

# Désordres mastocytaires et alpha-tryptasémie héréditaire



## Les Jeudis de Fleurus

Formation continuée en Biologie Clinique

Le jeudi 19 décembre 2024

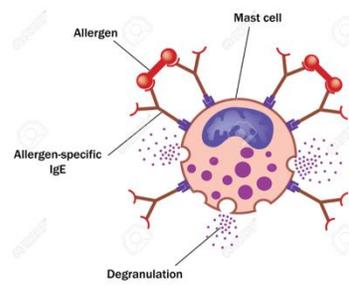
Dr EL ABD Kamal

Pédiatre pneumo-allergologue

CHC MontLégia - Liège



# Désordres mastocytaires et alpha-tryptasémie héréditaire

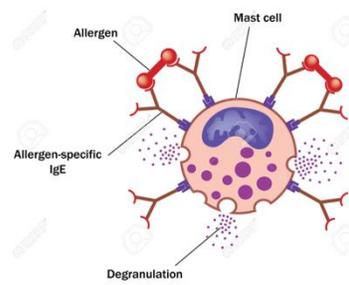


Le Mastocyte

Le SAMA et les désordres mastocytaires

L'Alpha Tryptasémie Héréditaire

# Désordres mastocytaires et alpha-tryptasémie héréditaire

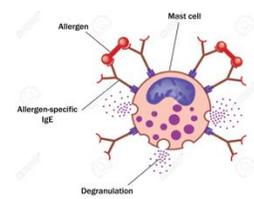


**Le Mastocyte**

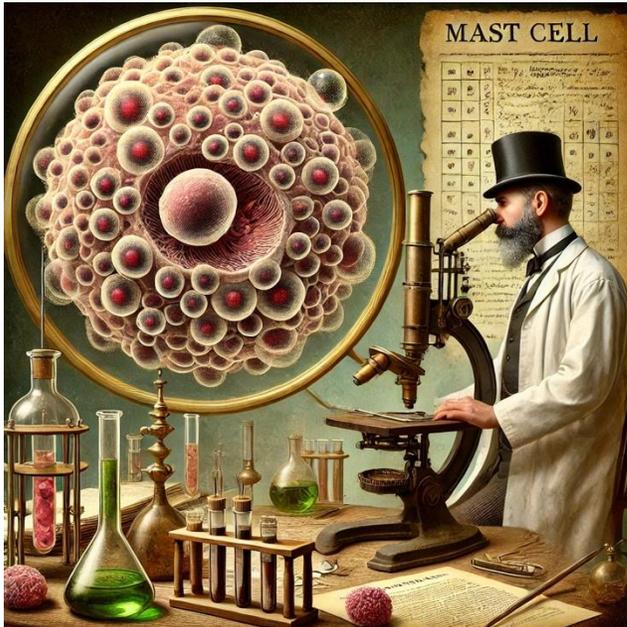
**Le SAMA et les désordres mastocytaires**

**L'Alpha Tryptasémie Héréditaire**

# Le mastocyte

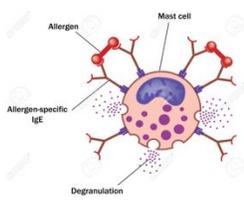


- Une cellule insaisissable résidant dans les tissus, cachée à la vue de tous pendant un siècle



- Décrit par Paul Ehrlich (1878) : unité de stockage « **mastzellen** » ( mast cell en Anglais ).
- Une cellule « inutile » sans fonction physiologique
- Accusé de méfait dans l'hypersensibilité immédiate
- Accusé de faciliter les infections et la tumorigenèse

# Le mastocyte



## ■ Mais :

- Conservée dans tous les groupes de vertébrés depuis plus de 500 millions d'années
- Ubiquitaire dans les tissus
- Sentinelle : capteur de l'environnement externe et interne
- Immunité : un Hub des réponses immunitaires innées et adaptatives
- Système nerveux : nociception, orientation comportementale
- Homéostasie : cardiovasculaire, thermorégulation, adipogenèse, désintoxication...

- et ce n'est pas fini....

---

**Do mast cells contribute to the continued survival of vertebrates?**

---

KLAS NORRBY

Department of Pathology, Institute of Biomedicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

Jia Tet al, I Invest Dermatol 2024; Plum Tet al, Nature 2023; Levi-Schaffer Fet al, J Allergy Clin Immunol 2022; Stassen M et al, J Allergy Clin Immunol 2019; Church MK, Handbook of Exp Pharmacology 2016; Dahdah A et al, J Clin Invest 2014



FS Currch, 1884

# Le mastocyte

- Origine médullaire → migration et maturation tissulaire

- 2 sous populations de mastocytes matures:

- **MMC ou mastocytes des tissus muqueux**

- Contiennent de la tryptase
- En contact avec milieu extérieur (poumon, intestin)
- Dans la muqueuse du système digestif et dans la lamina propria des voies respiratoires

- **CTMC ou mastocytes du tissu conjonctif**

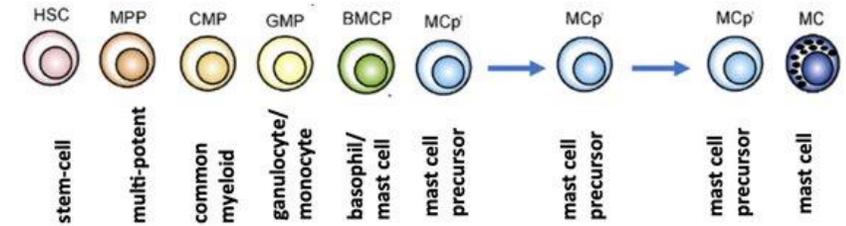
- Contiennent de la tryptase, chymase, carboxypeptidase
- Surtout sous muqueuse du système digestif, peau, péritoine, à proximité des vx sanguins et nerfs

- Impliquées également dans :

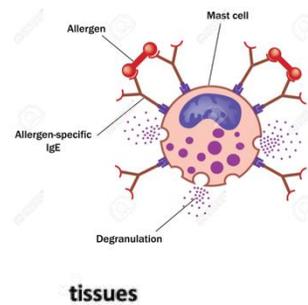
- La défense anti-infectieuse (helminthes)
- Les maladies auto-immunes
- La cicatrisation tissulaire

- Rôle central dans :

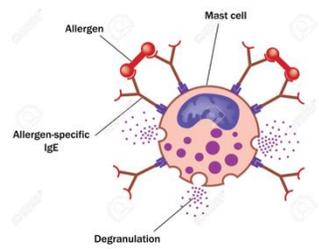
- Les mastocytoses
- L'allergie et l'inflammation de type 2



Wilcok Allergy 2018



# Le mastocyte



## IMMUNE RESPONSE

**Type 1 immune responses**

Anti-infectious defence

Effector cells: T helper 1 (TH1), T cytotoxic, Innate Lymphoid Cells 1 (ILC1)

Transcription factor : T-bet = regulation of IFNY production

Proinflammatory activation of macrophages (M1)

