



**HAL**  
open science

## Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien

H. Lobbes, Q. Reynaud, S. Mainbourg, J.C. Lega, I. Durieu, S. Durupt

### ► To cite this version:

H. Lobbes, Q. Reynaud, S. Mainbourg, J.C. Lega, I. Durieu, et al.. Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien. *La Revue de Médecine Interne*, 2020, 41, pp.748 - 755. 10.1016/j.revmed.2020.06.006 . hal-03493741

**HAL Id: hal-03493741**

**<https://hal.science/hal-03493741v1>**

Submitted on 15 Dec 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien.

Tryptase: a practical guide for the physician.

Hervé Lobbes<sup>a,b</sup>, Quitterie Reynaud<sup>b</sup>, Sabine. Mainbourg<sup>b</sup>, Jean-Christophe. Lega<sup>b</sup>, Isabelle Durieu<sup>b</sup>, Stéphane Durupt<sup>b</sup>.

a. Service de Médecine Interne, Hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand, 1 Place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France.

b. Service de de Médecine Interne et Vasculaire, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 Chemin du grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France.

**Auteur correspondant :**

Dr Hervé Lobbes

Service de Médecine Interne, Hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand, 1 Place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France.

Téléphone : 04-73-750-085; Fax : 04-73-750-361

Email : [hervelobbes@gmail.com](mailto:hervelobbes@gmail.com)

Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien

Tryptase: a practical guide for the physician.

## Résumé

La tryptase est une endopeptidase impliquée dans de nombreux processus pro et anti-inflammatoires, libérée lors de la dégranulation mastocytaire. La tryptasémie normale est comprise entre 0 et 11,4 µg/l. Son dosage est de plus en plus courant, notamment pour le diagnostic d'anaphylaxie, de mastocytose systémique (MS) et de syndrome d'activation mastocytaire (SAMA). L'interprétation de la tryptasémie doit être rigoureuse dans ces deux dernières situations, où des valeurs seuils ont été décrites. Les critères diagnostiques de MS associent la mise en évidence d'un infiltrat mastocytaire dense soit au niveau médullaire, soit dans l'organe atteint, de la mutation D816V du gène *KIT* et d'une tryptasémie > 20 µg/l. Dans ce cadre, le niveau de tryptasémie reflète la charge mastocytaire. Le SAMA doit être évoqué devant des symptômes sévères et récurrents touchant au moins deux organes (peau, voies respiratoires, système digestif), associés à une augmentation de la tryptasémie d'au moins 20% + 2 µg/l comparativement à la concentration de base. L'anaphylaxie représente la plus grave des réactions allergiques : dans ce cadre, l'existence d'un clone mastocytaire est une question centrale et sa recherche doit être systématique dans le cas d'une anaphylaxie après piqûre d'hyménoptère. Les facteurs déclenchants des réactions anaphylactiques varient de façon importante dans la population générale et chez les patients présentant une MS ou un SAMA. Enfin, de nombreuses situations pathologiques comme physiologiques peuvent modifier la concentration de tryptase et doivent être connues des cliniciens.

**Mots-clés :** tryptase ; mastocyte ; anaphylaxie ; mastocytose systémique ; syndrome d'activation mastocytaire.

**Abstract.**

Tryptase is the most abundant endopeptidase released by mast cells degranulation, involved in many pro and anti-inflammatory processes. Normal serum tryptase range is 0-11.4 µg/L. Tryptase is a useful diagnostic tool for anaphylaxis, systemic mastocytosis (SM) and mast cell activation syndrome (MCAS), where specific threshold values must be used. SM diagnosis criteria include evidence of dense mast cell infiltrate either in the bone marrow or the affected organ (such as skin), presence of KIT D816V mutation and elevated serum tryptase level (> 20 µg/L). In SM, tryptase level is correlated with the burden of mast cells in bone marrow. MCAS should be considered in case of severe and recurrent typical clinical signs of systemic mast cell activation involving at least two organs, associated with an increase in serum tryptase level of 20% + 2 µg/L from the individual's baseline. Anaphylaxis is the most severe among hypersensitivity reactions. A clonal mast cell disorder is a central question in anaphylaxis and appropriate explorations should be conducted in these patients. Triggers for anaphylactic reactions vary significantly in the general population and in patients with MS or MCAS. Finally, physicians must be aware of the many pathological and physiological situations that affect tryptase levels.

**Keywords:** tryptase ; mast cells ; anaphylaxis ; systemic mastocytosis ; mast cell activation syndrome.

## **I Introduction**

La tryptase est une enzyme protéique libérée en même temps que d'autres médiateurs lors de la dégranulation des mastocytes. Son dosage sérique est simple. Il est particulièrement utilisé dans l'analyse des réactions anaphylactiques et pour le diagnostic des mastocytoses systémiques (MS) pour lesquelles il constitue un critère diagnostique mineur [1]. Le rapport entre anaphylaxie et MS indolente est bien connu et la question de l'existence d'un clone mastocytaire est fréquemment soulevée à distance d'un épisode clinique d'anaphylaxie. Par ailleurs, ces dernières années, est apparu le concept de syndrome d'activation mastocytaire (SAMA), évoqué sur une multitude de symptômes non spécifiques [2]. Le dosage de tryptase est donc réalisé de plus en plus fréquemment et son interprétation doit être réalisée avec rigueur. En effet, en dehors de l'anaphylaxie et des pathologies mastocytaires clonales, de nombreuses autres situations peuvent entraîner une augmentation habituellement modeste de la concentration de tryptase. L'objectif de cette mise au point, après un rappel des caractéristiques biochimiques de la tryptase et du rôle des mastocytes, est de décrire les principales causes d'hypertryptasémie et de donner aux cliniciens quelques clés d'interprétation de ce dosage.

## **II Physiopathologie**

### **II. 1. Mastocytes**

Les mastocytes sont des cellules de l'immunité innée caractérisées par la présence abondante de granules cytoplasmiques métachromatiques, denses en microscopie électronique, riches en médiateurs protéiques (endopeptidases, cytokines, etc). Les mastocytes et les polynucléaires basophiles partagent le même précurseur hématopoïétique CD34+. Le recrutement au niveau tissulaire des progéniteurs puis leur différenciation a lieu dans le tissu cible sous l'effet principal du facteur de croissance SCF (stem cell factor) aussi appelé « ligand de KIT » [3].

