antécédent de mastocytose, de syndrome d'activation mastocytaire clonal, de syndrome d'activation mastocytaire idiopathique ou d'alphatryptasémie héréditaire. Nous avons également recherché les antécédents au moment du dosage pouvant être associés à une augmentation de la tryptasémie basale telle que les hémopathies malignes, les infections chroniques à Helminthes, l'insuffisance rénale chronique à partir du stade IV, le tabagisme actif, le diabète, l'obésité, un syndrome coronarien datant de moins de 3 mois ou encore un antécédent de maladie de Gaucher (9) (15) (16).

Pour chaque dosage, nous avons recueilli les informations qui nous semblaient nécessaires afin de pouvoir juger de la bonne indication ou non du dosage (Annexe 2 : Questionnaire). Ces informations comprenaient en fonction du contexte : l'indication fournie par le prescripteur si celle-ci était précisée, les symptômes présentés par le patient, le grade de l'anaphylaxie selon la classification de Ring et Messmer, la temporalité du dosage par rapport aux symptômes, les antécédents de dosage de la tryptase ou le recontrôle du dosage par la suite et s'il y a eu une évolution des symptômes entre deux dosages.

Si la conclusion du clinicien concernant le diagnostic final de la pathologie ou la situation clinique ayant fait réaliser le dosage de la tryptase était connue, celle-ci a été relevée dans le questionnaire. Les diagnostics posés par les cliniciens sont supposés exacts et ne seront pas remis en question.

7) Analyse statistique

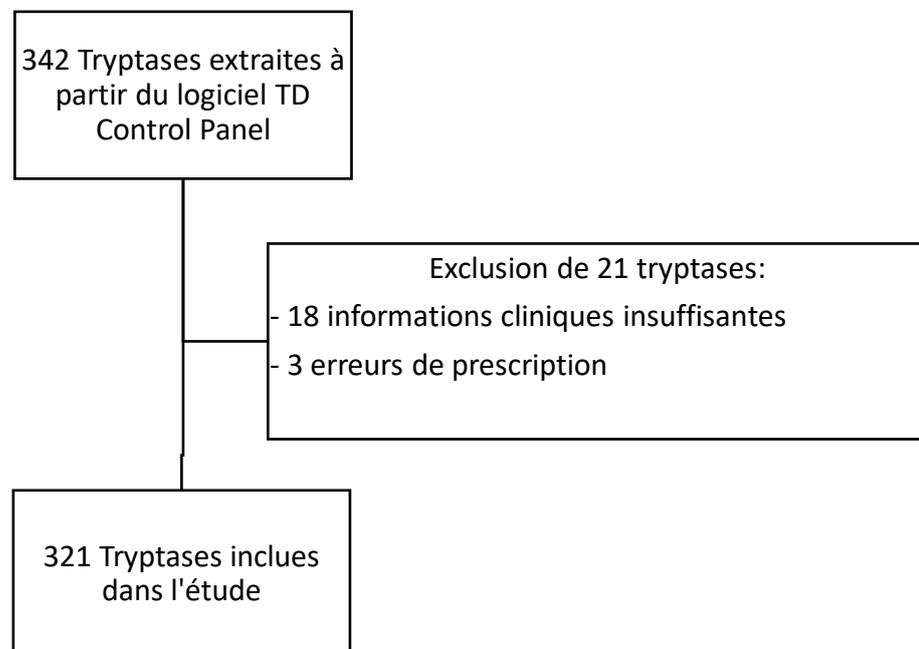
Nous avons réalisé l'analyse statistique via le logiciel R ((R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Les données qualitatives sont exprimées selon leur chiffre brut et en pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées selon leur moyenne et leur écart-type ou selon leur médiane et leur interquartile.

RÉSULTATS

1) Généralités

Au total, 342 dosages de la tryptase ont été analysés. Parmi ces dosages, 18 ont été exclus en raison d'un manque d'information empêchant l'analyse de l'indication du dosage. Trois autres dosages ont été exclus sur l'hypothèse d'une erreur de prescription car malgré des informations complètes dans le dossier, aucun contexte ne permettait de justifier la prescription de la tryptase. Aucun patient n'a exprimé son opposition à l'utilisation de ses données.

Figure 1 : Flow chart de l'étude



Caractéristiques générales de la population

Trois cent vingt et un dosages de tryptase ont été réalisés chez 277 patients avec une moyenne de dosage par patient de 1,16 dosages ($\pm 0,52$) et un maximum de 5 dosages retrouvés chez 2 patients. Cent quarante-deux dosages (44%) ont été réalisés chez des hommes contre 179 chez des femmes (56%). Agés entre 1 et 92 ans, l'âge moyen des patients était de 42 ans ($\pm 23,48$). Sur l'ensemble des dosages, la valeur moyenne de la tryptase est de 7,20 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 8,40$) avec une valeur maximale de 102 $\mu\text{g/L}$. Les indications du dosage et la valeur moyenne du dosage par indications sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Soixante-huit pourcent des tryptases soit 218 tryptases dosées dans l'étude ont été dosées dans les indications recommandées.

Quatre-vingt-trois tryptases ont été dosées chez des patients qui avaient des antécédents de pathologies mastocytaires ([Tableau 2](#)) ou des antécédents pouvant être associées à une augmentation de la tryptase basale (alphatryptasémie héréditaire, syndrome myélodysplasique, insuffisance rénale chronique à partir stade IV, tabagisme actif, diabète, obésité, syndrome coronarien de moins de 3 mois, infection chronique à helminthes, maladie de Gaucher).

La répartition des services prescripteurs est résumée dans la [Figure 2](#).

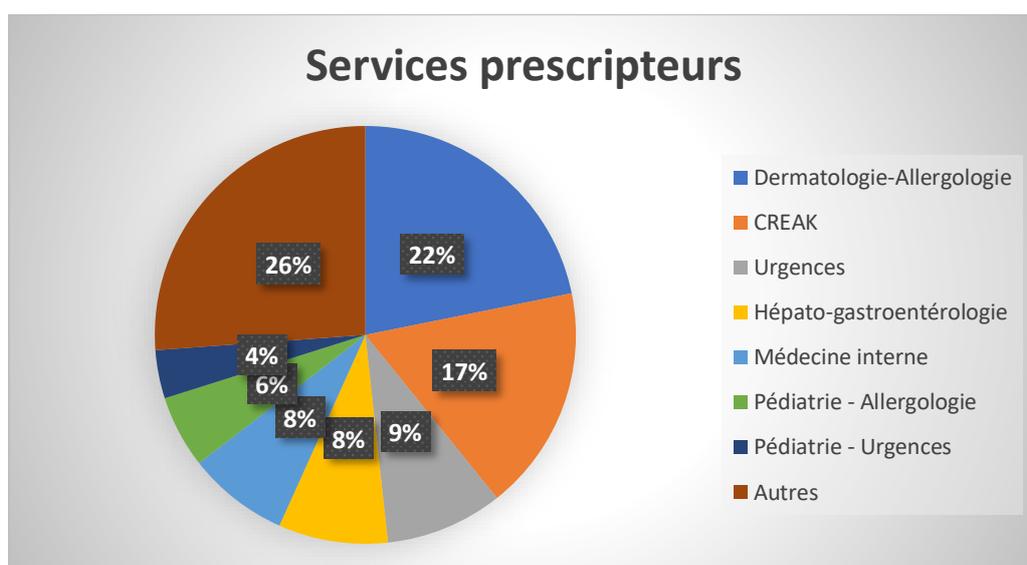
Tableau 1 : Indication du dosage de la tryptase et valeur moyenne de la tryptase par indication

Indication du dosage de la tryptase	Nombre de dosage - (%)	Valeur moyenne de la tryptase ($\mu\text{g/L}$)
Dosage à la phase aigüe de la dégranulation mastocytaire	85 (26%)	10,14 ($\pm 14,29$)
Dosage de la tryptase basale post dégranulation mastocytaire	34 (11%)	4,50 ($\pm 2,25$)
Dosage de la tryptase basale pour le dépistage d'une pathologie mastocytaire	174 (54%)	6,18 ($\pm 4,33$)
Dosage de la tryptase basale pour le suivi d'une pathologie mastocytaire	18 (6%)	8,88 ($\pm 6,57$)
Dosage de la tryptase basale dans le cadre d'une pathologie hématologique	7 (2%)	7,73 ($\pm 2,26$)
Autre	3 (1%)	3,06 ($\pm 1,39$)

Tableau 2: Antécédents mastocytaires connus au moment du dosage de la tryptase

Antécédents présentés par le patient au moment du dosage de la tryptase	Nombre de dosages de la tryptase associés à l'antécédent
Mastocytose systémique	8
Mastocytose cutanée	6
Syndrome d'activation mastocytaire clonal	3
Syndrome d'activation mastocytaire idiopathique	14

Figure 2 : Liste des services prescripteurs du dosage de la tryptase



2) Dosage de la tryptase à la phase aiguë de la dégranulation mastocytaire

Description des situations cliniques :

La tryptase à la phase aiguë de la dégranulation mastocytaire a été dosée dans un contexte d'anaphylaxie dans 88% des cas (75 cas) et dans un contexte de SAMA dans 5% des cas (4 cas). Dans 5% des cas (4 cas) le prescripteur n'avait pas d'hypothèse concernant l'origine de la dégranulation mastocytaire. La tryptase a été dosée une fois dans un contexte de choc septique et une fois dans un contexte de choc d'origine indéterminée.

Les symptômes présentés par les patients dans le contexte de SAMA étaient généralement digestifs (dans 5 cas), cutanés (dans 3 cas), hémodynamique (dans 2 cas) et généraux (dans un cas). Un patient pouvait présenter plusieurs symptômes différents.

Les facteurs déclenchants d'anaphylaxie suspectés étaient plus généralement des médicaments (49 cas soit 58% des cas). Viennent ensuite par ordre de fréquence les aliments (12 cas soit 14% des cas) et les rappels de désensibilisation aux venins d'hyménoptères (11 cas soit 13% des cas). On citera de façon plus anecdotique un cas de suspicion de dégranulation mastocytaire non spécifique dans un contexte d'effort physique et d'exposition au froid et un cas de suspicion d'anaphylaxie après exposition à un allergène de contact. Dans 11 cas (soit 13% des cas), le facteur déclenchant n'était pas connu ou n'a pas été retrouvé.

Le taux moyen de tryptase sur l'ensemble des tryptases dosées dans cette indication est de 10,14 µg/L ($\pm 14,29$). Le taux moyen de la tryptasémie en fonction de la pathologie suspectée et du grade de l'anaphylaxie est résumé dans le Tableau 3.