**T2i**  
(ILC2 and TH2)  
=  
**ATOPIC/ALLERGIC INFLAMMATION AND SOME AUTOIMMUNE DISEASES**

**Type 3 immune responses**

Antifungal defence ++, some bacteria and viruses  
Auto-immune diseases

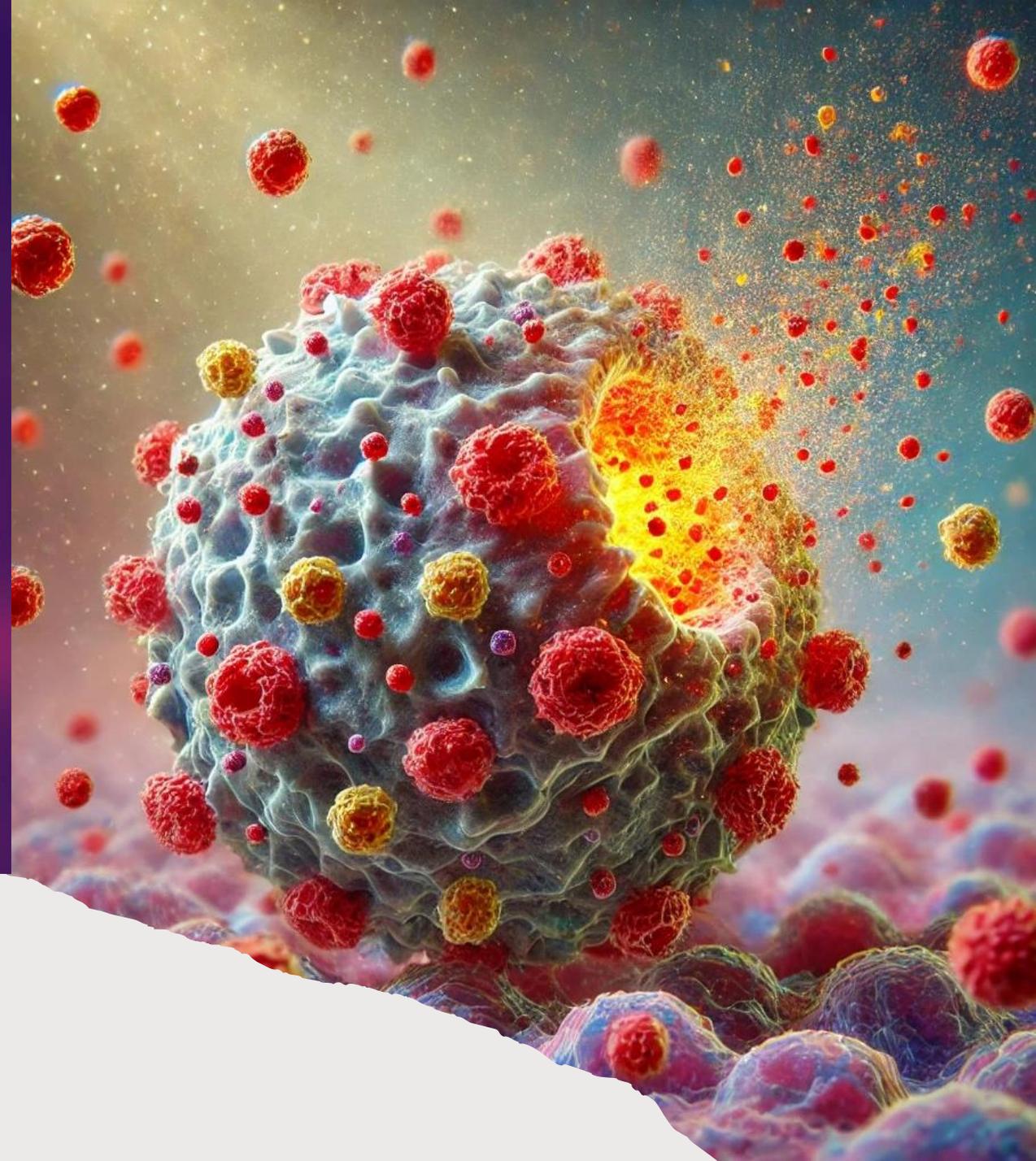
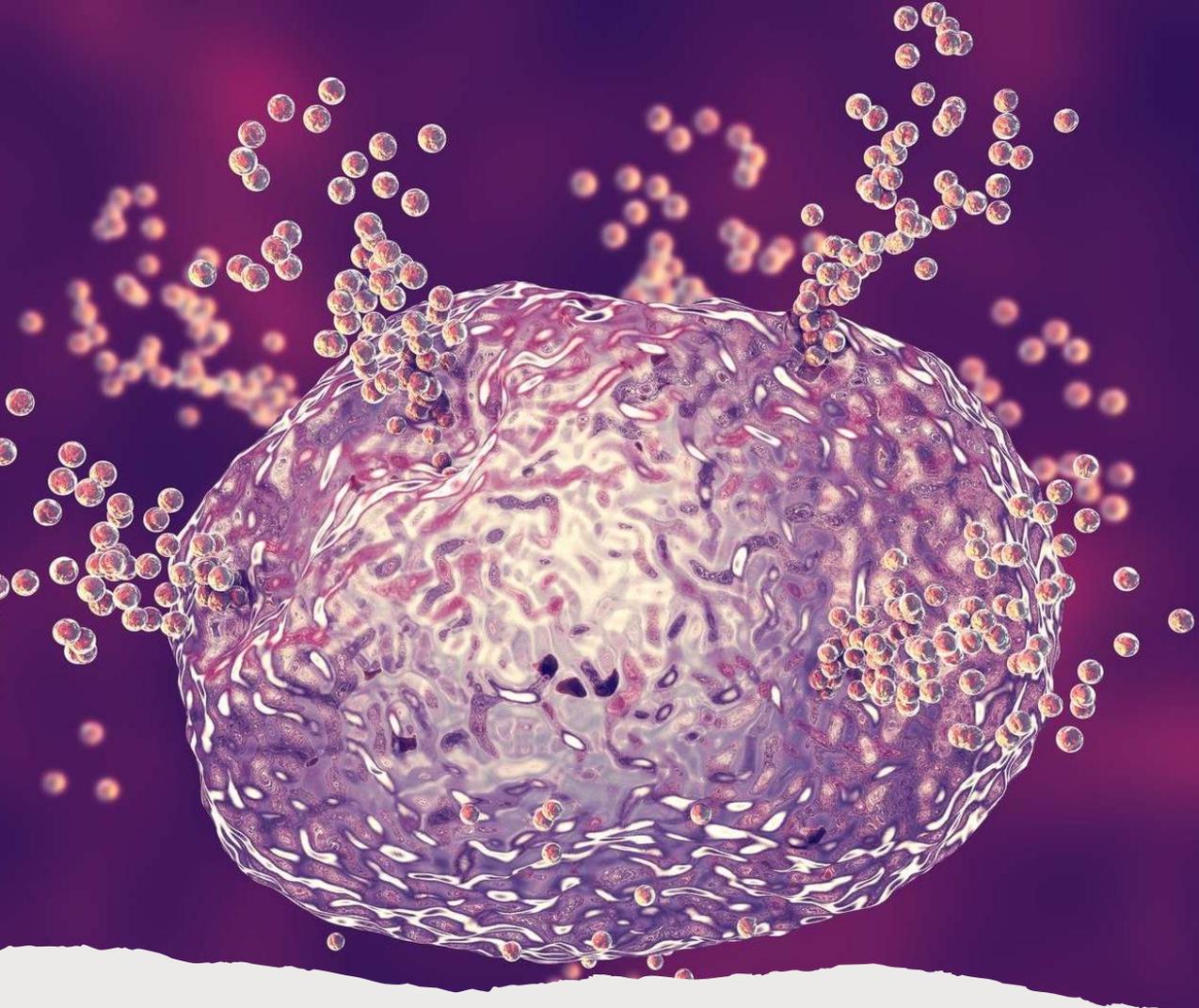
Effector cells: T helper 17 (TH17), T cytotoxic, Innate Lymphoid Cells 3 (ILC3)

Transcription factor: RORYt = regulation of IL-17A, IL-17F and IL-22 production

Proinflammatory activation of neutrophils

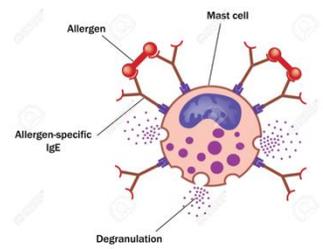
## TYPE 2 INFLAMMATORY PATHWAY

	Dermatologic	Respiratory	Digestive	Other allergic diseases			
Representative type 2 inflammatory diseases	AD Prurigo nodularis Chronic spontaneous urticaria Bullous pemphigoid	Allergic rhinitis Asthma CRSwNP	Eosinophilic esophagitis	Food allergy			
Key cytokines and alarmins	IL-4	IL-5	IL-13	IL-31	IL-25 <sup>1</sup>	TSLP	IL-33



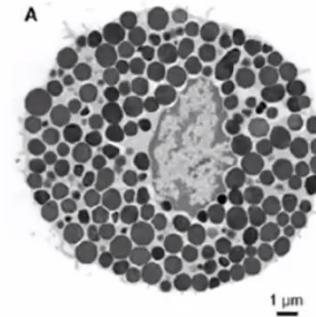
Dégranulation mastocytaire

## Aspect du mastocyte au microscope électronique

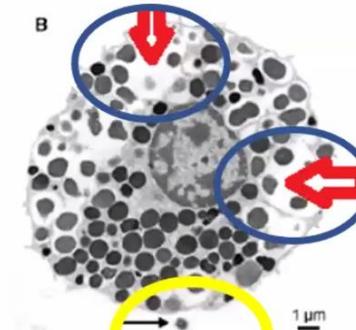


### RESTING MAST CELL

TRANSMISSION  
ELECTRON MICROSCOPY

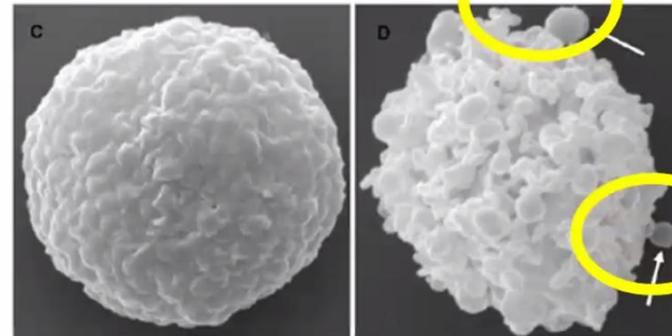


### DEGRANULATED MAST CELL



Red arrows indicate regions where multiple granules have fused. Black arrow points to an exocytosed granule remnant.