Les mastocytes sont localisés dans les tissus conjonctifs constituant l'interface avec l'environnement : peau, système digestif, voies aériennes, système urinaire, mais aussi dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Ils jouent un rôle dans l'homéostasie locale, la défense anti-infectieuse [4], la réponse anti-tumorale ainsi que dans les processus de cicatrisation, d'angiogenèse [5] et de fibrose [6,7].

Les granulations des mastocytes contiennent de nombreuses molécules qui ne leur sont pas spécifiques : cathepsines, caspase, granzyme B, amines biogènes, cytokines (TNF alpha), et facteurs de croissance [8]. Les mastocytes expriment également trois endopeptidases spécifiques : les tryptases, les chymases et la carboxypeptidase A3. L'expression préférentielle de ces protéases permet de classer les mastocytes en deux catégories : mastocytes exprimant seulement les tryptases d'une part et mastocytes exprimant les chymases, les tryptases et la carboxypeptidase A3 d'autre part [9]. Cependant la tryptase n'est pas une protéase spécifique du mastocyte, les polynucléaires basophiles en contiennent également mais à des concentrations jusqu'à 100 fois inférieures [10].

La dégranulation mastocytaire répond à de nombreux stimuli, physiologiques ou pathologiques : stimulation du récepteur IgE, activation via le complément ou la substance P, etc. Les substances libérées ont un effet pléiotrope : effet pro-inflammatoire intense lié à l'histamine [11] et aux endopeptidases, contraction musculaire lisse médiée par l'histamine, vasodilatation et augmentation de la perméabilité endothéliale [8]. Quelle qu'en soit la cause, la dégranulation mastocytaire entraîne une augmentation rapide de l'histamine détectable dans le sérum dans les 5 minutes après l'apparition des premiers symptômes. En revanche, la tryptase n'est détectable qu'après 15 à 20 minutes en raison de la présence de l'héparine, qui en stabilise la forme active.

## II.2. Tryptases

### *II.2.1. Origine génétique*

Le bras court du chromosome 16 (16 p13.3) comporte 4 loci codant pour les 4 types de tryptase (Figure 1) [12–14]. La forme majoritaire de tryptase est la  $\beta$ -tryptase, qui existe sous trois isoformes (I, II et III) ; la forme immature de la tryptase est un monomère, dont la production continue représente le niveau de base de tryptasémie [15]. Les tryptases  $\alpha$  et  $\beta$  sont stockées sous formes inactives de monomères solubles dans les granules mastocytaires. La  $\gamma$ -tryptase est quant à elle ancrée au niveau de la membrane des granules du mastocytes.

Il existe un important polymorphisme dans les gènes des tryptases  $\alpha$  et  $\beta$  : jusqu'à 57% de la population porte une délétion dans le gène de l' $\alpha$ -tryptase [16]. Ces différences sont à l'origine d'une grande variabilité des concentrations de base de tryptase dans la population générale et peuvent constituer une difficulté pour le diagnostic de mastocytose systémique [17,18].

### *II.2.2. Activité protéique*

Pour devenir active, la  $\beta$ -tryptase passe d'une forme monomérique à une forme tétramérique après protéolyse. La forme tétramérique est maintenue grâce à une cage d'héparine, indispensable à sa stabilité. Un déficit en héparanase entraîne une augmentation du stockage mastocytaire en tryptase par formation de chaînes héparine de plus grande taille [19]. À l'inverse, des défauts de synthèse de l'héparine entraînent une diminution du stockage de la forme active de tryptase [20].

Les effets de la tryptase peuvent être localisés à l'organe dans lequel elle est sécrétée ou bien avoir un effet systémique dans certaines situations (anaphylaxie, mastocytose systémique). Les effets de la tryptase peuvent être schématiquement divisés en actions pro et anti-inflammatoires. Immédiatement après la dégranulation mastocytaire, la tryptase agit comme agent pro-inflammatoire et chémotactique [21,22]. Sous l'effet de la tryptase, la synthèse de bradykinine augmente la perméabilité vasculaire permettant la migration cellulaire. La tryptase est également un puissant activateur de la prolifération des fibroblastes [23] impliqués dans les processus de cicatrisation.

## **III Dosage de la tryptase sérique**

La concentration sérique médiane de tryptase chez les adultes en bonne santé se situe à environ 5  $\mu\text{g/L}$ , avec une fourchette de <1 à 30  $\mu\text{g/L}$ . Chez plus de 99 % des individus en bonne santé, la concentration sérique de tryptase est inférieure ou égale à 15  $\mu\text{g/L}$ . La majorité des kits de détection rendent des dosages normaux de tryptase entre 0 et 11,4  $\mu\text{g/L}$ . Quel que soit le seuil normal considéré dans les différents centres, il est clair que de nombreux individus sains ont une concentration de tryptase sérique comprise entre 10 et 15  $\mu\text{g/L}$ . Chez certains, elle dépasse 20 ou même 25  $\mu\text{g/L}$  [24].

Le tableau 2 rappelle les principales indications du dosage de la tryptasémie qui seront détaillées plus loin dans l'article.

## **IV Étiologies d'augmentation de la tryptasémie**

### **IV.1. Anaphylaxie**

L'anaphylaxie est une réaction sévère d'hypersensibilité généralisée, avec atteinte multiviscérale, potentiellement mortelle. Les médicaments et produits de contraste, les aliments, et les piqûres d'insectes, en particulier des hyménoptères, sont les causes les plus fréquentes d'anaphylaxie [25]. Le plus souvent, l'anaphylaxie est idiopathique [26].

Les formes cliniques des réactions allergiques ont un très large spectre allant de réactions allergiques localisées et bénignes à des réactions anaphylactiques graves qui peuvent menacer le pronostic vital. Les manifestations les plus fréquentes sont cutanées (> 90 %), respiratoires (40-60 %), digestives (25-30 %), cardiovasculaires (30-35 %) pouvant aller jusqu'au collapsus. Les mécanismes physiopathologiques de l'anaphylaxie humaine sont sous-tendus par la libération des médiateurs mastocytaires (histamines, tryptase, leucotriène, thromboxane, prostaglandine) mais aussi des basophiles [27]. Le déclenchement de l'anaphylaxie est le plus souvent IgE-médié mais d'autres situations existent : induction par des IgG dans les situations de réactions médicamenteuses ou dans le cadre de transfusions, activation par le complément, ou activation directe des mastocytes (antibiotiques) [27].