Tableau 3: Moyenne du taux de la tryptase sérique en fonction du contexte

Pathologie suspectée	Nombre de dosages de la tryptase - (%)	Moyenne du taux de tryptase (µg/L)
« Anaphylaxie »	75 (88%)	10,89 ($\pm 14,89$)
- Grade de l'anaphylaxie :		
○ I	27 (32%)	5,01 ($\pm 4,76$)
○ II	25 (29%)	9,39 ($\pm 7,65$)
○ III	20 (24%)	21,39 ($\pm 24,18$)
○ IV	3 (4%)	6,42 ($\pm 5,10$)
Dégranulation mastocytaire dans le cadre d'un SAMA	4 (5%)	1,19 ($\pm 0,40$)
Dégranulation mastocytaire sans précision	4 (5%)	3,62 ($\pm 1,66$)
Autre	2 (2%)	12,91 ($\pm 13,13$)

Conformité du dosage par rapport aux indications :

Cinquante-sept dosages (67%) de la tryptase à la phase aiguë de la dégranulation mastocytaire ont été réalisés selon les indications recommandées. Les détails concernant les horaires des dosages ainsi que l'interprétation des résultats sont résumés dans

Tableau 4.

Tableau 4 : Horaires du dosage par rapport aux symptômes et interprétation biologique parmi les tryptases dosées dans les bonnes indications

Horaire du dosage	Nombres de dosages - (%)	Augmentation significative	Augmentation non significative	Interprétation impossible car tryptase basale non connue
TH2	32 (38%)	9	13	10
Entre TH2 et TH4	16 (29%)	2	9	5
TH0 avec contrôle à TH2	6 (7%)	1	4	1
Pendant les symptômes (précoce)	3 (4%)	0	3	0
Total :	57 (67%)	12	29	16

Dans 21% des cas (12 dosages), le dosage de la tryptase dans les délais recommandés a permis confirmer la dégranulation mastocytaire.

Dans 50% des cas (29 dosages), l'augmentation de la tryptase n'était pas significative bien que dosée conformément aux délais recommandés. Parmi ces 29 dosages, seulement 7 patients ont bénéficié d'un bilan au CHU de Grenoble concernant la réaction présentée. Le bilan a confirmé l'absence d'allergie pour 5 d'entre eux (parmi lesquels 2 diagnostics différentiels d'angioœdème à bradykinine ont finalement été posés). Un diagnostic d'allergie a tout de même été posé dans l'un des cas (réaction initiale de grade I selon la classification de Ring et Messmer) et le diagnostic de dégranulation mastocytaire dans le cadre d'un SAMA a été maintenu pour le dernier.

Parmi les dosages de la tryptase dosés dans les recommandations et pour lesquels la tryptase basale n'était pas connue, seulement 2 patients ont pu bénéficier d'un bilan allergologique. Ceux-ci ont conclu à l'absence d'allergie à l'allergène incriminé.

Vingt-cinq dosages de la tryptase (29%) à la phase aigüe de la dégranulation mastocytaire ont été réalisés en dehors des indications recommandée. Parmi ceux-ci, 6 dosages (7%) ont été réalisés à TH0 sans contrôle à TH2 et 18 (21%) ont été réalisés plus de 4 heures après le début des symptômes. Un dosage a été réalisé à la phase tardive des symptômes sans plus de précision. Les informations disponibles n'ont pas permis de déterminer l'horaire du dosage dans 3 cas (4%).

Parmi les dosages pour lesquels l'interprétation n'était pas possible en raison du non-respect des délais de dosage et du fait de l'absence de tryptase basale connue, nous connaissons le diagnostic final seulement pour 5 d'entre eux. Un cas d'allergie a finalement été prouvé. Il y a eu deux cas de suspicion de toxidermie médicamenteuse, un cas d'urticaire non allergique en contexte infectieux et un diagnostic de choc cardiogénique.

Parmi les 55 cas pour lesquels la tryptase basale n'était pas déjà connue du prescripteur ou jamais dosée au CHU de Grenoble Alpes, le contrôle de la tryptase basale n'a été demandée que 13 fois par le prescripteur du dosage de la tryptase à la phase aiguë des symptômes.

3) Dosage de la tryptase basale post dégranulation mastocytaire

Description des situations cliniques :

La tryptase basale post dégranulation mastocytaire a été dosée dans un contexte d'anaphylaxie dans 22 cas (65%), dans un contexte de SAMA dans 1 cas (3%) et en prévision d'un test de provocation oral alimentaire dans 11 cas (32%).

Conformité du dosage par rapport aux indications :

Vingt-cinq dosages (74%) de la tryptase post-dégranulation mastocytaire ont été réalisés dans les indications recommandées. Le Tableau 5 résume les arguments ayant permis de juger de la conformité ou non des indications du dosage de la tryptase par rapport aux recommandations.

Tableau 5 : Dosage de la tryptase basale post-anaphylaxie

Situations cliniques	Nombre de dosages
Dosages de tryptase basale post anaphylaxie conformes aux recommandations	25
- Tryptase dosée à >24h des symptômes - Et dosage de la tryptase à la phase aigüe des symptômes - Et tryptase basale non connue	12
- Tryptase dosée à >24h des symptômes - Et dosage de la tryptase à la phase aigüe des symptômes - Et Tryptase basale connue, mais le contrôle de la tryptase est justifié par une mauvaise tolérance de la désensibilisation au venin d'hyménoptère	2
- Dosages de la tryptase basale en prévision d'un TPO alimentaire	11
Dosages de la tryptase basale post-anaphylaxie non conformes aux recommandations	9
- Tryptase dosée à <24h des symptômes	3
- Tryptase basale connue et dont le contrôle n'est pas justifié	5
- Tryptase dosée à <24h - Et tryptase non dosée à la phase aigüe	1

Parmi les 25 dosages réalisés conformément aux recommandations, 9 dosages ont permis d'affirmer la dégranulation mastocytaire et 4 dosages n'ont pas pu démontrer d'augmentation significative. Parmi ces 4 dosages, seulement 3 patients ont bénéficié d'un bilan allergologique, mais ceux-ci ont confirmé l'absence d'allergie à l'allergène incriminé. A noter que l'on retrouve une augmentation significative de la tryptase dans un cas de réaction de grade IV, pour lequel le bilan allergologique conclue à un arrêt cardio-respiratoire non d'origine allergique. Parmi les 11 dosages réalisés en prévision d'un test de provocation oral (TPO) alimentaire, aucune réaction n'a été décrite par la suite, en raison de l'absence de réaction lors du test ou de l'absence de réalisation de ce TPO.

La tryptase basale n'était supérieure à 8,4 µg/L que pour 2 des dosages de cette catégorie. Cependant, ces 2 dosages ont été réalisés moins de 24 heures après la réaction. On ne peut donc pas les interpréter dans l'objectif de dépister une pathologie mastocytaire.

4) Tryptase basale pour le dépistage d'une pathologie mastocytaire

Cent dix-huit dosages (68%) réalisés pour le dépistage d'une pathologie mastocytaire sont conformes aux recommandations. Le taux moyen de la tryptase est ici de 6,18 µg/L (±4,33). Les pathologies suspectées par le prescripteur et les principales situations cliniques présentées par le patient au moment du dosage de la tryptase basale sont résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Résumé des indications cliniques ayant fait réaliser le dosage de la tryptase

Principale pathologie suspectée au moment du dosage	Nombre de dosage – (%)	Dosages conformes aux recommandations	Taux moyen de la tryptase (µg/L)	Nombre de pathologies finalement diagnostiquées *
La pathologie mastocytaire recherchée est précisée par le prescripteur	53 (30%)	50 (94%)	7,13 (±5,72)	24
Mastocytose	35 (20%)	32 (91%)	8,27 (±6,29)	14
SAMA	15 (9%)	15 (100%)	4,01 (±2,08)	8
Alphatryptasémie héréditaire	3 (1%)	3 (100%)	9,37 (±6,80)	2
La pathologie mastocytaire recherchée n'est pas précisée par le prescripteur	121 (70%)	68 (56%)	5,76 (±3,49)	11
Bilan dans le cadre d'une urticaire	39 (22%)	18 (46%)	5,85 (±3,28)	6
Bilan dans le cadre d'une suspicion d'angioœdème bradykinique	7 (4%)	2 (29%)	9,79 (±6,13)	1
Bilan dans le cadre d'un angioœdème sans précision	5 (3%)	0 (0%)	4,47 (±0,89)	0
Bilan dans le cadre de troubles fonctionnels intestinaux ou de douleurs abdominales	24 (14%)	21 (88%)	5,08 (±2,16)	0
Bilan dans le cadre d'une anaphylaxie au venin d'hyménoptère	22 (13%)	12 (55%)	5,43 (±2,69)	2
Recherche de pathologie mastocytaire dans un contexte autre	24 (14%)	15 (63%)	5,67 (±4,34)	2

* Parmi : mastocytose systémique, mastocytose systémique associée à une alphatryptasémie héréditaire, SAMA clonal, alphatryptasémie héréditaire, alphatryptasémie héréditaire associé à un SAMA, SAMA idiopathique. Le diagnostic d'UCS isolée n'est pas compté dans cette liste.

Parmi les 174 tryptases dosées dans le cadre du dépistage d'une pathologie mastocytaire, 18 dosages correspondent à des contrôles d'une tryptase basale antérieurement élevée. Quatre dosages ont été réalisés chez des patients dont la tryptase était connue et normale mais pour lesquels le contrôle était justifié par la présence de nouveaux symptômes ou antécédents. Vingt dosages ont été réalisés dans le but de reconstrôler une tryptase basale normale, mais pour lesquels nous n'avons pas retrouvé d'argument justifiant leur contrôle.

Dépistage d'une mastocytose :

Nous avons retrouvé 35 dosages pour lesquels le prescripteur avait spécifié qu'il recherchait une mastocytose, éventuellement associée à une alphasétryptasémie héréditaire ou un SAMA. Parmi ces 35 dosages, 32 (soit 91%) étaient conformes aux recommandations. Seuls 2 dosages n'étaient pas conformes aux indications car la tryptase basale était déjà connue et normale et que les patients n'avaient présenté aucun nouveau symptôme ou antécédent justifiant de refaire le dosage. La conclusion n'était pas possible pour le dernier dosage étant donné que la tryptase basale était déjà connue et normale mais que l'examen du dossier n'a pas permis de déterminer s'il y avait de nouveaux symptômes ou antécédents.