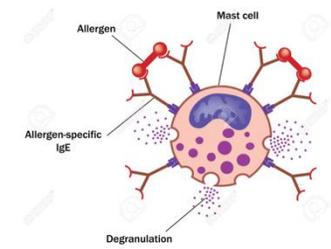
SCANNING  
ELECTRON MICROSCOPY



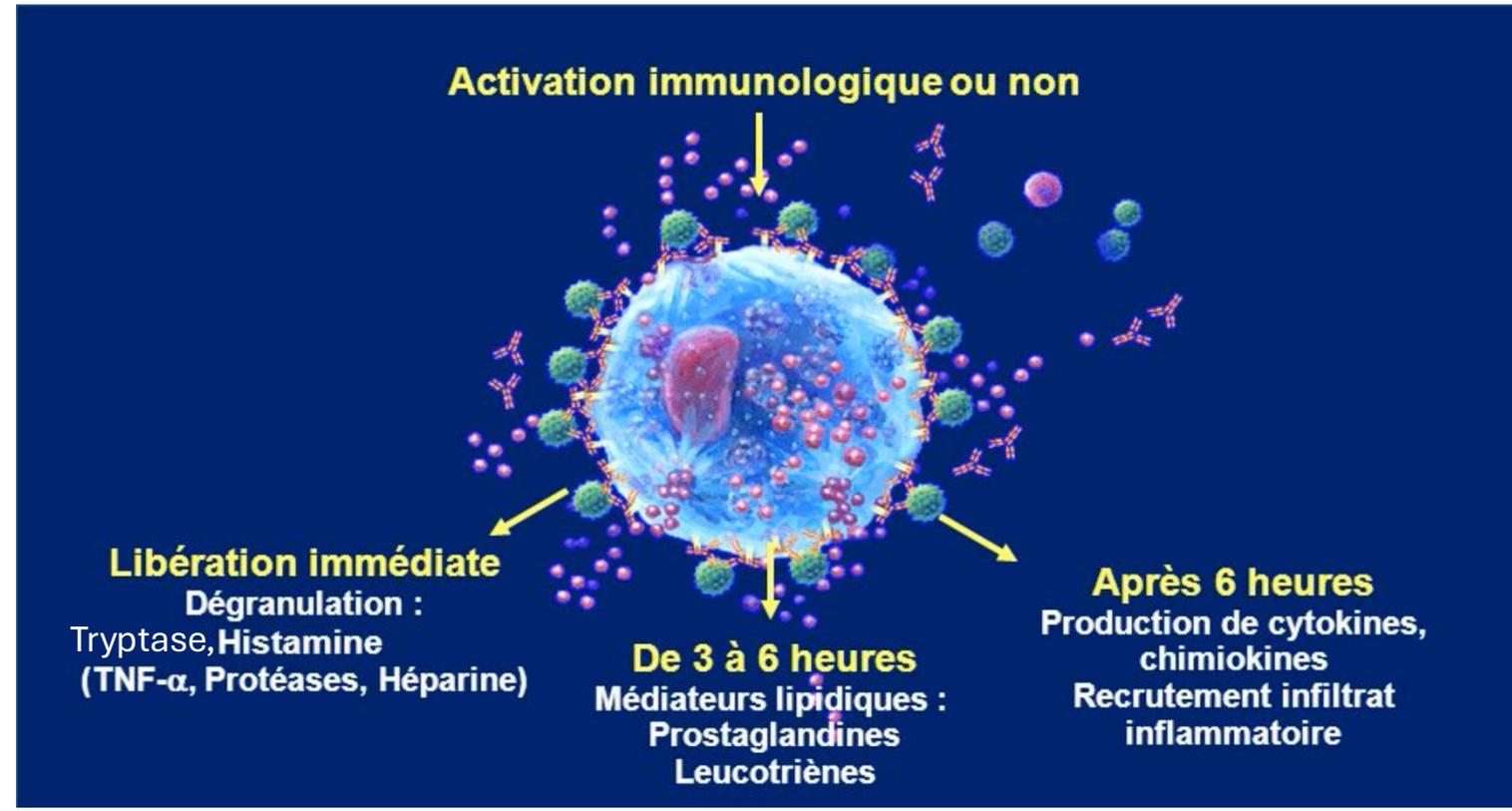
Arrows in panel D point to exocytosed granule remnants.

# Dégranulation mastocytaire

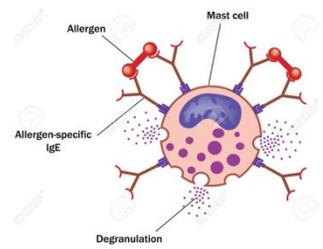
- **Petits granules** : Au contact épithélium, interface extérieur, réponse rapide et transitoire
- **Gros granules** : Sécrétoire spécialisé médiateurs exocrine, réponse plus lente mais prolongé