Le dosage de tryptase est largement utilisé pour confirmer un diagnostic d'anaphylaxie. L'élévation de la tryptase est détectable environ 20 minutes après le début de la réaction, puis le pic est atteint en 60 à 90 minutes environ. L'élévation de la concentration en tryptase persiste de façon plus prolongée que l'augmentation de la concentration plasmatique d'histamine. Pour améliorer la sensibilité du diagnostic, il est utile de répéter les dosages à trois reprises au moins: à l'évaluation initiale, puis une et quatre heures plus tard ou le jour suivant. L'intérêt de multiplier les dosages est de bien évaluer le pic et de mettre en évidence des changements significatifs au fil du temps chez un individu donné pour lequel les dosages auraient pu être considérés comme normaux si une seule mesure avait été effectuée. Il faut toutefois garder en tête qu'un faible pourcentage de patients ayant présenté une anaphylaxie sévère authentique, voire un choc anaphylactique, ont une concentration de tryptase qui reste normal [25,28].

Les rapports entre anaphylaxie et MS sont bien connus [29,30]. Dans la population générale, l'incidence annuelle de l'anaphylaxie varie de 1,4 à 42 pour 10<sup>6</sup> personnes [31]. Elle semble plus élevée dans les MS, surtout dans les formes indolentes et chez les patients ne présentant pas de lésions cutanées à type d'urticaire pigmentaire chez qui la masse mastocytaire est faible. Récemment, une étude scandinave a montré que le risque d'anaphylaxie était multiplié par 7,2 chez les patients atteints de MS en comparaison avec une cohorte issue de la



population générale [32]. Les facteurs déclenchants une anaphylaxie semblent différents, pour ce qui est de leur fréquence, chez les patients présentant une pathologie clonale mastocytaire par rapport à la population générale (Figure 2) [33].

La question de l'existence d'un clone mastocytaire doit être posée, en particulier si la tryptase reste élevée à distance de l'épisode d'anaphylaxie. Une concentration  $> 20 \mu\text{g/L}$  est en faveur de ce diagnostic et doit conduire à poursuivre les explorations [27,34]. A l'inverse, la normalisation de la tryptasémie ne permet pas d'exclure l'existence d'un clone mastocytaire, en particulier dans les suites d'une réaction anaphylactique après piquûre d'hyménoptère [35]. Dans cette situation, l'examen clinique doit rechercher des signes évocateurs de l'existence d'un clone mastocytaire (urticaire pigmentaire, flush, prurit, pollakiurie). L'existence d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose est également un argument en faveur de ce diagnostic [36]. Un examen médullaire pourra alors être discuté (Figure 3). Il faut noter que jusqu'à 7% des patients ayant présenté une réaction anaphylactique après piquûre d'hyménoptère ont un clone mastocytaire sous-jacent. Dans cette situation spécifique, il est indispensable de documenter son existence car celle-ci conditionne les modalités de prise en charge et la durée de la désensibilisation [37].

#### IV.2. Mastocytose systémique

Les mastocytoses sont un groupe hétérogène d'affections rares liées à l'accumulation, ou plus rarement à une prolifération anormale de mastocytes, dans divers tissus, principalement la peau où elle est responsable de l'urticaire pigmentaire [38]. L'activation non régulée des mastocytes est responsable des phénomènes de dégranulation [39].

La physiopathologie repose sur des mutations du gène *KIT*, qui code pour la protéine de surface du même nom, parfois nommée également CD117. *KIT* est un récepteur de cytokine qui acquiert une activité tyrosine kinase en présence de son ligand, le SCF (aussi appelé ligand de *KIT*). La cascade moléculaire induite par la liaison du SCF sur *KIT* conduit à l'activation et la prolifération des mastocytes. Les mutations responsables des mastocytoses systémiques touchent aussi bien les domaines intra qu'extracellulaires de la protéine *KIT*, lui conférant une activité tyrosine kinase permanente même en l'absence de son ligand. Dans plus de 80% des cas, il s'agit de la mutation D816V [40].

Le tableau 1 rappelle la classification OMS actuelle des mastocytoses. On distingue les mastocytoses cutanées le plus souvent retrouvées chez l'enfant. Les mastocytoses

systémiques, incluant des formes chroniques et indolentes chez l'adulte jeune et des formes agressives ou associées à d'autres hémopathies chez les patients plus âgés [41].

Les critères diagnostiques des formes systémiques des mastocytoses sont parfaitement établis et une tryptasémie supérieure à 20 µg/L en dehors d'une autre hémopathie associée (tableau 3) en constitue un critère mineur. La confirmation du diagnostic de mastocytose systémique nécessite la mise en évidence des mutations du gène *KIT* : le prélèvement sera soit cutané, soit médullaire et dans ce cas, sera accompagné d'un immunophénotypage mastocytaire permettant de mettre en évidence la population clonale [42].

La tryptasémie reflète la charge mastocytaire : les concentrations sont plus élevées dans les formes agressives que dans les formes indolentes, et atteignent souvent plus de 200 µg/L dans les formes smoldering et agressives, caractérisées par une infiltration mastocytaire importante pouvant s'accompagner de dysfonction d'organe. Les manifestations cliniques des formes agressives incluent : amaigrissement, organomégalies avec hypersplénisme, cytopénies, diarrhée avec malabsorption et hypoalbuminémie, lésions ostéolytiques non liées à l'ostéoporose.

Les réactions anaphylactiques sont rares dans les formes agressives et smoldering : elles sont plutôt l'apanage des formes indolentes. Dans ces formes indolentes, la tryptasémie est > 20 µg/L mais reste en général stable au cours du temps. Les atteintes cliniques sont surtout cutanées, soit paroxystiques (flush, prurit) soit fixes (urticaire pigmentaire), et parfois digestives (diarrhées inexplicables, douleurs abdominales), où elles ont un fort impact sur la qualité de vie.

#### IV.3. Syndrome d'activation mastocytaire

Le SAMA est d'approche plus délicate, le risque étant de porter ce diagnostic par excès. On différencie les formes clonales des formes secondaires ou idiopathiques (Tableau 4). Le SAMA est de plus en plus fréquemment évoqué. Les symptômes sont hétérogènes et aspécifiques (tableau 5). Ils sont rencontrés dans de nombreuses autres situations, pathologiques ou non qui sont autant de diagnostics différentiels (tableau 6). Par ailleurs, la concentration de tryptase à l'état de base peut être normale.