Les principaux antécédents ayant motivé la recherche d'une mastocytose sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Antécédents présents chez les patients suspects de mastocytose

Antécédents ayant motivé la recherche d'une mastocytose	Nombre de dosages pour lesquels l'antécédent a été cité	Pourcentage
Anaphylaxie au venin d'hyménoptère	12	34%
Mauvaise tolérance de la désensibilisation au venin d'hyménoptère	4	11%
Choc ou malaise inexplicé	6	17%
Anaphylaxie idiopathique	4	11%
Anaphylaxie sans signe cutané associé	7	20%
Anaphylaxie avec faible sensibilisation clinique ou biologique	1	3%
Mastocytose cutanée	5	14%
Ostéoporose	7	20%
Réactions médicamenteuses multiples	1	3%
BGSA pour suspicion de granulome répondant : "richesse en mastocytes pouvant évoquer une mastocytose »	1	3%
Aucun	4	11%

Dépistage d'un SAMA :

Les 15 tryptases basales dosées lorsque le prescripteur recherchait spécifiquement un SAMA étaient conformes aux indications recommandées.

Parmi les antécédents pouvant être évocateur d'une pathologie mastocytaire (SAMA clonal), on retrouve 3 antécédents de malaises ou de chocs inexplicables et un antécédent d'ostéoporose. Tous les patients présentaient des symptômes concernant au moins 2 organes différents. La prévalence de ces symptômes est résumée dans Tableau 8.

Tableau 8 : Symptômes et signes cliniques présents chez les patients suspects de SAMA

Symptômes ou signes cliniques présentés par les patients pour lesquels la tryptase a été dosée dans un contexte de recherche SAMA	Nombre de dosages pour lesquels ils ont été cités	Pourcentage
Cutanés	14	93%
Digestifs	12	80%
Cardiovasculaires	3	20%
Respiratoires	4	27%
ORL	6	40%
Musculosquelettique	10	67%
Urologique	1	7%
Neuropsychologique	10	67%
Généraux	9	60%
Aucun	0	0%

Dans aucun de ces dossiers, le dosage de la tryptase à la phase aiguë des symptômes n'a été prévu, prescrit ou réalisé. Le diagnostic de SAMA a finalement été retenu par le prescripteur dans 8 de ces dossiers.

Dépistage d'une alphasérum tryptasémie héréditaire :

Trois tryptases basales ont été dosées chez des patients dans le cadre d'un dépistage familial d'alphasérum tryptasémie héréditaire. Un de ces patients présentait par ailleurs des signes digestifs et l'alphasérum tryptasémie héréditaire a par la suite été confirmée et le diagnostic de SAMA a été posé. L'alphasérum tryptasémie héréditaire a été confirmée chez le deuxième patient et infirmée chez le troisième.

Dosage de la tryptase dans le bilan d'une urticaire :

Parmi les 39 tryptases qui ont été dosées dans le cadre d'un bilan d'urticaire, 38 tryptases ont été dosées dans un contexte d'urticaire chronique spontanée et une tryptase a été dosée dans un contexte d'urticaire physique inducible.

Vingt et un de ces dosages ont été classés hors indication étant donné que les patients ne présentaient pas d'antécédent particulier et qu'il s'agissait d'urticaire isolée sans autre atteinte d'organe. De plus, pour 5 d'entre eux, la tryptase basale était déjà connue et normale sans argument justifiant son contrôle.

Dix-huit dosages étaient classés dans les indications : 16 d'entre eux présentaient au moins une autre atteinte d'organe en plus de l'atteinte cutanée. Les 2 dosages restant correspondent à des contrôles de la tryptase basale dont le résultat était augmenté sur les dosages antérieurs.

Bilan d'angioœdème

Nous avons retrouvé 7 dossiers pour lesquels le diagnostic principal évoqué par le prescripteur était un angioœdème à bradykinine. Dans ce contexte, la tryptase a été dosée afin de rechercher un diagnostic différentiel. Cinq de ces dosages ont été classés hors indication étant donné que les patients ne présentaient pas d'antécédents particuliers et simplement des symptômes cutanés. Les 2 derniers dosages ont été classés dans les indications car les patients présentaient des antécédents pouvant être évocateurs de pathologies mastocytaires (anaphylaxie idiopathique et anaphylaxie au venin d'hyménoptère) ainsi que divers symptômes en plus des symptômes cutanés.

Les 5 dosages réalisés dans le cadre de bilan d'angioœdème sans précision ont été classés hors indication puisqu'il n'y avait pas d'antécédent particulier ni de symptômes autres que cutanés.

Troubles fonctionnels intestinaux et douleurs abdominales chroniques :

Parmi les 24 dosages réalisés dans le cadre d'un bilan de troubles fonctionnels intestinaux ou de douleurs abdominales chroniques, seuls 3 dosages ont été classés hors indication. Aucun de

ces 3 patients ne présentaient d'antécédent particulier. Deux d'entre eux présentaient des symptômes digestifs isolés. Le 3eme présentait différents types de symptômes mais la tryptase basale était déjà connue et normale et les symptômes n'avaient pas évolué depuis le précédent dosage.

Parmi les 21 dosages restants classés comme conformes aux indications, on retrouve 2 antécédents d'ostéoporose et un antécédent de malaise ou de choc inexplicé. Par ailleurs, tous ces patients présentaient des symptômes impliquant différents organes.

La prévalence des symptômes présentés par les patients de ce chapitre est résumée dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Symptômes et signes cliniques présents chez les patients ayants des troubles fonctionnels digestifs ou des douleurs abdominales chroniques

Symptômes ou signes cliniques présentés par les patients pour lesquels la tryptase a été dosée dans un contexte de troubles digestifs	Nombre de dosages pour lesquels ils ont été cités	Pourcentage
Cutanés	2	8%
Digestifs	24	100%
Cardiovasculaires	1	4%
Respiratoires	2	8%
ORL	1	4%
Musculosquelettique	7	29%
Urologique	1	4%
Neuropsychologique	21	88%
Généraux	14	58%
Aucun	0	0%

Dans cette catégorie, aucun diagnostic de pathologie mastocytaire n'a finalement été posé. Une tryptase est revenue supérieure à 8,4 µg/L mais il n'y a pas eu d'exploration supplémentaire.

Anaphylaxie au venin d'hyménoptère :

Nous avons regroupé dans cette partie les dosages de la tryptase pour lesquels le prescripteur n'avait pas précisé l'objectif du dosage mais pour lesquels il semble évident que c'est l'antécédent d'anaphylaxie au venin d'hyménoptère qui a motivé la prescription.

Parmi les 22 tryptases dosées dans le cadre d'un antécédent d'anaphylaxie au venin d'hyménoptère, 10 tryptases ont été classées comme non conformes aux indications. Pour chacun de ces dosages, la tryptase basale était déjà connue et normale et les patients ne présentaient aucun nouvel antécédent ni aucun nouveau symptôme évocateur de pathologie mastocytaire, il n'y avait pas de nouvelle réaction aux piqûres d'hyménoptère et la désensibilisation était bien tolérée.

Parmi les dosages réalisés dans les indications, 8 dosages ont été réalisés dans le cadre du bilan initial d'une anaphylaxie au venin d'hyménoptère afin de dépister une éventuelle pathologie mastocytaire. Les 4 derniers dossiers correspondent à un contrôle de la tryptase basale. Pour 2 d'entre eux, il s'agit d'un contrôle de la tryptase basale car la valeur de la tryptase précédente était augmentée. Pour les 2 derniers, la tryptase basale précédente était normale mais elle a été recontrôlée en raison de l'apparition de nouveaux symptômes pour l'un et d'une mauvaise tolérance de la désensibilisation au venin d'hyménoptère pour l'autre.

Diagnostic final :

Parmi les 172 tryptases dosées pour le dépistage d'une pathologie mastocytaire, 30 dosages sont revenus supérieurs à 8,4 µg/L. Le Tableau 10 résume les diagnostics qui ont été posés suite aux éventuels examens complémentaires réalisés lorsque la tryptase basale était supérieure à 8,4 µg/L.

Tableau 10 : Diagnostic final dans le cadre du dépistage de pathologies mastocytaires lorsque la tryptase basale était supérieure à 8,4µg/L

Diagnostic final	Nombre de dosages	Le dosage initial était-t-il conforme aux indications ?	
		Oui	Non
Mastocytose systémique	1	1	0
Mastocytose systémique associée à une alphasérum tryptasémie héréditaire	1	1	0
SAMA clonal	5	5	0
Alphasérum tryptasémie héréditaire	3	3	0
Alphasérum tryptasémie héréditaire associée à un SAMA	3	3	0
SAMA idiopathique	4	4	0
Les explorations sont en cours et le diagnostic final n'a pas encore été posé	2	1	1*
Les explorations n'ont pas permis de poser un diagnostic de pathologie mastocytaire	3	3	0
Il n'y a pas eu d'exploration supplémentaire de réalisée et aucun diagnostic de pathologie mastocytaire n'a été posé	7	6	1**

* Dosage de la tryptase chez un patient présentant une urticaire chronique spontanée isolée.

** Dosage de la tryptase chez un patient ayant un antécédent de syndrome myélodysplasique

Nous avons également noté si un diagnostic de pathologie impliquant le mastocyte avait été posé même si le dosage de la tryptase basale était inférieur à 8,4 µg/L. Le Tableau 11 en fait le résumé.

Tableau 11 : Diagnostic final dans le cadre du dépistage de pathologies mastocytaires lorsque la tryptase basale était inférieure à 8,4µg/L

Diagnostic final	Nombre de dosage	Le dosage initial était-il conforme aux indications ?	
		Oui	Non
Mastocytose systémique	2	1	1*
SAMA clonal	1	1	0
SAMA idiopathique	14	14	0
UCS	20	6	14

* Contrôle d'une tryptase basale antérieurement normale chez un patient ayant un antécédent d'anaphylaxie au venin d'hyménoptère avec faible sensibilisation clinique ou biologique.