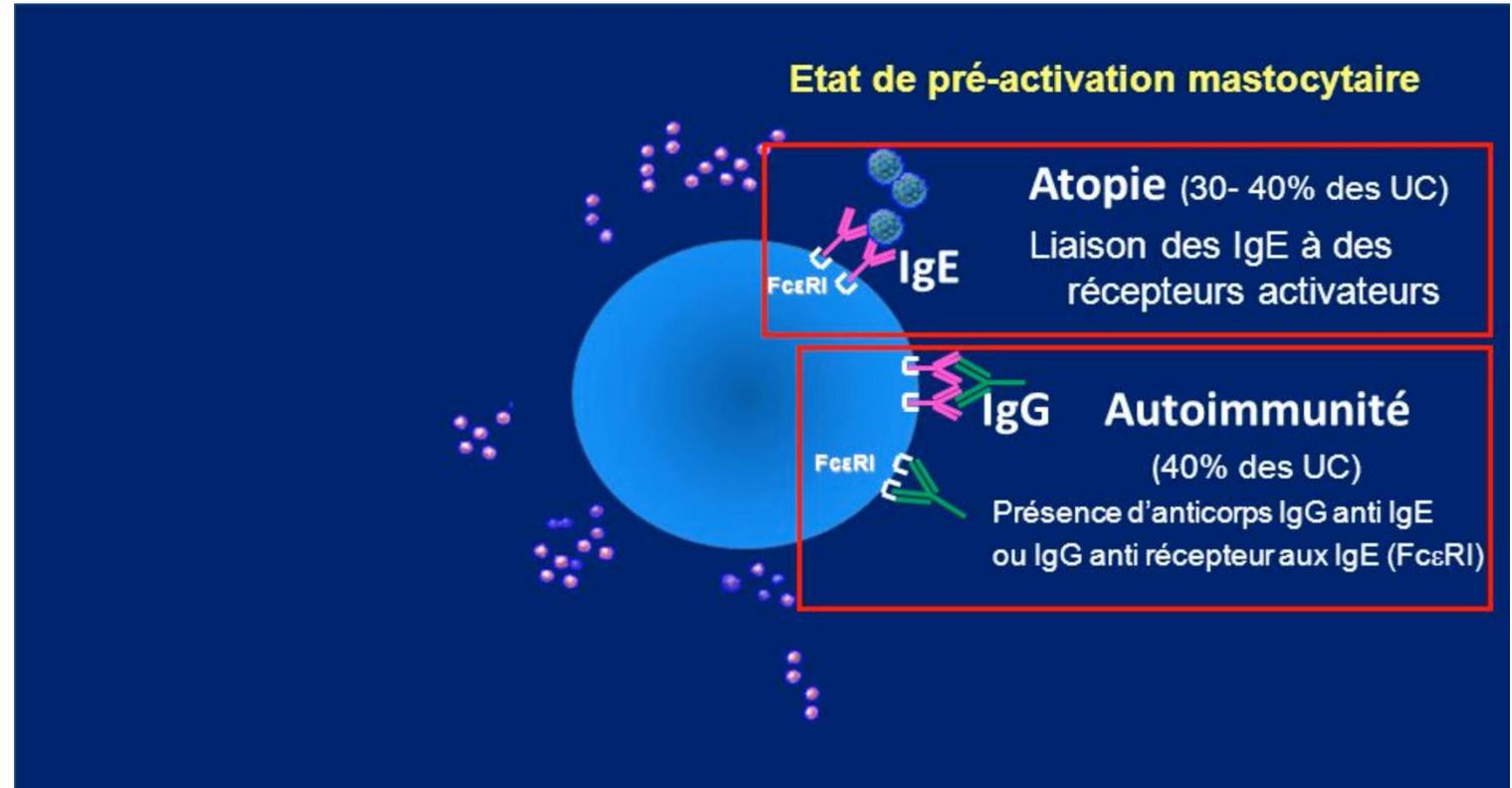
# Dégranulation mastocytaire



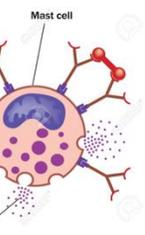
# Activation immunologique



Dégranulation mastocytaire

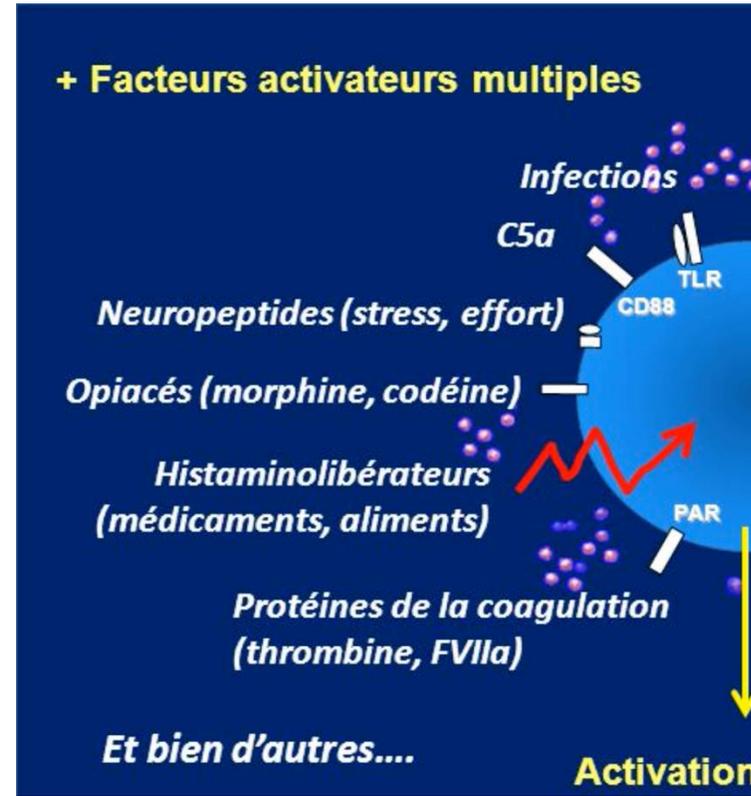


\*UC : urticaire chronique



## Facteurs de dégranulation mastocytaire

# Dégranulation mastocytaire



### Psychologiques

stress  
émotions

### Pharmacologiques médicaments histamino-libérateurs

salicylés  
AINS  
morphiniques  
gélatines  
néomycine  
polymyxine  
vancomycine  
réserpine  
hydralazine  
autres

### Traumatiques

interventions chirurgicales  
coups  
changements de température (bains, efforts...)  
piqûres d'hyménoptères, morsures de serpent

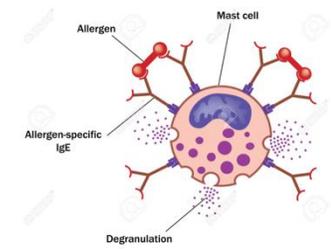
### Aliments

- histamino-libérateurs  
alcools  
crustacés  
tomates  
épices  
blanc d'oeuf  
fraises, bananes, ananas, fruits exotiques  
cacahuètes, noix, noisettes  
chocolat  
autres  
  
- riches en histamine  
vin  
choucroute  
fromages fermentés  
charcuterie  
conserves (poisson et petits pois +++)  
crustacés...

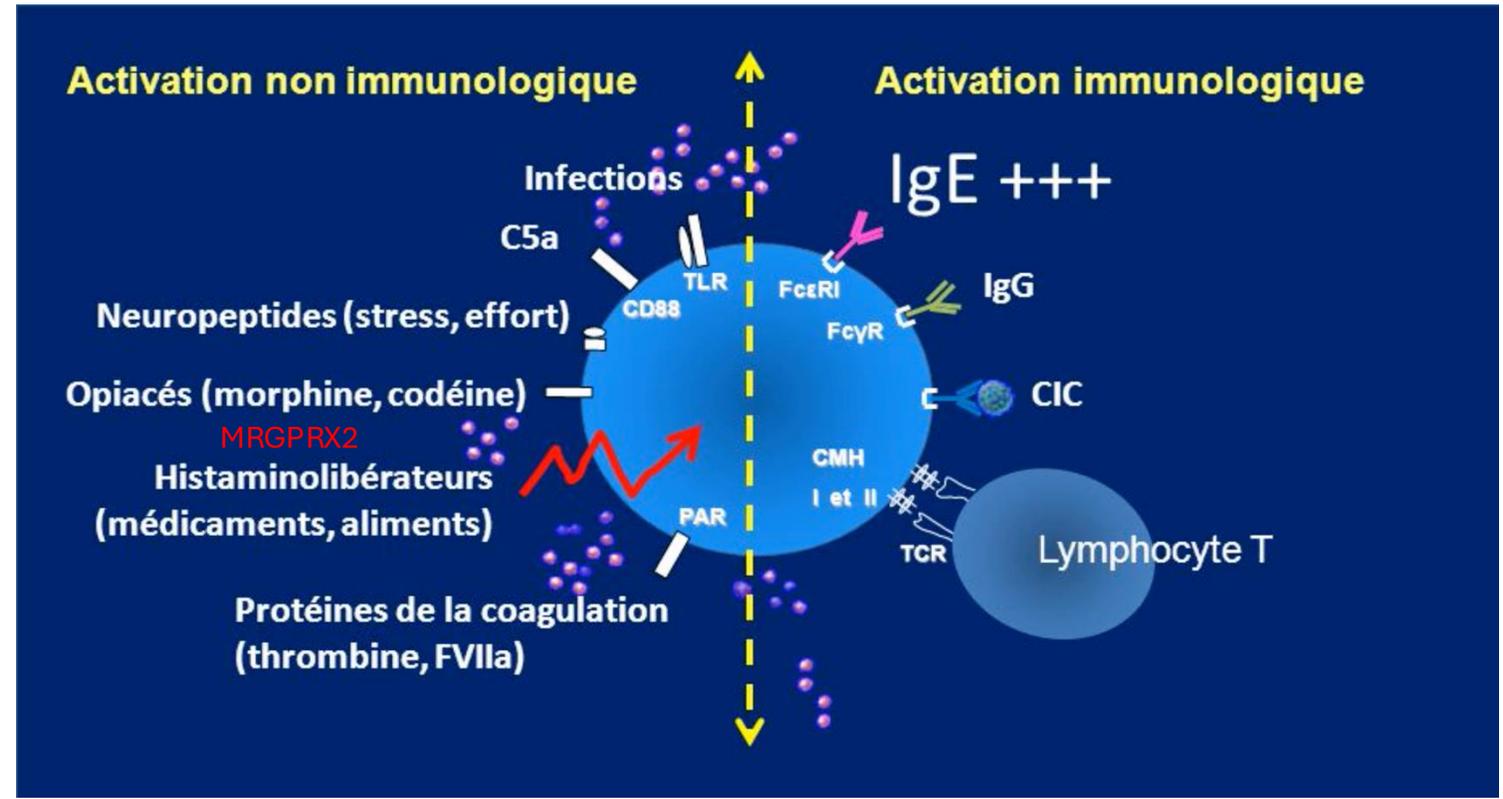
d'après le CEREMAST:

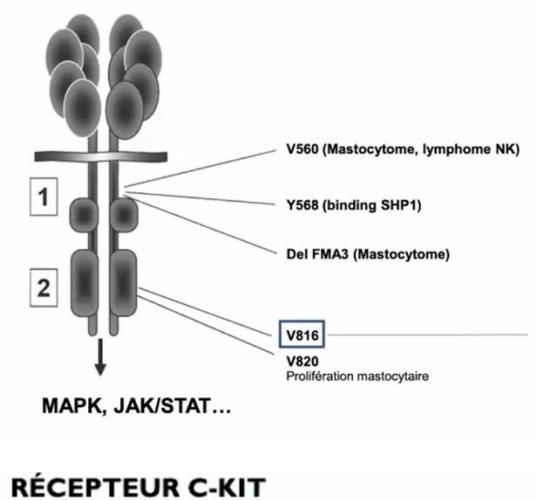
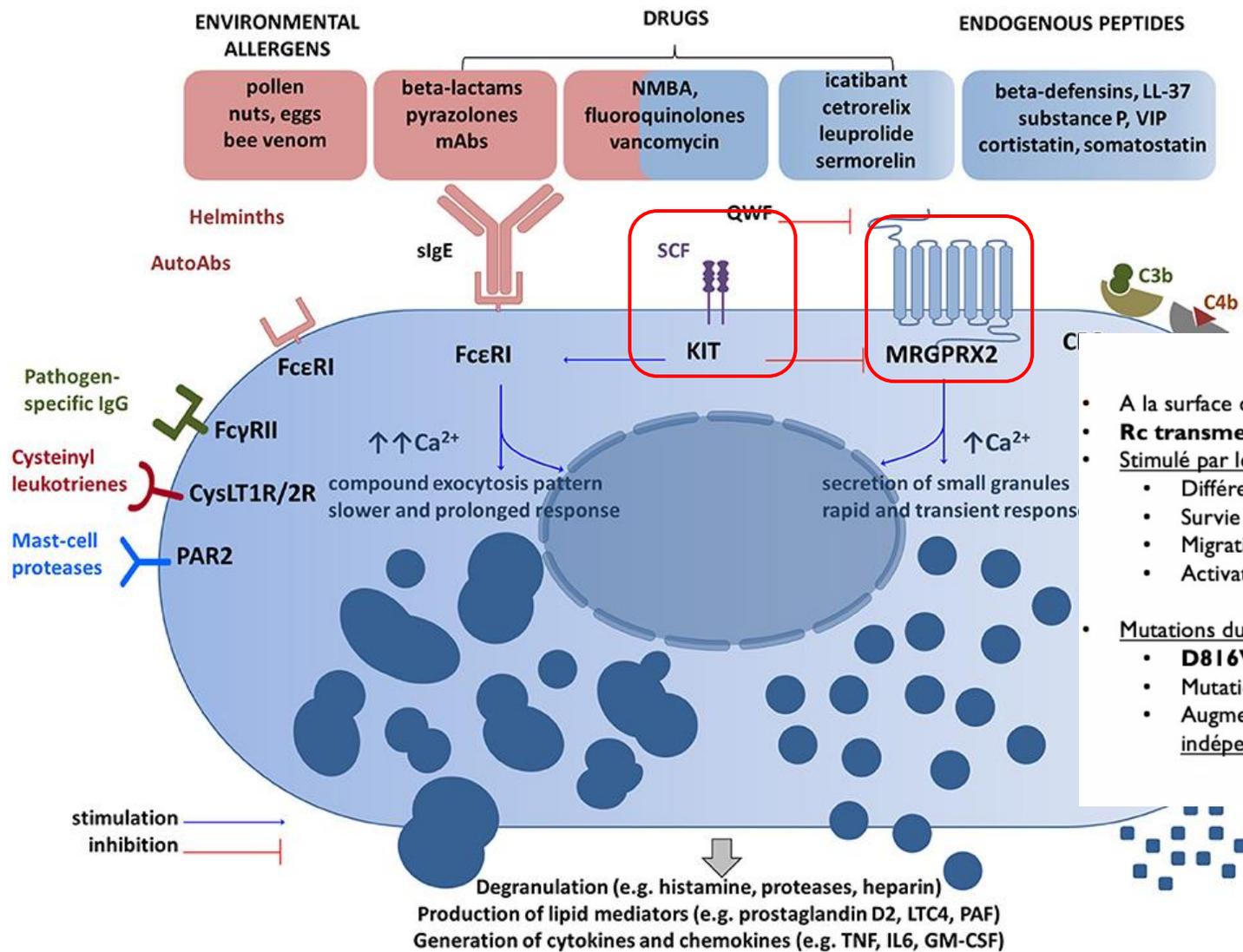
[https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Mastocytoses\\_FR.fr\\_EMG\\_ORPHA98292.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Mastocytoses_FR.fr_EMG_ORPHA98292.pdf),

vérifié le 9/3/2024



# Dégranulation mastocytaire

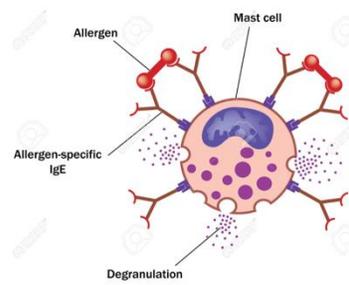




- A la surface du mastocyte
- **Rc transmembranaire doué d'activité intrinsèque TK activatrice**
- Stimulé par le SCF = ligand du ckit:
  - Différenciation
  - Survie
  - Migration
  - Activation
- Mutations du c Kit retrouvées dans 90% des mastocytoses :
  - **D816V+++** > autres mutations
  - Mutations **GAIN DE FONCTION**
  - Augmentation de l'activité du compartiment mastocytaire indépendamment de SCF

Porebski G et al. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. Front Immunol. 2018 Dec

# Désordres mastocytaires et alpha-tryptasémie héréditaire



**Le Mastocyte**

**Le SAMA et les désordres mastocytaires**

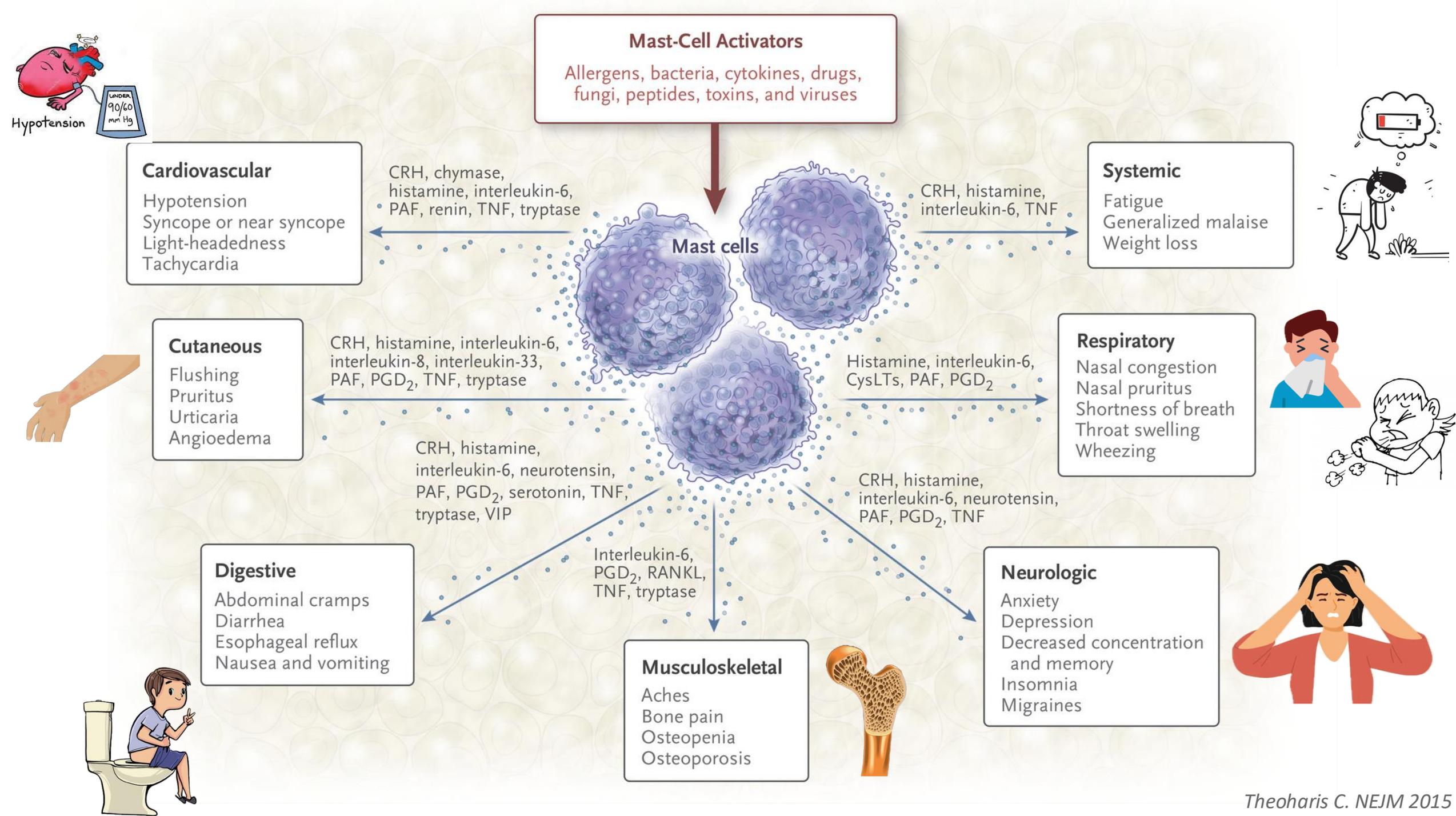
**L'Alpha Tryptasémie Héréditaire**

# Les pathologies mastocytaires

## Qu'est-ce qu'un désordre mastocytaire ?

### Désordres mastocytaires

- Symptômes cliniques secondaires à l'action des médiateurs libérés par les mastocytes activés, origine clonale ou non clonale :
  - Symptômes cliniques **d'activation mastocytaire**, sévères, systémiques, impliquant AU MOINS 2 organes, récurrents
  - Souvent associés à des épisodes **d'anaphylaxie** répétés
- Mise en évidence de l'implication des mastocytes :
  - Elévation des **médiateurs mastocytaires** : **tryptase**, histamine, Prostaglandines urinaires
  - **Réponse aux thérapeutiques** ciblant :
    - Activation mastocytaire
    - Production des médiateurs
    - Effet des médiateurs