Afin d'améliorer la spécificité du diagnostic, il est important de rappeler que celui-ci repose sur des critères cliniques et biologiques précis. Les manifestations cliniques doivent être sévères et récurrentes. Pour être considérée significative, l'élévation de la tryptase au cours de

ces manifestations doit être supérieure ou égale à la formule suivante : tryptase de base  $\times 0,2 + 2 \mu\text{g/L}$  (règle des « 20% + 2  $\mu\text{g/L}$  ») [43]. Par exemple si la concentration de base de tryptase est égale à 5  $\mu\text{g/L}$ , pour être considérée significative, la tryptase doit s'élever d'au moins 3  $\mu\text{g/L}$  ( $(5 \times 0,2) + 2$ ), soit une concentration finale d'au moins 8  $\mu\text{g/L}$  lors de la manifestation clinique. Enfin, l'efficacité thérapeutique des antihistaminiques (classe 1 ou 2) constitue également un critère diagnostique [44,45]. Un algorithme d'exploration devant des symptômes évocateurs de SAMA est proposé Figure 4. Le caractère clonal du SAMA peut être suspecté devant un score REMA  $\geq 2$ , score établi à partir de critères cliniques, de la concentration de tryptase et du sexe [46].

#### IV.4. Autres situations cliniques

##### *IV.4.1 Hypertryptasémie familiale*

L'hypertryptasémie familiale ou alpha-tryptasémie héréditaire est une anomalie génétique récemment décrite. Elle est causée par une augmentation du nombre de copies sur un simple allèle du gène *TPSAB1* qui code pour l' $\alpha$ -tryptase. Elle est transmise sur un mode autosomique dominant [47].

Les personnes présentant cette anomalie ont une concentration de tryptase augmentée, en général supérieure à la normale et peuvent présenter des manifestations diverses non spécifiques d'allure systémique qui sont corrélées avec le nombre de copies supplémentaire du gène *TPSAB1*. On retrouve ainsi des manifestations communes aux mastocytoses (flush, prurit) et des manifestations moins spécifiques (reflux gastro-œsophagien chronique, arthralgie, céphalées) ainsi que des symptômes dont le caractère multifactoriel est probable (syndrome de l'intestin irritable, hyper mobilité articulaire).

Tous les individus présentant une augmentation du nombre de copies de *TPSAB1* ont une augmentation de leur concentration de tryptase supérieure à 8  $\mu\text{g/L}$ . Plus le nombre de copies supplémentaires du gène est élevé, plus la concentration de tryptase augmente (15  $\pm$  5  $\mu\text{g/L}$  en cas de duplication de *TPSAB1*, 24  $\pm$  6  $\mu\text{g/L}$  en cas de triplication). La variation structurelle extrêmement complexe au niveau du locus de la tryptase empêche l'identification du nombre accru de copies de *TPSAB1* par un séquençage de l'exome ou du génome. La recherche de cette anomalie est réservée à des laboratoires très spécialisés et à notre connaissance n'est pas réalisable actuellement encore en France.

##### *IV.4.2. Hémopathies*

Si les mastocytes et les polynucléaires basophiles sont les principales sources physiologiques de production de tryptase, d'autres cellules sont capables d'en produire en situation physiologique ou pathologique, en particulier les cellules blastiques. On trouve donc fréquemment des tryptasémies  $> 20 \mu\text{g/L}$  dans les hémopathies malignes myéloïdes aiguës comme chroniques [39]. Le tableau 7 donne un aperçu de ces situations cliniques. Au-delà de 60 ans, les hémopathies malignes lymphoïdes ou le myélome peuvent être également associés à une mastocytose systémique mais, dans ce cas, il existe d'autres symptômes permettant de s'orienter vers l'hémopathie associée [48,49].

#### *IV.4.3. Cœur et tryptase*

Un certain nombre de publications font état de l'intérêt du dosage de la tryptase dans les maladies cardiovasculaires et en particulier dans les syndromes coronariens. La tryptasémie augmente significativement à la phase aiguë du syndrome coronarien et reste élevée à trois mois de l'épisode aigu [50]. Pour certains auteurs la tryptase pourrait être utilisée comme biomarqueur du risque d'évènements cardiovasculaires, indépendamment de la concentration de troponine ou du niveau de protéine C réactive [51]. Il faut toutefois noter que les effectifs de ces études sont relativement faibles. De plus, si la concentration est plus élevée que dans le groupe contrôle, elle dépasse rarement  $15 \mu\text{g/L}$  en valeur absolue. Afin de déterminer la réelle valeur de la tryptase dans ces situations, les facteurs de confusion devront être pris en compte (insuffisance rénale chronique, pathologie mastocytaire autonome sous-jacente).

#### *IV.4.4. Pathologie infectieuse*

L'étude des modèles animaux a mis en évidence le rôle des mastocytes dans la réponse de l'hôte contre les agents pathogènes, qui peut soit favoriser la résistance de l'hôte à l'infection, soit contribuer à une réponse immunitaire dérégulée susceptible d'augmenter la morbidité et la mortalité de l'hôte [52].

Les mastocytes contribuent particulièrement à la lutte contre les parasites. Pour autant, il n'existe pas dans la littérature de cas rapportés d'augmentation des concentrations de tryptase dans le contexte d'infection à *Plasmodium* spp, *Leishmania* spp, *Trypanosoma* spp et *Toxoplasma gondii*. Les études sur les infections par les helminthes ont montré l'implication des mastocytes et l'augmentation intracytoplasmiques de médiateurs mais sans corrélation avec l'augmentation des concentrations sériques de tryptase [53], hormis chez des patients

souffrant d'onchocercose [54]. De façon anecdotique des anomalies de la concentration de tryptase ont été rapportées au cours de la fièvre Q [55].

#### *IV.4.5. Autres causes d'élévation de la tryptasémie*

La concentration de tryptase augmente avec l'âge, et ce indépendamment des autres facteurs confondants d'augmentation (insuffisance rénale chronique par exemple, cf. infra). On estime que l'augmentation est de 0,28 µg/L tous les 10 ans ; cette augmentation est plus importante chez les hommes que chez les femmes. De ce fait, au-delà de 65 ans, une concentration de tryptase entre 11 et 20 µg/L n'a pas forcément de valeur pathologique [56].