5) Dosage de la tryptase basale pour le suivi d'une pathologie mastocytaire

Selon les recommandations, 11 dosages (61%) de la tryptase pour le suivi d'une pathologie mastocytaire ont été réalisés selon les bonnes indications. Le Tableau 12 résume les situations cliniques et les arguments ayant permis de juger de la conformité ou non des indications du dosage de la tryptase par rapport aux recommandations

Tableau 12 : Pathologies pour lesquelles le dosage a été recontrôlé

Type de pathologie mastocytaire ayant motivé le dosage	Nombre de dosages – (%)	Evolution des symptômes depuis le dernier dosage ?	Délai entre 2 dosages	Nombre de dosages conformes aux recommandations
Mastocytose systémique	7 (39%)	Oui : 1	<12 mois : 1	3
		Non/NC : 6	<12 mois : 2 >12 mois : 4	
SAMA clonal	3 (17%)	Non : 3	<12 mois : 1 >12 mois : 2	1
Mastocytose cutanée	1 (6%)	Non	Durée : 21 mois	1
SAMA idiopathique	7 (39%)	Oui : 6 Non : 1	Durée moyenne : 37 mois	6

Le délai moyen entre 2 dosages dans le suivi de la mastocytose systémique est de 15 mois dans notre population et de 21 mois pour le suivi du SAMA clonal. Nous n'avons pas retrouvé d'augmentation significative de la tryptase basale entre 2 dosages sur l'ensemble des tryptase dosées dans le cadre du suivi de pathologie mastocytaire étudiées dans ce chapitre.

6) Tryptase basale dosée dans le cadre d'une pathologie hématologique

Dans ce contexte, la tryptase a été dosée au cours de bilans d'hyperéosinophilie (7 cas, soit 100% des cas). Nous avons validé l'indication du dosage pour l'ensemble de ces tryptases. Quatre dosages ont été réalisés chez des patients ayant une hyperéosinophilie (Polynucléaires éosinophiles > 1500/mm³), les 3 autres dosages ont été réalisés chez des patients ayant une éosinophilie sanguine (Polynucléaires éosinophiles entre 500/mm³ et 1500/mm³). Parmi ces 3 dosages, on retrouve un cas de suspicion de fasciite à éosinophiles. Trois dosages de la tryptase sont revenus supérieurs à 8,4 µg/L mais il n'y a pas eu de pathologie hématologique de diagnostiquée sur les quelques dossiers analysés lors de cette étude.

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons examiné les prescriptions de la tryptase au sein du CHU Grenoble Alpes afin de déterminer dans quelle mesure les recommandations sont suivies et afin d'évaluer l'impact diagnostique de ces prescriptions. L'originalité de notre travail réside dans le fait que nous avons examiné de manière approfondie les raisons de la prescription de la tryptase dans différentes situations cliniques, et avons évalué leur conformité par rapport aux recommandations. Nous n'avons pas retrouvé d'étude similaire dans la littérature.

Nos résultats ont révélé que seulement 68% des prescriptions de la tryptase dans notre étude étaient conformes aux recommandations établies. On retrouve des discordances entre les prescriptions et les recommandations à la fois dans les contextes d'anaphylaxie, mais également dans le cadre du dépistage et du suivi des pathologies mastocytaires.

Concernant le tableau d'anaphylaxie, environ un tiers des tryptases analysées dans notre étude ont été dosées dans le but de détecter une éventuelle dégranulation mastocytaire, que ce soit à la phase aiguë ou sous forme de tryptase basale. Les dosages effectués pendant des épisodes d'anaphylaxie sont nettement plus fréquents que ceux réalisés dans le cadre de SAMA et les principaux facteurs déclenchants retrouvés sont les médicaments et les aliments.

Dans le cadre du dosage de la tryptase à la phase aiguë de l'anaphylaxie, différents types d'erreurs ont été identifiés : le dosage de la tryptase à TH0 sans recontrôle à TH2 et le dosage de la tryptase plus de 4 heures après le début des symptômes. Ces erreurs peuvent rendre difficile la conclusion quant à la présence d'une anaphylaxie ou non, faute de pouvoir détecter le pic de la tryptase. Cependant, il n'est peut-être pas toujours possible de doser la tryptase dans les 4 premières heures suivant l'anaphylaxie, lorsque le patient arrive tardivement aux urgences par exemple. Dans ce cas, il pourrait être acceptable de doser la tryptase plus tardivement notamment en cas de réaction initiale sévère. En effet, la tryptase peut rester élevée encore quelques heures dans ces circonstances (24) (25).

Nos résultats ne permettent pas de déterminer si ces erreurs de prescription auraient pu conduire à des interprétations erronées. Cela est principalement dû au fait que les résultats de la tryptase basale sont rarement disponibles et qu'une partie des patients n'a pas réalisé de bilan allergologique au CHU par la suite. Ce manque de données constitue un biais potentiel dans

notre analyse car il est possible que la tryptase basale ait été réalisée en ville mais que nous n'en ayons pas eu connaissance.

Le dosage de la tryptase a la phase aigüe des symptômes a permis de démasquer une dégranulation mastocytaire pour 14 des dosages de notre étude. Parmi ces 14 dosages, 2 ont été prélevés à TH0. Il est donc possible que ces dosages aient été réalisés plus tardivement et cela révèle potentiellement d'un biais d'information dans la collecte de nos données.

De plus, il est essentiel d'être prudent lors de l'interprétation d'une augmentation non significative de la tryptase. Dans la littérature, des cas d'augmentation non significative de la tryptase associés à des réactions peu sévères ont été décrits avec une allergie prouvée par la suite (17). Par ailleurs, la sensibilité de la tryptase semble décroître lorsque la réaction est moins sévère (18). Cette constatation soulève des interrogations quant à la pertinence du dosage de la tryptase dans les réactions de grade I, qui, selon la définition, ne peuvent pas être considérées comme des anaphylaxies vraies (19).

De façon intéressante, nous avons observé un cas pour lequel l'augmentation de la tryptase a été significative lors d'une réaction de grade IV. Cependant, le bilan allergologique a conclu à un choc cardiogénique, non d'origine allergique. Cela pourrait être expliqué par une libération de tryptase non IgE médiée. Il a également été rapporté qu'une libération non spécifique de la tryptase pouvait parfois être constatée lors des manœuvres de réanimation telles que le massage cardiaque (20). Cependant, cette explication reste sujette à débats (21) (22). Certaines études ont également montré qu'une augmentation significative de la tryptase pouvait être retrouvée à la phase aigüe du syndrome coronarien (23). Cela souligne bien le fait que le dosage de la tryptase devrait être considéré comme un outil d'aide au diagnostic, mais que son interprétation doit être effectuée avec prudence.

De plus, nous avons identifié des erreurs dans le dosage de la tryptase basale post-anaphylaxie. Nous avons retrouvé des cas où le dosage de la tryptase basale a été réalisé alors que celle-ci était déjà documentée et que son contrôle n'était pas justifié. Nous avons également retrouvé un cas pour lequel le dosage de la tryptase basale post-anaphylaxie a été fait alors que le dosage de la tryptase à la phase aigüe n'avait pas préalablement été réalisé. Le dosage de la tryptase moins de 24 heures après le début des symptômes peut également poser problème. Cela peut nous empêcher de détecter une dégranulation mastocytaire ou bien de dépister une éventuelle pathologie mastocytaire sur ce seul prélèvement.

Concernant le dépistage d'une pathologie mastocytaire, près de deux tiers des dosages analysés ont été effectués à ces fins.

Il y a eu très peu de prescription du dosage de la tryptase qui n'étaient pas conformes aux indications recommandées lorsque le prescripteur recherchait spécifiquement à diagnostiquer une mastocytose, un SAMA ou une alphatryptasémie héréditaire. Tous ces dosages ont été réalisés chez des patients qui avaient des antécédents suggérant une pathologie mastocytaire ou qui présentaient une gamme variée de symptômes pouvant être associés à de telles pathologies. La grande majorité des pathologies mastocytaires qui ont été diagnostiquées dans notre étude proviennent d'ailleurs de ces 3 sous-groupes, alors qu'ils ne représentent que 30% des dosages de cette catégorie.

L'un des principaux écarts entre les prescriptions et les recommandations concernant le dosage de la tryptase survient lors de l'évaluation d'urticaires chroniques spontanées isolées ou d'angioœdèmes où seuls des symptômes cutanés sont observés. Ces deux situations ne concordent pas avec la définition du SAMA (13), et les recommandations concernant l'urticaire chronique spontanée isolée ne préconisent pas non plus l'inclusion du dosage de la tryptase dans le bilan (14).

Un autre point de divergence important par rapport aux recommandations est le suivi régulier de la tryptase chez les patients suivis pour des anaphylaxies aux venins d'hyménoptère en cours de désensibilisation. Il n'y a pas de raison particulière de recontrôler la tryptase lorsque la désensibilisation est bien tolérée, qu'il n'y a pas eu de nouvelle réaction aux piqûres d'hyménoptères ou qu'il n'y a pas de nouvel antécédent ou symptôme évocateur de pathologie mastocytaire.

De plus, dans le cas des patients souffrant de troubles fonctionnels intestinaux, la majorité des dosages de la tryptase ont été jugés conformes aux recommandations. Cependant, il est important de noter que les symptômes observés étaient peu spécifiques, englobant des manifestations neuropsychologiques, générales et musculosquelettiques. Ces symptômes semblent également moins variés que dans le groupe suspect de SAMA. Aucun syndrome d'activation mastocytaire ou autre pathologie mastocytaire n'a d'ailleurs été diagnostiquée dans ce groupe. Certains auteurs suggèrent de limiter les critères diagnostiques du SAMA à des organes spécifiques (cutanéomuqueux, digestifs, respiratoires et cardiovasculaires) afin d'améliorer la spécificité du dépistage (26).

Concernant les valeurs de tryptases effectuées dans le cadre du dépistage d'une pathologie mastocytaire, nous avons identifié 30 dosages de tryptase supérieurs aux normes du laboratoire fixées à 8,4 µg/L. Parmi ceux-ci, 18 cas de pathologies mastocytaires ont été diagnostiqués ultérieurement. Ces diagnostics ont été établis après que le dosage de la tryptase a été effectué conformément aux recommandations. Ainsi, le dosage de la tryptase a été déterminant dans le diagnostic de ces pathologies. Cependant, il est à noter que 2 cas de mastocytose systémique et un cas de SAMA clonal ont été diagnostiqués alors que les niveaux de tryptase étaient inférieurs aux normes du laboratoire. Toutefois, les situations cliniques initiales étaient évocatrices. Cela a parfois été décrit dans la littérature et il est important de noter que des niveaux de tryptase basale normaux ne sont pas suffisants pour exclure la présence d'un trouble mastocytaire clonal (27) (28).

Dans notre étude, 18 cas de SAMA idiopathique ont finalement été diagnostiqués. La plupart des tryptasémies basales associées étaient normales. Nous avons noté qu'aucun des médecins prescripteurs n'avait prévu de reconstrôler la tryptase à la phase aiguë des symptômes, comme le prévoit la définition du SAMA. Cette omission pourrait s'expliquer par la difficulté pour les patients à se rendre au laboratoire pendant les périodes de symptômes afin de prélever la tryptase. Les prescripteurs ont dû juger que l'efficacité des traitements ciblant les mastocytes était suffisante pour poser le diagnostic.