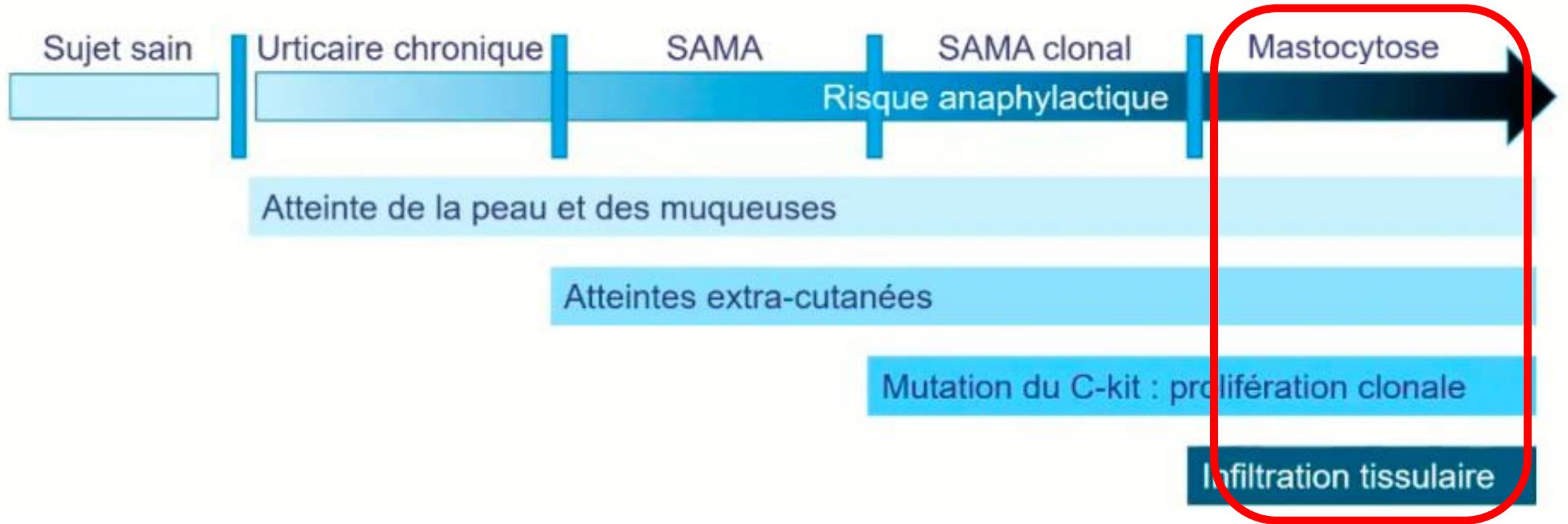
# Les pathologies mastocytaires

Urticaire chronique

SAMA

Mastocytose

# Les pathologies mastocytaires



# Mastocytose

- **Mastocytose cutanée :**

- Limitée à la peau (pas d'atteinte systémique )
- Enfants, résolution spontanée,



- **Mastocytose systémique (MS) :**

- infiltration mastocytaire de plusieurs organes extracutanés, avec ou sans atteinte cutanée

Diagnostic de MS nécessite 1 critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs

## Major

Multifocal, dense infiltrates of mast cells ( $\geq 15$  mast cells in aggregates) detected in sections of bone marrow and/or other extracutaneous organ(s)

## Minor

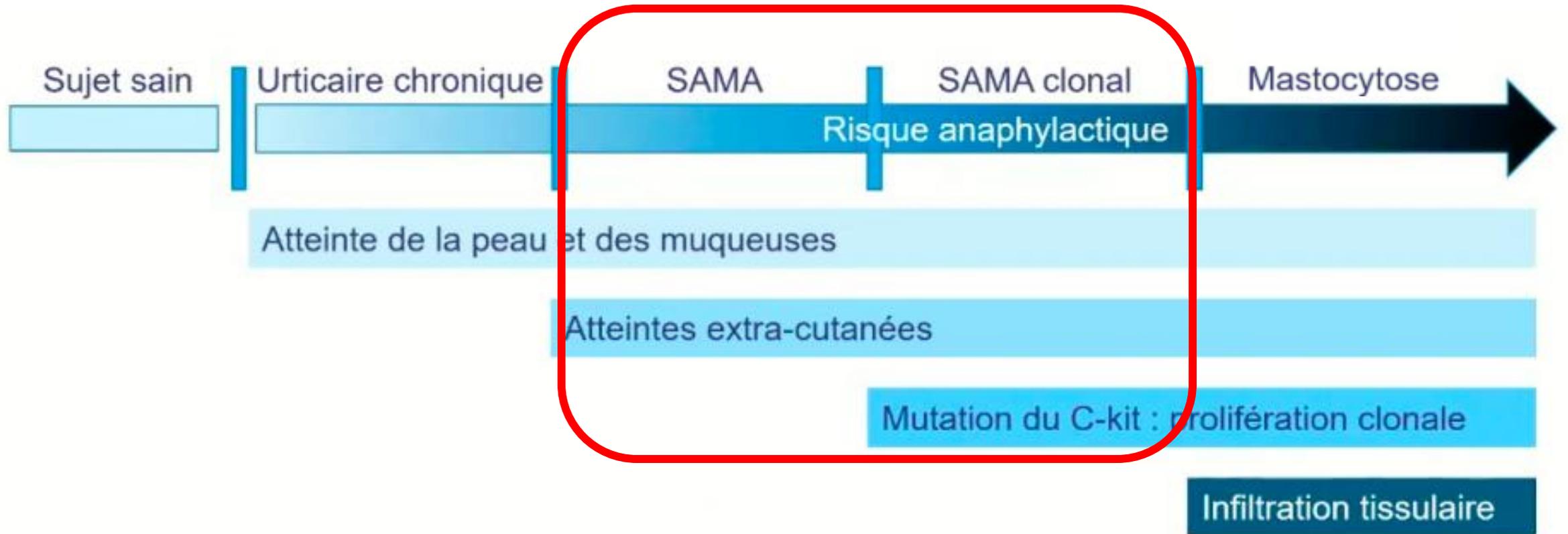
In biopsy sections of bone marrow or other extracutaneous organs,  $>25\%$  of the mast cells in the infiltrate are spindle shaped or have atypical morphology, or  $>25\%$  of all mast cells in bone marrow aspirate smears are immature or atypical.

Detection of an activating point mutation at codon 816 of KIT in bone marrow, blood, or another extracutaneous organ.

Mast cells in the bone marrow, blood, or another extracutaneous organ express CD25, with or without CD2, in addition to normal mast cell markers.

Serum total tryptase persistently  $>20$  ng/mL, unless there is an associated myeloid neoplasm.