Il faut noter que l'insuffisance rénale chronique est une cause classique d'augmentation de la tryptasémie. Cette augmentation se fait en parallèle de la dégradation de la fonction rénale, dont elle constitue un marqueur prédictif [57]. Ainsi dans une étude de 2010, les concentrations de tryptase des patients ayant une maladie rénale chronique de stade 4 étaient en moyenne à  $12,7 \pm 7,3$  µg/L et  $13,8 \pm 7,8$  µg/L au stade 5. Les patients hémodialysés ont également une augmentation de la concentration de base de tryptase, jusqu'à 20 µg/L [58]. Le mécanisme sous-jacent n'est pas totalement élucidé mais semble lié à des phénomènes inflammatoires et pro-fibrosant, davantage qu'à l'altération de la fonction rénale en elle-même [59].

Un cas d'élévation de la tryptase (63,2 µg/L) a été rapporté chez un patient atteint de maladie de Gaucher à la deuxième injection d'imiglucerase au décours d'une réaction anaphylactique. Les facteurs potentiellement confondants ont été éliminés (biopsie ostéoméduleaire et recherche de mutation de *KIT*, recherche de copie supplémentaire de *TPSAB1*) et la recherche d'une interférence par des anticorps hétérophiles étaient négatifs). Le changement de molécule (velaglucerase alpha) a permis une meilleure tolérance, une diminution de la concentration de la chitotriosidase et parallèlement de celle de la tryptase [60]

Enfin, une interférence dans le dosage de la tryptase avec un risque de résultat faussement positif peut être liée à des anticorps tels que le facteur rhumatoïde ou des auto-anticorps développés par un patient traité auparavant par un anticorps monoclonal d'origine animale. Cette situation reste exceptionnelle en pratique clinique [56].

## V Conclusion

L'augmentation de la concentration de tryptase supérieure à 20 µg/l est un critère mineur reconnu pour le diagnostic des MS. Il s'agit donc d'un biomarqueur nécessaire et important lorsque l'on suspecte ce spectre de pathologies avant d'envisager les explorations médullaires, cytologiques, histologiques et la biologie moléculaire pour la recherche de mutation de *KIT*. La tryptase est également extrêmement utile dans le domaine de l'allergologie pour confirmer l'activation mastocytaire dans le cadre de phénomènes suspectés d'origine anaphylactique. Toutefois, si la tryptase est assez spécifique du mastocyte, son augmentation n'est absolument pas spécifique de ces deux situations. On se retrouve ainsi régulièrement confronté à des concentrations de tryptase supérieures aux valeurs normales, 11,4 µg/L, mais inférieures à 20 µg/L ou très discrètement supérieures (20-30 µg/L). La question alors fréquemment posée est de déterminer si cette augmentation de tryptase est un premier indice d'un éventuel clone mastocytaire sous-jacent, par exemple au décours d'un accident anaphylactique. La même question se pose chez des patients qui présentent une symptomatologie multiple, non spécifique et pour lesquelles un SAMA est évoqué. Une réponse formelle peut être apportée par la biologie moléculaire au niveau médullaire permettant d'éliminer une localisation médullaire de mastocytose ou de confirmer la diagnostic de SAMA clonal, mais en gardant à l'esprit qu'il s'agit d'une procédure invasive chez des patients fréquemment anxieux. L'analyse des facteurs confondant qui peuvent augmenter les concentrations de tryptase est donc importante. En premier lieu, l'insuffisance rénale chronique de stade IV ou V, a fortiori chez un patient hémodialysé. L'existence d'une hémopathie maligne sous-jacente mérite aussi d'être évaluée en particulier le syndrome myélodysplasique fréquent dans la population après 60 ans. Cependant, la mise en évidence d'une hypertryptasémie modérée chez un patient par ailleurs asymptomatique n'est pas une urgence diagnostique et peut très bien être surveillée pour apprécier son caractère évolutif ou non. Il faut garder en mémoire également qu'une partie de la population (environ 5 %) pourrait avoir une hypertryptasémie liée aux modifications du nombre de copies du gène de l'alpha tryptase.

## Références

- [1] Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell

- activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215–25.
- [2] Frieri M. Mast Cell Activation Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54:353–65.
- [3] Ribatti D. The development of human mast cells. An historical reappraisal. *Exp Cell Res* 2016;342:210–5.
- [4] Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2004;4:787–99.
- [5] Ribatti D, Tamma R, Vacca A. Mast cells and angiogenesis in human plasma cell malignancies. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3):481.
- [6] Bot I, Velden D van der, Bouwman M, Kröner MJ, Kuiper J, Quax PHA, et al. Local Mast Cell Activation Promotes Neovascularization. *Cells* 2020; 9(3):701.
- [7] Bradding P, Pejler G. The controversial role of mast cells in fibrosis. *Immunol Rev* 2018;282:198–231.
- [8] Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol* 2014;14:478–94.
- [9] Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nature Immunology* 2011;12:1035–44.
- [10] Foster B, Schwartz LB, Devouassoux G, Metcalfe DD, Prussin C. Characterization of mast-cell tryptase-expressing peripheral blood cells as basophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002;109:287–93.
- [11] Ohtsu H. Pathophysiologic role of histamine: evidence clarified by histidine decarboxylase gene knockout mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158 Suppl 1:2–6.
- [12] Hallgren J, Pejler G. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. *FEBS J* 2006;273:1871–95.
- [13] Fukuoka Y, Schwartz LB. Active monomers of human  $\beta$ -tryptase have expanded substrate specificities. *Int Immunopharmacol* 2007;7:1900–8.
- [14] Trivedi NN, Raymond WW, Caughey GH. Chimerism, point mutation, and truncation dramatically transformed mast cell  $\delta$ -tryptases during primate evolution. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1262–8.
- [15] Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol* 2015;63:18–24.
- [16] Abdelmotelb AM, Rose-Zerilli MJ, Barton SJ, Holgate ST, Walls AF, Holloway JW. Alpha-tryptase gene variation is associated with levels of circulating IgE and lung function in asthma. *Clin Exp Allergy* 2014;44:822–30.