Enfin, nous remarquons enfin qu'il n'y a eu aucune exploration supplémentaire dans le cas de 7 dosages supérieurs à 8,4 µg/L. Ceci pourrait être expliqué par le fait que nous avons évalué les valeurs de la tryptase en référence à la nouvelle norme de laboratoire instaurée en 2023, alors que nos dosages ont été réalisés en 2022. Cependant, à cette époque, des articles scientifiques suggéraient déjà que la norme de la tryptase était probablement inférieure à 11,4 µg/L (24). La courbe de distribution de la tryptase basale entre 1 et 11,4 µg/L est biphasique. La première courbe est centrée sur la valeur médiane de 5 µg/L. La deuxième courbe est centrée sur 10 µg/L et correspond probablement aux patients porteurs d'alphatryptasémie héréditaire (29) (30).

Concernant le suivi des pathologies mastocytaires, nous n'avons finalement retrouvé que très peu de dossier pour lesquels la tryptase basale a été dosée dans le cadre du suivi.

Nous avons remarqué que plus de la moitié des patients suivis pour une mastocytose systémique ou un SAMA clonal ont réalisé un contrôle de leur tryptase basale plus de 12 mois après le dernier, ce qui est plus long que ce que recommande le centre de référence des mastocytoses (6).

Ces retards pourraient être attribués aux contraintes liées aux délais de consultation. Il n'existe pas de recommandation particulière concernant le suivi de la tryptase dans la mastocytose cutanée (6), mais son contrôle peut être utile en tant que marqueur pronostic ou comme marqueur de progression de la maladie vers une forme systémique (5) (31). Nous avons donc classé le dosage de la tryptase pour le suivi de la mastocytose cutanée comme conforme aux recommandations indépendamment de l'intervalle de temps entre 2 dosages.

Concernant le suivi de la tryptase dans le SAMA idiopathique, il n'y a pas de recommandations spécifiques. Étant donné qu'il n'y a pas, par définition, de pathologie clonale sous-jacente, il n'y a pas de raison particulière de surveiller régulièrement la tryptase dans ce cas. Cependant, si de nouveaux symptômes ou antécédents apparaissent, suggérant qu'une pathologie sous-jacente pourrait ne pas avoir été détectée précédemment, un nouveau contrôle de la tryptase pourrait être envisagé. C'est pourquoi nous avons classé 6 dosages sur les 7 comme conformes aux recommandations.

Finalement, nous avons observé peu de cas où le dosage de la tryptase a été effectué dans le cadre d'un bilan d'hyperéosinophilie. Parmi les quelques cas étudiés, aucune pathologie hématologique n'a été diagnostiquée bien que le dosage soit revenu supérieur à la normale à trois reprises.

Concernant les limites de l'étude, une réside dans sa conception. Seules les tryptases qui ont été dosées sont incluses dans l'analyse. Les cas pour lesquels, le dosage aurait été approprié et prescrit mais qui n'a pas été réalisé, n'ont pas été pris en compte. Une autre de ces limites repose dans sa nature rétrospective. En effet, il est possible que certains détails cliniques ou antécédents n'aient pas été notés dans les dossiers de façon exhaustives. Par conséquent, des informations pourraient manquer et affecter la précision de nos conclusions.

Au total, nous avons donc montré à travers notre étude que 32% des dosage n'étaient pas conformes aux recommandations. Le dosage de la tryptase a une cotation de 80 B d'après la nomenclature des actes de biologie médicale. Le coût d'un dosage de tryptase est donc de 20 euros en 2024 pour le laboratoire de biologie médicale. Depuis 4 ans, le laboratoire de biologie du CHU Grenoble Alpes effectue le dosage d'environ 2000 tryptases par an (*données non publiées*) avec une augmentation ces dernières années. Cela correspond à une dépense annuelle

d'environ 40 000 euros par an pour le seul dosage de la tryptase, indépendamment du coût du prélèvement. D'un point de vue médico-économique, notre étude permet ainsi d'insister sur le fait qu'il est important de s'efforcer de prescrire le dosage de la tryptase conformément aux recommandations afin de réduire les coûts associés à des tests non nécessaires.

CONCLUSION

Devant une augmentation importante des dosages de la tryptase au CHU Grenoble Alpes ces 5 dernières années, nous avons réalisé une analyse de pratique sur les indications de dosage.

Entre janvier 2022 et mars 2022, 68% des dosages sont conformes par rapport aux recommandations établies.

Notre analyse a identifié des dosages hors recommandation dans environ un tiers des cas, en particulier lors du dosage de la tryptase à la phase aiguë de l'anaphylaxie, soit par des prélèvements effectués trop tôt ou trop tard. Cela peut compromettre le diagnostic de dégranulation mastocytaire, soulignant ainsi l'importance du respect des protocoles établis. De même, un certain nombre de dosages de la tryptase ont été réalisés dans le bilan d'urticaire chronique spontanée isolée, ce qui ne correspond pas aux recommandations. Enfin, certains dosages de la tryptase ont été effectués dans des contextes discutables tels que le bilan de troubles digestifs chroniques. Certains auteurs préconisent ainsi de restreindre les critères diagnostiques à des organes spécifiques afin d'améliorer la spécificité diagnostique et d'éviter les dosages inutiles.

Cette étude a permis de mettre en évidence des écarts par rapport aux recommandations. Ce travail offre donc une opportunité d'améliorer nos pratiques cliniques en sensibilisant d'avantage les prescripteurs aux bonnes pratiques. Nous pourrions ainsi promouvoir une utilisation plus ciblée et efficace de cette analyse biologique.

THÈSE SOUTENUE PAR : Sonia GENDRON

TITRE :

TRYPindic : Etude de pratique, Tryptasémie au CHU de Grenoble Alpes et indications recommandées

CONCLUSION :

Devant une augmentation importante des dosages de la tryptase au CHU de Grenoble Alpes ces 5 dernières années, nous avons réalisé une analyse de pratique sur les indications de dosage. Entre janvier 2022 et mars 2022, 68% des dosages sont conformes par rapport aux recommandations établies.

Notre analyse a identifié des dosages fréquemment hors recommandation, en particulier lors du dosage de la tryptase à la phase aiguë de l'anaphylaxie, soit par des prélèvements effectués trop tôt ou trop tard. Cela peut compromettre le diagnostic de dégranulation mastocytaire, soulignant ainsi l'importance du respect des protocoles établis. De même, un certain nombre de dosages de la tryptase ont été réalisés dans le bilan d'urticaire chronique spontanée isolée, ce qui ne correspond pas aux recommandations. Enfin, certains dosages de la tryptase ont été effectués dans des contextes discutables tels que le bilan de troubles digestifs chroniques. Certains auteurs préconisent ainsi de restreindre les critères diagnostiques à des organes spécifiques afin d'améliorer la spécificité diagnostique et d'éviter les dosages inutiles. Cette étude a permis de mettre en évidence des écarts par rapport aux recommandations. Ce travail offre donc une opportunité d'améliorer nos pratiques cliniques en sensibilisant d'avantage les prescripteurs aux bonnes pratiques. Nous pourrions ainsi promouvoir une utilisation plus ciblée et efficace de cette analyse biologique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 16/04/24

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE


Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFR de Médecine
Pior délégation
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



Pr Laurence BOUILLET

BIBLIOGRAPHIE

1. Sprinzl B, Greiner G, Uyanik G, Arock M, Haferlach T, Sperr WR, et al. Genetic Regulation of Tryptase Production and Clinical Impact: Hereditary Alpha Tryptasemia, Mastocytosis and Beyond. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(5):2458.
2. Arock M. Tryptase in all its states: From allergy to mastocytosis. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2022;62(3):207-10.
3. Michel M, Klingebiel C, Vitte J. Tryptase in type I hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* févr 2023;130(2):169-77.
4. Tryptase V5 2022 notice ImmunoCap.pdf.
5. Leguit RJ, Wang SA, George TI, Tzankov A, Orazi A. The international consensus classification of mastocytosis and related entities. *Virchows Arch.* 1 janv 2023;482(1):99-112.
6. pnds_mastocytoses_non_avancees.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/pnds_mastocytoses_non_avancees.pdf
7. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet.* déc 2016;48(12):1564-9.
8. Chantran Y. Biological diagnosis of hereditary alpha-tryptasemia. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2023;63(3):103299.
9. Lobbes H, Reynaud Q, Mainbourg S, Lega JC, Durieu I, Durupt S. Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien. *Rev Médecine Interne.* nov 2020;41(11):748-55.
10. Haute Autorité de Santé HAS. Hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346155/fr/hypereosinophilies-et-syndromes-hypereosinophiliques
11. 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.* 28 juin 2019;180(1):44-51.

12. François S, Collet E, Nicaise Roland P, Chabane H. Tryptase : un dosage, une formule, plusieurs indications. *Rev Fr Allergol*. 1 nov 2022;62(7):604-8.
13. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, Niedoszytko M, Triggiani M, Arock M, et al. Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(7):693-705.
14. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
15. Jesky MD, Stringer SJ, Fenton A, Ng KP, Yadav P, Ndumbo M, et al. Serum tryptase concentration and progression to end-stage renal disease. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(5):460-74.
16. Vitte J, Sjölander A, Rydell N, Molin M, Pejler G, Hallgren J, et al. Tryptase reference values in a Swedish middle-aged general population and association with diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy*. nov 2022;52(11):1330-3.
17. Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2017;57(8):595-614.
18. Passia E, Jandus P. Using Baseline and Peak Serum Tryptase Levels to Diagnose Anaphylaxis: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1 juin 2020;58(3):366-76.
19. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J [Internet]*. 1 oct 2020 [cité 14 avr 2024];13(10). Disponible sur: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(20\)30375-6/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(20)30375-6/fulltext)
20. Chabane H, Lefevre S, Dzviga C, Lambert C, Seve E, Garnier L, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 4 : allergie aux médicaments. *Rev Fr Allergol*. nov 2021;61(7):525-40.