# Les pathologies mastocytaires

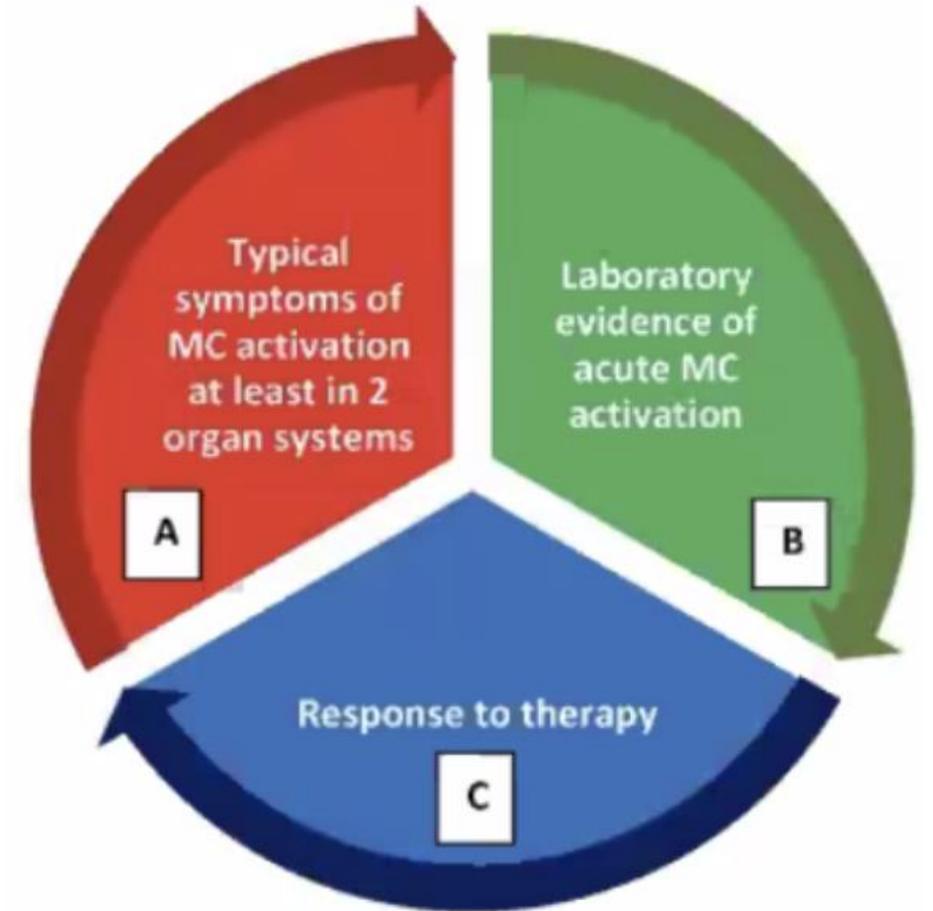


# Le Syndrome d'Activation Mastocytaire (SAMA)

## Mast Cell Activation Syndrome ( MACS )

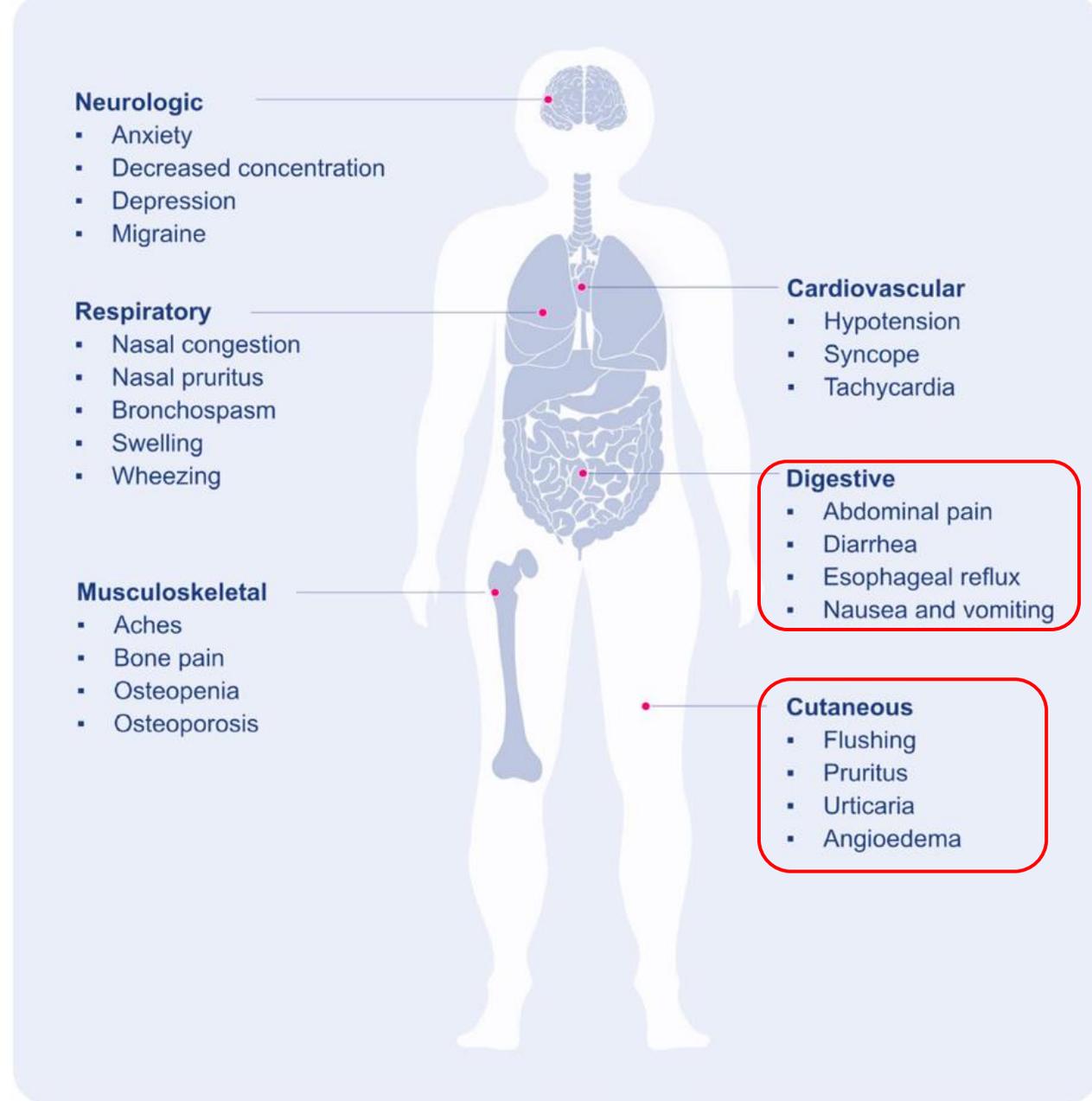
### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

- A. Symptômes liés à la **dégranulation mastocytaire** « récurrents »
- B. ↑ **Tryptase**, marqueurs biologiques de l'activation mastocytaire
- C. Symptômes répondants aux traitements



# A. Critère clinique

- Signes de dégranulation mastocytaire
  - typiques
  - récurrents
  - sévères
- Minimum 2 systèmes !
  - Cutané (100%)
  - Gastro-intestinal (93%)
  - ORL
  - Respiratoire
  - Cardio-vasculaire
  - Neurologique
  - .....



## B. Critère biologique

- Majoration de médiateurs dérivés des mastocytes lors de la réaction symptomatique
- Test standard: élévation tryptase sérique :  
=> tryptase sérique basale + 20% + 2 ng/ml

# C. Critère thérapeutique

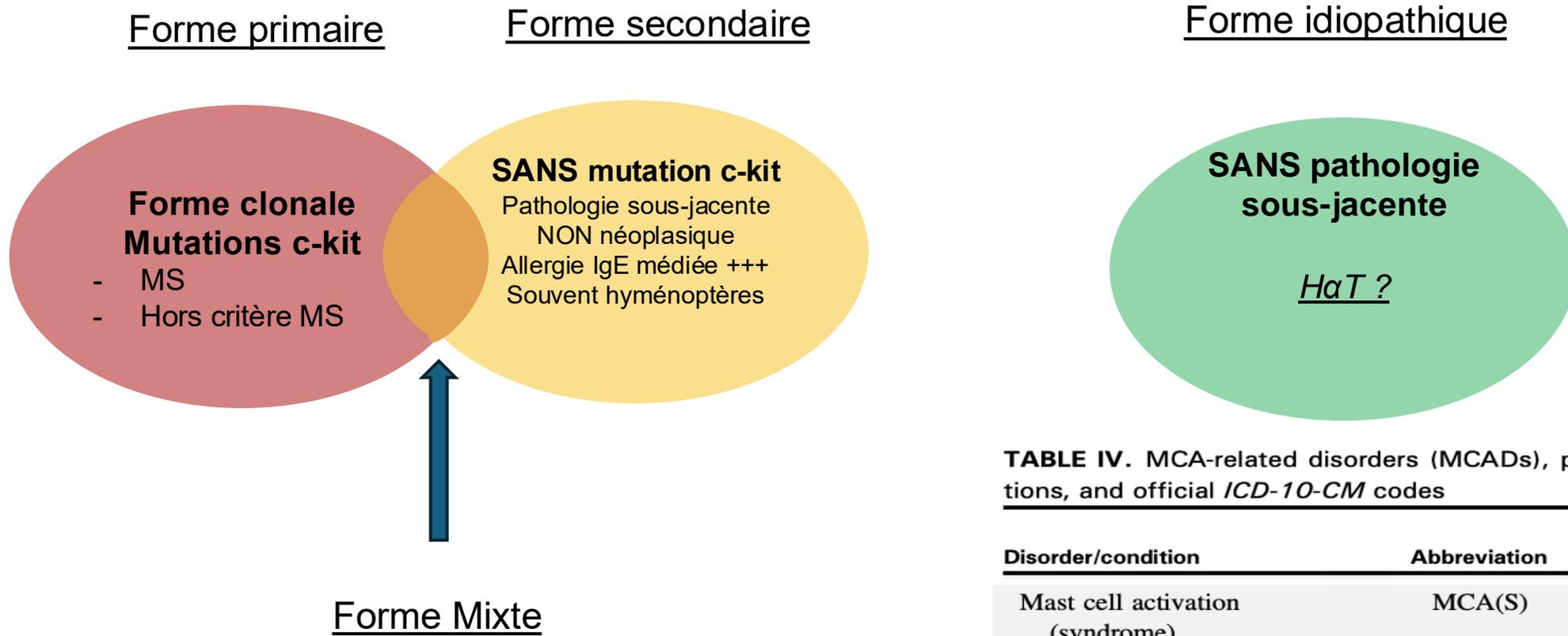
## GRANDS PRINCIPES

Traitement symptomatique « personnalisé » ciblant:

1. activation mastocytaire
2. production des médiateurs mastocytaires
3. effet des médiateurs mastocytaires

ANAPHYLAXIE	SYMPTÔMES CUTANÉS ET DIGESTIFS	AUTRES
<p><u>Traitement anaphylaxie « classique » :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Trousse d'urgence</li><li>- Adrénaline IM</li><li>- Eviction de l'allergène</li><li>- ITS si indiquée (hyménoptère +++)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anti H1/H2 idem mastocytose indolente</li><li>- Acide cromoglicique<ul style="list-style-type: none"><li>- symptômes digestifs sévères</li><li>- Stabilisation de la Mb mastocytaire par inhibition de l'entrée de Ca++ indispensable à la dégranulation mastocytaire</li></ul></li><li>- Ketotifene<ul style="list-style-type: none"><li>- Antagoniste des Rc H1</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aspirine<ul style="list-style-type: none"><li>- Flush +++</li><li>- Effet anti prostaglandines</li></ul></li><li>- Anti leucotriènes</li><li>- +/- corticoïdes</li></ul>