- [17] Sverrild A, van der Sluis S, Kyvik KO, Garvey LH, Porsbjerg C, Backer V, et al. Genetic factors account for most of the variation in serum tryptase—a twin study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:286–9.
- [18] Carrigan C, Milner JD, Lyons JJ, Vadas P. Usefulness of testing for hereditary alpha tryptasemia in symptomatic patients with elevated tryptase. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.012>.
- [19] Wang B, Jia J, Zhang X, Zcharia E, Vlodaysky I, Pejler G, et al. Heparanase affects secretory granule homeostasis of murine mast cells through degrading heparin. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1310-1317.e8.
- [20] Sakai K, Ren S, Schwartz LB. A novel heparin-dependent processing pathway for human tryptase. Autocatalysis followed by activation with dipeptidyl peptidase I. *J Clin Invest* 1996;97:988–95.
- [21] McNeil HP, Adachi R, Stevens RL. Mast cell-restricted tryptases: structure and function in inflammation and pathogen defense. *J Biol Chem* 2007;282:20785–9.
- [22] Heutinck KM, ten Berge IJM, Hack CE, Hamann J, Rowshani AT. Serine proteases of the human immune system in health and disease. *Mol Immunol* 2010;47:1943–55.
- [23] Frungieri MB, Weidinger S, Meineke V, Köhn FM, Mayerhofer A. Proliferative action of mast-cell tryptase is mediated by PAR2, COX2, prostaglandins, and PPARgamma : Possible relevance to human fibrotic disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15072–7.
- [24] Valent P, Sperr WR, Sotlar K, Reiter A, Akin C, Gotlib J, et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert Rev Hematol* 2014;7:683–90.
- [25] Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:321–33.
- [26] Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32.
- [27] Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:335–48.
- [28] Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:192–9.



- [29] González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1547–55.
- [30] Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:153–64.
- [31] Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;68:1353–61.
- [32] Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H, Hermann AP, Møller MB, Mortz CG, et al. Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: A nationwide population-based study. *Am J Hematol* 2016;91:1069–75.
- [33] Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Orfao A, Escribano L. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:450.
- [34] Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2018;73:1322–30.
- [35] Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, Caimmi C, Bonifacio M, De Matteis G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:135–9.
- [36] Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, Tripi G, Viapiana O, Idolazzi L, et al. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016;27:2411–21.
- [37] Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera anaphylaxis as a clonal mast cell disorder. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:455–68.
- [38] Radia DH, Green A, Oni C, Moonim M. The clinical and pathological panoply of systemic mastocytosis. *Br J Haematol* 2020;188:623–40.
- [39] Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019;94:363–77.
- [40] Falchi L, Verstovsek S. Kit Mutations: New Insights and Diagnostic Value. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:411–28.

- [41] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391–405.
- [42] Valent P, Akin C, Gleixner KV, Sperr WR, Reiter A, Arock M, et al. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- [43] Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, et al. Why the 20% + 2 tryptase formula is a diagnostic gold standard for severe systemic mast cell activation and mast cell activation syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180:44–51.
- [44] Valent P, Akin C. Doctor, I Think I Am Suffering from MCAS: Differential diagnosis and separating facts from fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1109–14.
- [45] Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1125-1133.e1.
- [46] Álvarez-Twose I, Olano DG de, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1269-1278.e2.
- [47] Lyons JJ. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:483–95.
- [48] Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F, Baghestanian M, Schwartz LB, Kundi M, et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1097–105.
- [49] Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003;101:4660–6.
- [50] Pastorello EA, Morici N, Farioli L, Di Biase M, Losappio LM, Nichelatti M, et al. Serum tryptase: a new biomarker in patients with acute coronary syndrome? *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:97–105.
- [51] 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* 2016;3:e000472.

- [52] Varricchi G, Rossi FW, Galdiero MR, Granata F, Criscuolo G, Spadaro G, et al. Physiological roles of mast cells: Collegium Internationale Allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179:247–61.
- [53] Rajamanickam A, Munisankar S, Bhootra Y, Dolla CK, Nutman TB, Babu S. Elevated systemic levels of eosinophil, neutrophil, and mast cell granular proteins in *Strongyloides stercoralis* infection that diminish following treatment. *Front Immunol* 2018;9:207.
- [54] Cooper PJ, Schwartz LB, Irani A-M, Awadzi K, Guderian RH, Nutman TB. Association of transient dermal mastocytosis and elevated plasma tryptase levels with development of adverse reactions after treatment of onchocerciasis with ivermectin. *J Infect Dis* 2002;186:1307–13.
- [55] Mezouar S, Morel V, Leveille L, Resseguier N, Chartier C, Raoult D, et al. Progenitor mast cells and tryptase in Q fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2019;64:159–62.
- [56] Schliemann S, Seyfarth F, Hipler U-C, Elsner P. Impact of age and heterophilic interference on the basal serum tryptase, a risk indication for anaphylaxis, in 1,092 dermatology patients. *Acta Derm Venereol* 2012;92:484–9.
- [57] 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;46:460–74.
- [58] Sirvent AE, González C, Enríquez R, Fernández J, Millán I, Barber X, et al. Serum tryptase levels and markers of renal dysfunction in a population with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010;23:282–90.
- [59] Owens EP, Vesey DA, Kassianos AJ, Healy H, Hoy WE, Gobe GC. Biomarkers and the role of mast cells as facilitators of inflammation and fibrosis in chronic kidney disease. *Transl Androl Urol* 2019;8:S175–83.
- [60] Schussler E, Yang A, Lyons JJ, Milner JD, Wang J. Persistent tryptase elevation in a patient with Gaucher disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:697–9.

## **Tableaux et Figure**

### **Tableau 1.** Classification OMS des mastocytoses

*Adapté de Pardanani et al [39].*

### **Tableau 2.** Principales indications du dosage de la tryptase en pratique clinique.

### **Tableau 3.** Critères diagnostiques des mastocytoses systémiques

*Adapté de Pardanani et al [39]*

### **Tableau 4.** Classification des syndromes d'activations mastocytaires.

*Adapté de Valent et al [45]*

### **Tableau 5.** Manifestations cliniques évocatrices d'activation mastocytaire [2]

*L'association récurrente et inexpliquée de plusieurs de ces symptômes peut faire discuter un syndrome d'activation mastocytaire. Fréquence rapportée à partir d'un consensus d'expert [2]. NC : non connue.*

### **Tableau 6.** Principales pathologies pouvant mimer un syndrome d'activation mastocytaire (liste non exhaustive).

### **Tableau 7.** Hémopathies malignes clonales avec hypertryptasémie en dehors de la MS indolente

### **Figure 1.** Représentation des différents loci du gène de la tryptase et de ses isoformes.

*Le gène de la tryptase est situé sur le bras court du chromosome 16. Quatre loci codent pour différentes isoformes de la tryptase.*

### **Figure 2.** Principaux facteurs déclenchant une réaction anaphylactique au sein de diverses populations.

*Les facteurs déclenchant des réactions anaphylactiques diffèrent de façon importante chez les patients ayant une mastocytose systémique indolente ou un syndrome d'activation mastocytaire par rapport à la population générale. Adapté de [34].*