21. Edston E, Eriksson O, van Hage M. Mast cell tryptase in postmortem serum—reference values and confounders. *Int J Legal Med.* 1 juill 2007;121(4):275-80.
22. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky JM, Mertes PM. Diagnostic Value of Histamine and Tryptase Concentrations in Severe Anaphylaxis with Shock or Cardiac Arrest during Anesthesia. *Anesthesiology.* 1 août 2014;121(2):272-9.
23. Morici N, Farioli L, Losappio LM, Colombo G, Nichelatti M, Preziosi D, et al. Mast cells and acute coronary syndromes: relationship between serum tryptase, clinical outcome and severity of coronary artery disease. *Open Heart.* 27 sept 2016;3(2):e000472.
24. Platzgummer S, Bizzaro N, Bilò MB, Pravettoni V, Cecchi L, Sargentini V, et al. Recommendations for the Use of Tryptase in the Diagnosis of Anaphylaxis and Clonal Mastcell Disorders. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* mars 2020;52(2):51-61.
25. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 1 août 2017;140(2):321-33.
26. Gülen T, Akin C, Bonadonna P, Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Brockow K, et al. Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 nov 2021;9(11):3918-28.
27. Chatain C, Van der Brempt X. Allergie au venin d'hyménoptère, désordres mastocytaires clonaux et alpha-tryptasémie héréditaire. *Rev Fr Allergol.* 1 févr 2022;62(1):52-8.
28. Onnes MC, Alheraky A, Nawijn MC, Sluijter TE, Mulder AB, Arends S, et al. Detection of clonal mast cell disease in wasp venom allergic patients with normal tryptase. *Clin Transl Allergy.* sept 2022;12(9):e12174.
29. Francois F, Mauff BL, Waeckel L, de Chaisemartin L, Tabary T, Dumontet E, et al. Basal serum tryptase: A critical reconsideration of reference values. *Allergy.* 2023;78(11):3003-6.
30. Lyons JJ. Hereditary Alpha Tryptasemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunol Allergy Clin North Am.* août 2018;38(3):483-95.
31. Polivka L, Rossignol J, Hermine O, Bodemer C. Mastocytoses pédiatriques. *Perfect En Pédiatrie.* 1 mars 2021;4(1):29-37.

32. Dahlgren G, Granath F, Pregner K, Rösblad PG, Wessel H, Irestedt L. Colloid vs. crystalloid preloading to prevent maternal hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(8):1200-6.
33. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019;74(10):1872-84.
34. Polivka L, Rossignol J, Hermine O, Bodemer C. Mastocytoses pédiatriques. *Perfect En Pédiatrie.* 1 mars 2021;4(1):29-37.
35. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-19.
36. Carter MC, Akin C, Castells MC, Scott EP, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis yardstick: Practical recommendations for clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 janv 2020;124(1):16-27.
37. Chantran Y, Hirsch P, Stym-Popper G, Barete S, Arock M. Hereditary alpha-tryptasemia: Brief overview of current knowledge and proposal of indications. *Rev Fr Allergol.* 1 nov 2022;62(7):609-12.
38. Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Rev Fr Allergol.* 1 déc 2017;57(8):595-614.
39. Deschildre A. Test de provocation orale : indications. *Rev Fr Allergol.* 1 mai 2021;61(4):213-5.
40. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA Score for Predicting Mast Cell Clonality and Systemic Mastocytosis in Patients with Systemic Mast Cell Activation Symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 28 oct 2011;157(3):275-80.

41. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *HemaSphere*. 13 oct 2021;5(11):e646.

ANNEXE 1

DÉFINITIONS DES PATHOLOGIES

L'anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réaction systémique d'hypersensibilité sévère et généralisée pouvant engager le pronostic vital, dont les critères sont définis par la World Allergy Organization (WAO) (19). La classification de Ring et Messmer (32) permet de classer les réactions anaphylactiques selon leur gravité.

Tableau 13 : Classification de Ring et Messmer modifiée (33)

Grade de l'anaphylaxie	Signes cliniques
Grade I	<u>Signes cutanéomuqueux isolés</u> : érythème ou urticaire généralisés avec ou sans angioœdème
Grade II	<u>Atteinte multiviscérale modérée</u> : signes cutanéomuqueux +/- hypotension +/- tachycardie +/- hyperréactivité bronchique +/- symptômes gastro-intestinaux
Grade III	<u>Atteinte sévère d'un ou plusieurs organes menaçant le pronostic vital</u> : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie +/- troubles du rythme cardiaque +/- bronchospasme +/- atteinte cutanéomuqueuse +/- symptômes gastro-intestinaux
Grade IV	<u>Arrêt circulatoire et/ou arrêt respiratoire</u>

Le syndrome d'activation mastocytaire

Le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) regroupe différentes pathologies mastocytaires et est caractérisé par la présence de symptômes systémiques résultant d'une dégranulation mastocytaire.

La présence des 3 critères suivants sont nécessaires à son diagnostic :

- Présence de symptômes sévères et récurrents touchant au moins 2 organes, découlant d'une dégranulation mastocytaire
- Une augmentation significative du taux de tryptase sérique au moment des symptômes
- Une efficacité des traitements ciblant les mastocytes

Tableau 14 : Classification des SAMA (13)

Type de SAMA	Définition
SAMA primaire (ou SAMA clonal)	Présence de la mutation KIT D816V, et expression du CD25+ par les mastocytes (dans la majorité des cas) : <ul style="list-style-type: none">- Avec une mastocytose confirmée (mastocytose cutanée ou mastocytose systémique)- Avec présence de seulement 2 critères mineurs de la mastocytose systémique
SAMA secondaire	Allergie IgE médiée ou autre réaction d'hypersensibilité susceptible de déclencher une dégranulation mastocytaire. Aucune clonalité mastocytaire ni mutation de KIT n'est retrouvée.
SAMA associé à une alphatryptasémie héréditaire	L'alphatryptasémie héréditaire est retrouvée et les critères du SAMA sont remplis. Aucune allergie ni pathologie clonale mastocytaire n'est détectée.
Formes mixtes	Les patients présentent au moins deux des pathologies suivantes : un SAMA clonal, un SAMA secondaire ou une alphatryptasémie héréditaire
SAMA idiopathique	Les critères diagnostics du SAMA sont remplis mais aucune pathologie sous-jacente n'est retrouvée.

Les symptômes associés à une dégranulation mastocytaire sont variés. On peut citer les symptômes suivants :

- Cutanés (urticaire, prurit, flushs, dermographisme...)
- Digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, pyrosis, douleur abdominale chronique...)
- Respiratoires (sifflements respiratoires, toux...)
- Cardiovasculaires (tachycardie, hypotension...)
- ORL (œdème laryngé, prurit nasal, rhinorrhée...)
- Urologiques (pollakiurie, dysurie...)
- Musculosquelettiques (douleurs musculosquelettiques diffuses...)
- Neuropsychologiques (anxiété, dépression, céphalées, troubles de la concentration, irritabilité...)
- Généraux (asthénie...)

La mastocytose

La mastocytose est une pathologie rare caractérisée par une prolifération clonale de mastocytes pathologiques au niveau d'un ou de plusieurs organes.

La physiopathologie de la mastocytose repose principalement sur des mutations gain-de-fonction du gène KIT. Ces mutations sont responsables de l'activation permanente du récepteur c-KIT induisant alors l'activation et la prolifération des mastocytes indépendamment de leur ligand, le SCF (Stem Cell Factor). C'est la mutation KIT D816V qui est le plus souvent retrouvée. Elle est présente dans plus de 80% des mastocytoses systémiques de l'adulte et environ 40% des mastocytoses à début pédiatrique. Les mutations du gène KIT sont essentiellement des mutations somatiques, bien que quelques cas de mutations germinales à transmission autosomique dominante aient été décrits (34).

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé distingue trois sous-groupes de mastocytoses : les mastocytoses cutanées, les mastocytoses systémiques et les sarcomes mastocytaires (35).

Tableau 15 : Classification OMS des mastocytoses (2022) (35)

Mastocytoses cutanées
<ul style="list-style-type: none">- Mastocytose cutanée maculopapuleuse ou urticaire pigmentaire- Mastocytose cutanée diffuse- Mastocytome cutané
Mastocytoses systémiques
<ul style="list-style-type: none">- Mastocytoses systémiques uniquement médullaires- Mastocytoses systémiques indolentes- Mastocytoses systémiques lentement progressives- Mastocytoses systémiques agressives- Mastocytoses systémiques associées à une hémopathie- Leucémies à mastocytes
Sarcomes mastocytaires

Les mastocytes sont susceptibles de s'accumuler dans un ou plusieurs organes tels que la peau, le système digestif, la moelle osseuse, le foie ou la rate. Les phénotypes cliniques sont très variés y compris chez les patients porteurs de la même mutation. Les patients présentent généralement des signes d'activation mastocytaires (tels que présentés dans la partie SAMA).

Certains antécédents doivent également faire rechercher une mastocytose systémique (6) (27) (36):

- Un antécédent de réaction anaphylactique au venin d'hyménoptère
- Un antécédent de réaction anaphylactique avec faible sensibilisation clinique ou biologique
- Un antécédent de réaction anaphylactique sans signe cutané associé
- Une anaphylaxie sans étiologie retrouvée
- Des antécédents de malaises inexplicables
- Des signes d'infiltration d'organe tels qu'une mastocytose cutanée, une ostéoporose, une hépatosplénomégalie, des adénopathies, des cytopénies...

L'alphatryptasémie héréditaire

L'alphatryptasémie héréditaire correspond à la présence d'une augmentation du nombre de copies du gène TPSAB1 codant pour l'alphatryptase. Sa transmission est autosomique dominante. Ce génotype concerne environ 5% de la population occidentale (30).

L'alphatryptasémie héréditaire a été décrite pour la première fois en 2016 (7). La pénétrance clinique est variable d'un individu à l'autre et les symptômes cliniques associés sont encore mal définis et restent à étudier.

Les patients peuvent présenter des manifestations cliniques d'activation mastocytaires. Des symptômes beaucoup moins spécifiques ont également été décrits (syndrome tachycardique orthostatique postural, douleurs articulaires chroniques, rétention de la dentition primaire...). Cependant, près de deux tiers des patients seraient peu ou pas symptomatiques (26) (27).

La tryptase est généralement supérieure à 8 µg/L dans l'alphatryptasémie héréditaire. Des concentrations de tryptase basale inférieures à 6 µg/L n'ont jamais été décrites. Plus le nombre de copies du gène TPSAB1 est élevé, plus la tryptasémie basale est augmentée (37).

INDICATIONS CORRESPONDANTES AUX RECOMMANDATIONS

Dosage de la tryptase dans le cadre de la dégranulation mastocytaire

La tryptase fait partie des médiateurs libérés par le mastocyte lors de l'activation mastocytaire. Une augmentation significative de la tryptase permet d'affirmer la dégranulation mastocytaire et est une aide importante au diagnostic d'anaphylaxie. La formule suivante fait consensus :
Dégranulation mastocytaire = tryptasémie aiguë > ((tryptasémie basale × 1,2) + 2 µg/L) (11).
L'élévation transitoire de la tryptase selon la formule décrite ci-dessus est également nécessaire au diagnostic de syndrome d'activation mastocytaire (13).

Le dosage de la tryptase à la phase aiguë des symptômes ainsi qu'un dosage de la tryptase basale est donc indispensable au diagnostic biologique de dégranulation mastocytaire.

L'Anaphylaxie :

La Société française de médecine d'urgence (SFMU) en association avec la Société française d'allergologie (SFA), le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A), a émis des recommandations concernant le dosage de la tryptase en 2017 (38). Il est recommandé de réaliser un premier dosage entre 30 minutes et 2 heures suivant le début des symptômes (Tryptase dite « TH2 »). Un dosage jusqu'à 4 heures après le début des symptômes est acceptable. Il n'est plus recommandé de réaliser un dosage dans les 30 premières minutes suivant les symptômes (tryptase dite « TH0 ») afin d'éviter les faux négatifs. Dans notre étude, nous avons donc classé les dosages de la tryptase à TH0 dans les indications recommandées seulement si celle-ci était reconstrôlée à TH2. S'il n'y avait pas de nouveau dosage dans les 2 à 4 heures suivant les symptômes, nous avons considéré que le dosage de TH0 n'était pas conforme aux recommandations.

Enfin, la tryptase basale doit être dosée avec un intervalle d'au moins 24 heures par rapport aux symptômes. Le dosage de la tryptase basale était jugé conforme aux indications lorsque la tryptase était dosée au moins 24 heures après le début des symptômes et lorsque la tryptase avait été dosée à la phase aigüe des symptômes. Nous avons également retenu comme correcte le dosage de la tryptase basale en prévision d'un test de provocation oral alimentaire lorsque celui-ci était prévu dans les suites de la consultation, bien que le dosage de la tryptase à la phase aigüe n'ait pas été réalisé (39).

Le syndrome d'activation mastocytaire

Il faut nécessairement qu'il y ait une atteinte d'au moins 2 organes afin de pouvoir parler de syndrome d'activation mastocytaire (13). Si le dosage était demandé dans un contexte où un seul organe était touché, le dosage était classé comme étant hors recommandations. C'est le cas par exemple de l'urticaire chronique spontanée isolée. Les recommandations internationales émises par l'EEACI en 2021 ne préconisent d'ailleurs pas le dosage de la tryptase dans cette situation (14).

Bien que la définition du syndrome d'activation mastocytaire impose la mise en évidence d'une dégranulation mastocytaire avec un dosage de la tryptase à la phase aigüe des symptômes, nous avons compté comme correct le dosage de la tryptase basale seule dans ce contexte. Nous avons

répertorié les situations pour lesquelles le prescripteur a demandé un dosage de la tryptase à la phase aigüe des symptômes et si celle-ci avait pu être réalisée le cas échéant.

Dosage de la tryptase basale pour le dépistage d'une pathologie mastocytaire

La tryptase basale est relativement stable dans le temps chez un individu donné (12). Le contrôle d'une tryptase basale lorsque celle-ci est déjà connue n'est donc pas recommandé en l'absence de nouveaux symptômes ou antécédents suspects de pathologie mastocytaire.

La mastocytose

Le taux de tryptase est le reflet du nombre de mastocytes présents dans les tissus et donc de l'activité de la mastocytose. Son dosage est recommandé pour le dépistage et le suivi des pathologies mastocytaires.

Dosage de la tryptase pour le dépistage d'une mastocytose systémique :

Différents scores tels que le score REMA modifié permettent de dépister les patients à risque de présenter une pathologie mastocytaire clonale, à partir notamment du taux de tryptase sérique basale (40).

Le dosage de la tryptase permet généralement de distinguer les formes cutanées simples des formes systémiques de mastocytose. En effet, la tryptasémie est généralement normale chez les patients ayant un mastocytome ou une mastocytose cutanée maculopapuleuse. Chez l'enfant comme chez l'adulte, en présence d'une mastocytose cutanée il convient de dépister une éventuelle atteinte systémique en recherchant des signes d'activation mastocytaire, d'infiltration d'organes et en réalisant un dosage de la tryptase basale. Dans ce contexte, le dosage de la tryptase dans le bilan d'une ostéoporose secondaire a été classé comme conforme aux indications (5).

Chez l'enfant, l'augmentation de la tryptase sérique reflète également l'extension cutanée de la mastocytose. Dans le cas particulier de la mastocytose cutanée diffuse, le taux de tryptase sérique est généralement augmenté même en l'absence de mastocytose systémique. La tryptase sérique est alors un marqueur pronostic de la maladie. Une diminution de la tryptase sérique à

l'adolescence sera de bon pronostic tandis que la persistance d'une tryptase basale augmentée surtout si elle est associée à une hépatosplénomégalie, sera un marqueur de risque de progression de la pathologie vers une forme systémique (34).

Dosage de la tryptase dans le diagnostic de mastocytose systémique :

Un taux de tryptase sérique augmenté de façon persistante à plus de 20ng/mL, est l'un des critères diagnostic mineurs de la mastocytose systémique. Certains auteurs suggèrent que ce taux doit être ajusté au nombre de copie du gène TPSAB1 en cas d'alphatryptasémie héréditaire associée (41).

Tableau 16 : Critères diagnostiques de la mastocytose systémiques révisés en 2022 par l'ICC (International Consensus Classification of mastocytosis) (5)

Critère majeur :
Infiltrat dense multifocal de mastocytes (>15 mastocytes/agrégats) sur la biopsie ostéomédullaire et/ou sur d'autres organes extra cutanés. Présence de mastocytes confirmée par une positivité à la tryptase et/ou au CD117 en immunohistochimie.
Critères mineurs :
<ul style="list-style-type: none"> - >25% de mastocytes fusiformes ou >25% de mastocytes de morphologie atypique immature, sur la biopsie ostéomédullaire ou sur d'autres organes extra-cutanés - Détection de mastocytes au niveau de la moelle osseuse, du sang périphérique ou d'organes extra-cutanés, exprimant le CD25, le CD2 et/ou le CD30. - Détection de la mutation D816V de KIT ou d'une autre mutation gain-de-fonction de KIT au niveau de la moelle osseuse, du sang périphérique ou d'autres organes extra-cutanés. - Augmentation persistante de la tryptase basale à > 20 ng/mL. En cas de mastocytose systémique associée à une néoplasie myéloïde, une augmentation de la tryptase ne compte pas comme un critère mineur de mastocytose systémique

**Diagnostic retenu en présence d'un critère majeur et d'un critère mineur
ou de 3 critères mineurs**

Un taux de tryptasémie basale supérieur à 200 ng/mL fait par ailleurs parti des critères B permettant de classer les différentes formes de mastocytose systémique.

L'alphatryptasémie héréditaire

Le dosage de la tryptase dans le cadre d'un dépistage familial de l'alphatryptasémie héréditaire est valide selon les recommandations.

Situations particulières pour lesquelles le dosage de la tryptase basale est recommandé afin de dépister une éventuelle pathologie mastocytaire associée

Le dosage de la tryptase basale est recommandé en cas d'antécédent d'anaphylaxie au venin d'hyménoptère afin de dépister une pathologie mastocytaire clonale ou une alphatryptasémie héréditaire. En effet, le diagnostic d'une de ces pathologies dans ce contexte est un marqueur de risque de réaction systémique sévère et va éventuellement modifier les modalités de la désensibilisation. Un désordre mastocytaire clonal devra également être recherché en cas de réaction anaphylactique à une piqure d'hyménoptère chez un patient en cours de désensibilisation ou en cas de mauvaise tolérance de celle-ci (6) (27).

De même, le dosage de la tryptase basale en cas d'antécédent d'anaphylaxie grave ou inexplicquée est recommandé (25) .

Dosage de la tryptase dans le suivi de la mastocytose :

Le taux de tryptase sérique est plus élevé dans les formes avancées de mastocytose. Le centre de référence des mastocytoses recommande la surveillance de l'activité de la mastocytose en réalisant un dosage de la tryptasémie basale tous les 6 à 12 mois en fonction des symptômes puis tous les ans. Le bilan pourra être complété par une NFS, un bilan hépatique et un dosage de l'albumine sérique (6).

Une augmentation significative de la tryptasémie basale par rapport à la valeur habituelle du patient, contrôlée sur un second prélèvement, est un indicateur de progression de la mastocytose. Le bilan devra alors être complété afin de rechercher des signes d'évolution de la pathologie.

Le dosage de la tryptase pour le dépistage de pathologies hématologiques

Le CEREO recommande de doser la tryptase basale dans le bilan de l'hyperéosinophilie >1500 /mm³ persistante sans point d'appel clinique ou en cas de suspicion de syndrome hyperéosinophilique (10). Il n'existe pas de recommandations concernant l'éosinophilie entre 500/mm³ et 1500/mm³. Nous avons classé les dosages de la tryptase dans ces situations comme conformes aux recommandations.

On peut retrouver également une augmentation de la tryptase basale dans les situations suivantes : leucémies aiguës myéloïdes (30 à 40 % des cas de LAM 0 à 4), les leucémies myéloïdes chroniques (30 à 40%) ainsi que les syndromes myélodysplasiques (20 à 30%) (9).

ANNEXE 2

Questionnaire Etude TRYPindic

Etude de pratique : TRYPtasémie au CHU Grenoble Alpes et indications recommandées

Partie I : informations générales

INFORMATIONS CONCERNANT LE PATIENT

Attribution d'un numéro de patient : |_|_|_|_|
(Penser à remplir la table de correspondance)

Sexe : masculin féminin

CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Critères d'inclusion :

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| - Patients ayant eu un dosage de la tryptase au laboratoire de biologie
CHU Grenoble Alpes | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Tryptase prescrite par un médecin du CHU Grenoble Alpes | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Dosage réalisé entre janvier 2022 et juin 2022 inclus | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |

Critères d'exclusion :

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| - Patients ayant fait part de leur opposition à l'utilisation de leurs données | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Patients non affiliés à un régime de sécurité sociale | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Patients sous protection juridique | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |

NOMBRE DE DOSAGES REALISES SUR LA PERIODE DE JANVIER 2022 A JUIN 2022 POUR CE PATIENT

Préciser le nombre de dosage sur la période : |_|_|_|

Remplir le reste du questionnaire par ordre chronologique

Puis remplir partie correspondante :

1) Dosage de la tryptase à la phase aigüe de la dégranulation mastocytaire
--

La réaction présentée par le patient est considérée au moment du dosage comme :

Une probable anaphylaxie

Une probable dégranulation mastocytaire non spécifique dans le cadre d'un syndrome d'activation mastocytaire

Une probable dégranulation mastocytaire non spécifique sans précision

Autre

En cas de symptômes évocateurs d'anaphylaxie, préciser le grade de l'anaphylaxie selon la classification de Ring et Messmer

I

II

III

IV

Les éléments du dossier médical ne permettent pas de calculer le grade de l'anaphylaxie

En cas de suspicion de dégranulation mastocytaire non spécifique, préciser les symptômes présentés par le patient :

Cutanés

ORL

Respiratoires

Digestifs

Hémodynamiques

Autre

Type d'allergène ou d'élément déclencheur suspecté au moment de la réaction :

Alimentaire

Hyménoptère

Médicament

Pneumallergène

Exposition au froid

Exercice physique

Eau (douche...)