*MSI : mastocytose systémique indolente ; SAMA : syndrome d'activation mastocytaire.*

**Figure 3.** Algorithme pour l'enquête étiologique d'un patient ayant présenté une réaction anaphylactique.

*Un contrôle de la concentration de tryptase à l'état basal 4 à 6 semaines après l'épisode anaphylactique est nécessaire en cas de tryptase initiale  $> 11,4 \mu\text{g/L}$ . La persistance d'une tryptase élevée ( $> 20 \mu\text{g/L}$ ) justifie la recherche d'une pathologie clonale mastocytaire. Entre  $11,4$  et  $20 \mu\text{g/L}$ , l'exploration médullaire est discutée au cas par cas, sauf en cas de réaction au venin d'hyménoptère où l'exploration doit être systématique.*

*MSI : mastocytose systémique indolente ; N : concentration normale ; SAMA : syndrome d'activation mastocytaire.*

**Figure 4.** Algorithme décisionnel devant une suspicion de syndrome d'activation mastocytaire.

*Les manifestations cliniques évocatrices d'activation mastocytaires sont présentées dans le tableau 4.*

**Figures**

Figure 1

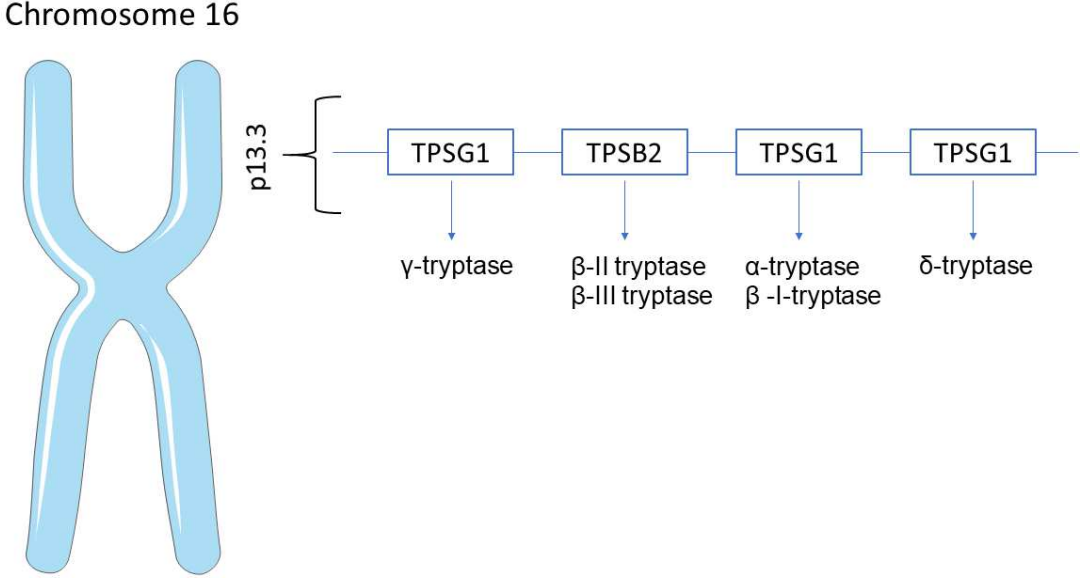



Figure 2.



Population générale	MSI avec atteinte cutanée	MSI sans atteinte cutanée	SAMA clonal
Alimentation (35%)	Idiopathique (50%)	Hyménoptères (55%)	Hyménoptères (50%)
Médicaments (30%)	Médicaments (30%)	Idiopathique (25%)	Médicaments (30%)
Idiopathique (20%)	Hyménoptères (20%)	Médicaments (10%)	Idiopathique (20%)
Exercice	Alimentation	Alimentation	Alimentation
Latex	Latex	Latex	Latex
Hyménoptères (0,3%)	Exercice	Exercice	Exercice

Figure 3.

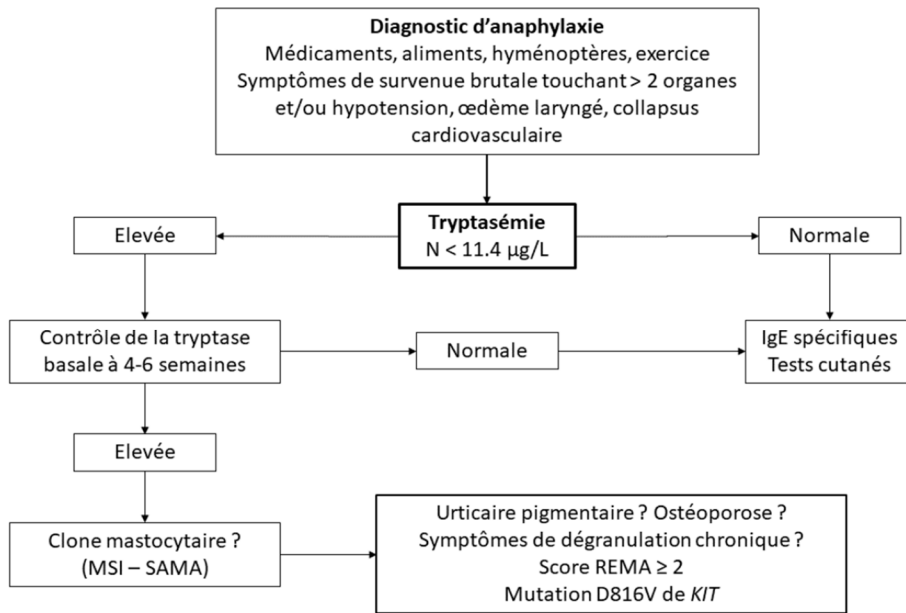




Figure 4.