Pression

Autre

Allergène ou élément déclencheur non connu ou non identifié

Quand la tryptase a-t-elle été dosée par rapport au début des symptômes ?

H0 (Entre 0 et 30 minutes)

Si oui, a-t-elle été recontrôlée à H2 (30 minutes et 2 heures) ?

Oui

Non

H2 (Entre 30 min et 2 heures)

Entre 2h et 4h

> 4 heures

Au moment des symptômes sans précision

Horaire non précisé

Résultat :

Le dosage est-t-il conforme aux indications recommandées ?

Oui

Non

Le prescripteur a-t-il demandé un contrôle de la tryptase basale si celle-ci n'était pas connue ou jamais dosée au CHU avant cet épisode ?

Oui

Non

A propos de l'interprétation du dosage :

Augmentation significative de la tryptase évocatrice de dégranulation mastocytaire

Pas d'augmentation significative de la tryptase, le résultat n'est pas évocateur de dégranulation mastocytaire

On ne peut pas conclure car la tryptase basale n'est pas connue ou n'a pas été recontrôlée au CHU

On ne peut pas conclure car la tryptase n'a pas été dosée dans les délais préconisés

Autre

2) Dosage de la tryptase basale post-dégranulation mastocytaire

La réaction présentée par le patient au moment de la dégranulation mastocytaire était considérée comme :

Une probable anaphylaxie

Une probable dégranulation mastocytaire non spécifique dans le cadre d'un syndrome d'activation mastocytaire

Une probable dégranulation mastocytaire non spécifique sans précision

Autre

En cas de symptômes évocateurs d'anaphylaxie, préciser le grade de l'anaphylaxie selon la classification de Ring et Messmer

- I
- II
- III
- IV

Les éléments du dossier médical ne permettent pas de calculer le grade de l'anaphylaxie

En cas de suspicion de dégranulation mastocytaire non spécifique, préciser les symptômes présentés par le patient :

- Cutanés
- ORL
- Respiratoires
- Digestifs
- Hémodynamiques
- Autre

Type d'allergène ou d'élément déclencheur suspecté au moment de la réaction :

- Alimentaire
- Hyménoptère
- Médicament
- Pneumallergène
- Exposition au froid
- Exercice physique
- Eau (douche...)
- Pression
- Allergène ou élément déclencheur non connu ou non identifié
- Autre

La tryptase avait-elle été dosée à la phase aiguë de la dégranulation mastocytaire ?

- Oui
- Non/Non mentionné dans le dossier médical

La tryptase basale était-elle déjà connue avant la prescription actuelle ?

- Oui
- Non/non mentionné dans le dossier médical ou jamais dosée au CHU de Grenoble

Quand la tryptase basale a-t-elle été dosée par rapport au début des symptômes ?

- <24 heures
- >24 heures
- Non précisé

Résultat du dosage :

Le dosage est conforme aux indications recommandées :

- Oui
- Non

A propos de l'interprétation du dosage :

- Augmentation significative de la tryptase évocatrice de dégranulation mastocytaire
- Pas d'augmentation significative de la tryptase, le résultat n'est pas évocateur de dégranulation mastocytaire
- On ne peut pas conclure car la valeur de la tryptase dosée à la phase aigüe des symptômes n'est pas connue
- On ne peut pas conclure car la tryptase n'a pas été dosée dans les délais préconisés
- Autre :

Le prescripteur suspectait-il une pathologie mastocytaire au moment de la prescription du dosage de la tryptase basale ?

- Non/non mentionné dans le dossier médical
- Oui

Si oui, précisez :

- Mastocytose systémique
- Alphatryptasémie héréditaire
- Syndrome d'activation mastocytaire
- Pathologie mastocytaire sans précision
- Autre

Le résultat est-il évocateur d'une forme de pathologie mastocytaire ?

- Non
- Oui

Si oui : quel est le diagnostic final retenu ?

- Mastocytose systémique
- Syndrome d'activation mastocytaire clonal
- Alphatryptasémie héréditaire
- Syndrome d'activation mastocytaire idiopathique
- Les explorations sont en cours mais les résultats ne sont pas connus au moment du recueil des données
- Les explorations n'ont pas permis de poser un diagnostic
- Non exploré par le clinicien
- Autre

3) Dosage de la tryptase basale pour le suivi d'une forme de pathologie mastocytaire pour laquelle le diagnostic est déjà posé

Y a-t-il déjà eu un dosage de la tryptase basale avant le dosage actuel ?

- Oui, préciser le résultat si connu :
- Non/non mentionné dans le dossier médical

Si oui :

Y a-t-il eu une évolution des symptômes depuis le dosage de la tryptase basale précédent ?

Oui

Non

Non mentionné dans le dossier médical

Le délai est-il connu entre le dosage actuel et le dernier dosage de la tryptase basale ?

Oui, préciser le délai (en mois) :

Non

Résultat :

Le dosage est-il conforme aux indications recommandées ?

Oui

Non

4) Dosage de la tryptase basale pour le dépistage d'une forme pathologie mastocytaire

S'agit-t-il du premier diagnostic évoqué ou de la recherche d'un diagnostic différentiel ?

Premier diagnostic évoqué :

Oui

Non

Les éléments du dossier médical ne permettent pas de répondre

Si diagnostic différentiel, préciser le principal diagnostic différentiel évoqué :

Syndrome de l'intestin irritable/troubles fonctionnels intestinaux

Urticaire chronique spontanée

Angioœdème à bradykinine

Autre

Symptômes ou antécédents précisés par le prescripteur faisant suspecter une pathologie mastocytaire :

Antécédents :

Aucun

Mastocytose cutanée ou urticaire pigmentaire ou mastocytome cutané

Ostéoporose, ostéopénie ou fractures à basse cinétique évocatrices d'ostéoporose

Antécédent familial d'alphatryptasémie héréditaire

Anaphylaxie au venin d'hyménoptère

Anaphylaxie idiopathique

Anaphylaxie avec faible sensibilisation biologique

Anaphylaxie sans signe cutané associé

Malaise(s) ou choc(s) inexpliqué(s)

Autre :

Signes cliniques ou symptômes :

Aucun

Cutanés (urticaire, prurit, flushs, dermographisme...)

Digestifs (nausées, vomissements, diarrhée chronique, pyrosis, ulcère gastroduodéal, douleur abdominale chronique...)

Respiratoires (sifflements respiratoires, toux...)

Cardiovasculaires (tachycardie, hypotension, apnée, cyanose...)

ORL (gonflement laryngé, prurit nasal, écoulement nasal...)

Urologiques

Système musculosquelettique (douleurs musculosquelettiques diffuses...)

Neuropsychologiques (anxiété, dépression, céphalées, troubles de la concentration, hyper somnolence, irritabilité...)

Hématologiques (lymphadénopathie, splénomégalie, anémie, éosinophilie, fibrose médullaire...)

Généraux (fatigue, cachexie, retard de croissance...)

Autre :

Type de pathologie mastocytaire suspectée au moment de la demande :

Suspicion de mastocytose

Suspicion d'alpha-tryptasémie héréditaire

Suspicion de syndrome d'activation mastocytaire :

Un dosage de la tryptase à la phase aigüe des symptômes a-t-il été prescrit, prévu ou déjà réalisé ?

Oui

Non

Pathologie mastocytaire sans précision

Autre :

La valeur de la tryptase basale était-elle déjà connue du prescripteur ou un dosage de la tryptase basale avait-il déjà été fait au CHU avant la prescription actuelle ?

Non

Oui

Si oui :

Le résultat était-il normal ?

Oui, préciser la valeur si connue :

Non, préciser la valeur si connue :

Valeur ou résultat non mentionné dans le dossier médical

Y a-t-il eu une évolution des symptômes depuis le dosage de la tryptase basale précédent ?

Oui

Non

Non mentionné dans le dossier médical

Résultat du dosage :

Le dosage est-il conforme aux indications recommandées ?

- Oui
- Non

Le résultat est-il évocateur d'une forme de pathologie mastocytaire ?

- Non
- Oui

Si oui : quel est le diagnostic final retenu ?

- Mastocytose systémique
- Syndrome d'activation mastocytaire clonal
- Alphatryptasémie héréditaire
- Syndrome d'activation mastocytaire idiopathique
- Autre forme de pathologie mastocytaire (préciser) :
- Pathologie hématologique, préciser :
- Les explorations ont été faites mais les résultats ne sont pas connus au moment de l'analyse
- Les explorations n'ont pas permis de poser un diagnostic
- Non exploré par le clinicien
- Autre

5) Dosage de la tryptase dans le cadre d'une pathologie hématologique

A) Il s'agit d'un dépistage

Elément faisant réaliser le dosage :

Résultat :

Le dosage est-il conforme aux indications recommandées ?

- Oui
- Non

Diagnostic final retenu :

B) Il s'agit d'un suivi :

La tryptase avait-elle déjà été dosée ?

- Oui, préciser valeur si connue :
- Non

Si oui :

Le délai est-il connu entre le dosage actuel et le dernier dosage de la tryptase basale ?

- Oui, préciser le délai (en mois) :
- Non

Y a-t-il eu une évolution des symptômes depuis le dosage de la tryptase basale précédent ?

Oui

Non

Non mentionné dans le dossier médical

Résultat du dosage :

Le dosage est-il conforme aux indications recommandées ?

Oui

Non

6) Autre

Indication fournie par le prescripteur :

Résultat :

Le dosage est-il conforme aux indications recommandées ?

Oui

Non

A propos de l'interprétation du dosage :

Résultat normal

Résultat anormal

Diagnostic final de : préciser

Les explorations n'ont pas permis de poser un diagnostic

Les explorations ont été faites mais les résultats ne sont pas connus au moment de l'analyse

Non exploré par le clinicien

Autre : préciser

Commentaire :

SERMENT D'HIPPOCRATE

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ 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. ”