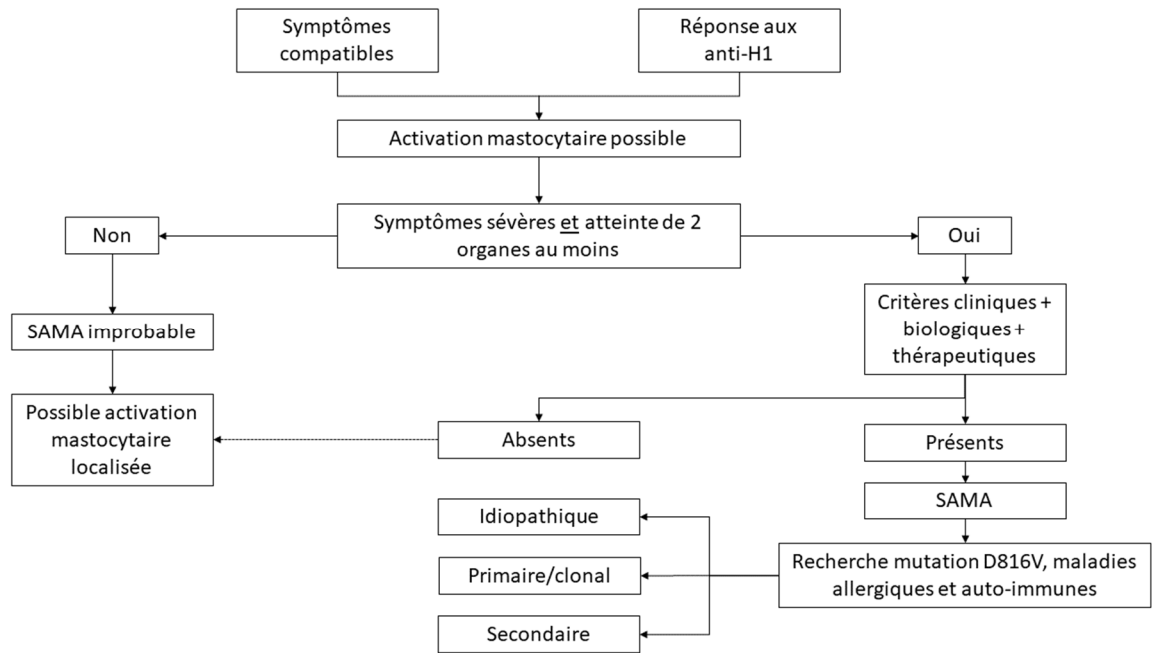


Tableau 1. Classification OMS des mastocytoses

---

<b>Mastocytoses cutanées</b>	
<b>Mastocytoses systémiques (MS)</b>	MS indolentes
	MS smoldering
	MS associées à une néoplasie hématologique
	MS agressives
	Leucémies à mastocytes
<b>Sarcomes mastocytaires</b>	

---

Adapté de Pardanani et al [39].

Tableau 2. Principales indications du dosage de la tryptase en pratique clinique.

---

<b>Exploration d'une réaction anaphylactique</b>	Anaphylaxie au venin d'hyménoptère Réaction anaphylactique sévère
<b>Symptômes histaminiques inexpliqués</b>	Urticaire pigmentaire Flush, diarrhée Hypotension orthostatique sévère récidivante Prurit <i>sine materia</i>
<b>Suspicion de mastocytose systémique</b>	Organomégalies Cytopénies inexpliquées Lésions ostéolytiques Troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, malabsorption)
<b>Suspicion de syndrome d'activation mastocytaire</b>	Cf. tableau 5.

---

Tableau 3. Critères diagnostiques des mastocytoses systémiques

---

<b>Critère majeur</b>	Infiltrat dense multifocal de mastocytes (> 15 agrégés) sur la biopsie ostéoméduillaire et/ou sur d'autres organes atteints
<b>Critères mineurs</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. &gt; 25% de cellules fusiformes ou &gt; 25% de mastocytes atypiques sur l'ensemble des mastocytes observés.</li><li>2. Mutation D816V (codon 816) de <i>KIT</i>.</li><li>3. Détection de mastocytes <i>KIT</i>+ exprimant CD2 et/ou CD25</li><li>4. Tryptase sérique contrôlée &gt; 20 µg/L en dehors de l'association à une autre hémopathie.</li></ol>

**Diagnostic retenu** en présence d'1 critère majeur + 1 mineur ou de 3 critères mineurs.

---

Adapté de Pardanani et al [39]

Tableau 4. Classification des syndromes d'activations mastocytaires.

---

**Primaire/clonale : mutation D816V de *KIT***

La majorité des patients ont une MS mais ils peuvent n'avoir que un ou deux critères mineurs

**Secondaire**

Pas de clonalité mastocytaire ; maladie allergique IgE médiée ou auto-immunité sous-jacente.

**Idiopathique**

Pas de clonalité mastocytaire, pas de maladie sous-jacente, pas d'allergène IgE-inductible mais critères de SAMA

---

Adapté de Valent et al [45]

Tableau 5. Manifestations cliniques évocatrices d'activation mastocytaire [2]

Type d'atteinte	Manifestations cliniques	Fréquence
Cutanéomuqueuse	Flush	95%
	Prurit	90%
	Urticaire	85%
	Angioœdème	75%
Voies ORL et respiratoires	Congestion et irritation nasale	90%
	Œdème laryngé	85%
	Bronchospasme	70%
Système digestif	Douleurs abdominales	90%
	Nausées, vomissements	NC
	Diarrhées	NC
Divers	Céphalées	95%
	Hypotension artérielle	90%
	Tachycardie	NC

L'association récurrente et inexplicée de plusieurs de ces symptômes peut faire discuter un syndrome d'activation mastocytaire. Fréquence rapportée à partir d'un consensus d'expert [2].

NC : non connue.

Tableau 6. Principales pathologies pouvant mimer un syndrome d'activation mastocytaire (liste non exhaustive).

---

<b>Pathologies cutanéomuqueuses</b>	Angioœdème héréditaire ou acquis Urticaire chronique
<b>Pathologies endocriniennes</b>	Hyperthyroïdie Phéochromocytome Cancer médullaire de la thyroïde Tumeurs carcinoïdes
<b>Pathologies digestives</b>	Tumeurs neuroendocrines Syndrome de l'intestin irritable
<b>Pathologies neurologiques et psychiatriques</b>	Epilepsie complexe Troubles somatoformes
<b>Divers</b>	Syndrome de fuite capillaire

---

Tableau 7. Hémopathies malignes clonales avec hypertryptasémie en dehors de la MS indolente

<b>Hémopathies myéloïdes</b>	<b>Catégorie de patient avec tryptase élevée</b>
Mastocytoses systémiques	Forme smoldering (souvent > 200 µg/L) MS agressive MS associée à une néoplasie hématologique Leucémie à mastocytes (souvent > 200 – 1000 µg/L)
Leucémie aiguë myéloïde	30-40% des cas (LAM 0 et 4)
Leucémie myéloïde chronique	30-40% des cas
Syndromes myélodysplasiques	20-30% des cas (tryptase 10-50 µg/L)
Syndrome hyperéosinophilique	Associé aux mutations FIP1L1/PDGFRA