# SAMA – MCAS : Classification



**TABLE IV.** MCA-related disorders (MCADs), predisposing conditions, and official *ICD-10-CM* codes

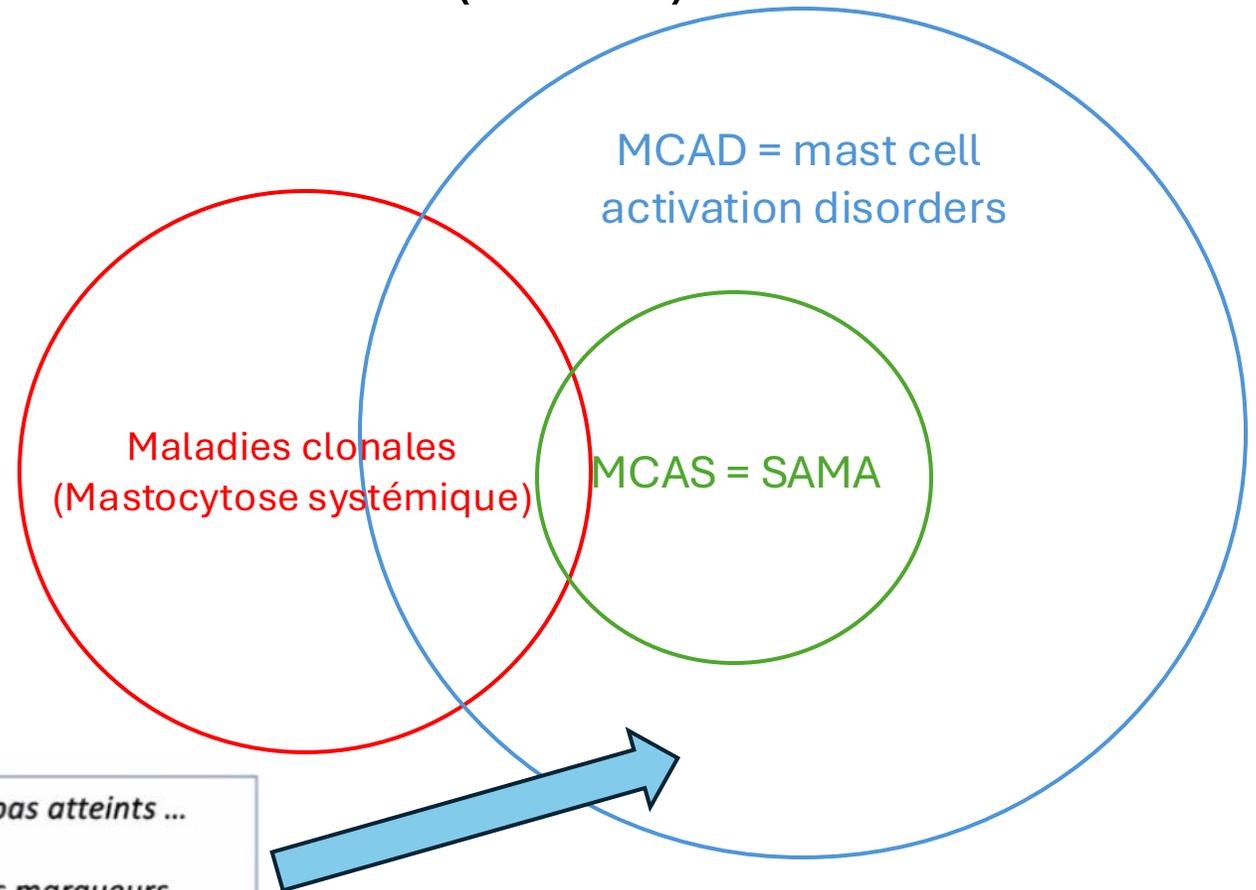
Disorder/condition	Abbreviation	<i>ICD-10-CM</i> code
Mast cell activation (syndrome)	MCA(S)	D89.40
Monoclonal MCAS	MCAS-m	D89.41
Idiopathic MCAS	MCAS-i	D89.42
Secondary/reactive MCAS	MCAS-s/r	D89.43

# Les désordres mastocytaires

## Mast cell activation disorders (MCAD)

### Facteurs prédisposants aux maladies mastocytaires :

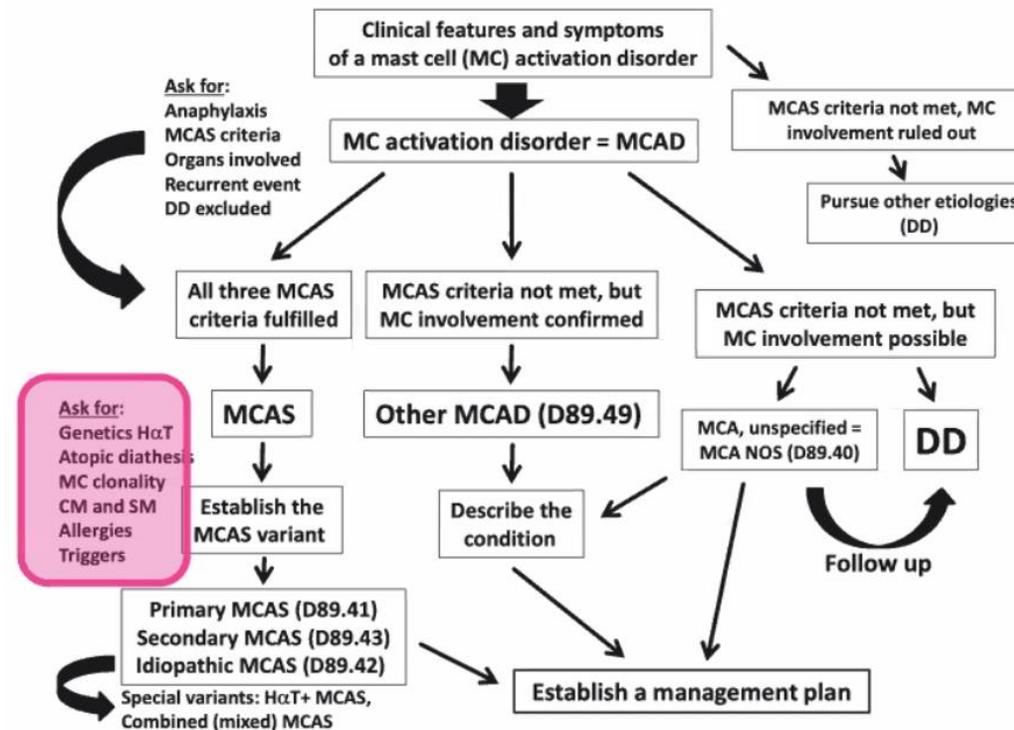
- Allergie IgE médiée
- HS non IgE médiées
- Maladies atopiques
- Hyper alpha tryptasémie héréditaire
- Maladies inflammatoires chroniques (impliquant les mastocytes)
- Maladies infectieuses (impliquant les mastocytes)
- MAI (impliquant les mastocytes)



*Quand les critères pour le SAMA = MCAS ne sont pas atteints ...*  
Exemples :  
*urticaire chronique avec élévation insuffisante des marqueurs*  
*Troubles neuro psychiatriques isolés*

# Diagnostic multidisciplinaire !

- Anamnèse et examen clinique
- Tryptase basale et réactionnelle
- Biologie: NFS, enz hépatiques, FR et iono, IgE totales, sérologie cœliaque, bilan thyroïdien, (recherche mutation C-KIT et/ou HαT)
- Avis spécialisés pour DD :
  - Allergologie
  - Gastro-entérologie
  - Dermatologie
  - Hémato
  - Neuro
  - ...



**Table 1. Conditions That Can Mimic Mast-Cell Disorders.**

## Cardiac conditions

Coronary hypersensitivity (the Kounis syndrome)\*  
Postural orthostatic tachycardia syndrome

## Endocrine conditions

Fibromyalgia  
Parathyroid tumor  
Pheochromocytoma  
Carcinoid syndrome

## Digestive conditions

Adverse reaction to food\*  
Eosinophilic esophagitis\*  
Eosinophilic gastroenteritis\*  
Gastroesophageal reflux disease  
Gluten enteropathy  
Irritable bowel syndrome  
Vasoactive intestinal peptide-secreting tumor

## Immunologic conditions

Autoinflammatory disorders such as deficiency of interleukin-1-receptor antagonist\*  
Familial hyper-IgE syndrome  
Vasculitis\*

## Neurologic and psychiatric conditions

Anxiety  
Chronic fatigue syndrome  
Depression  
Headaches  
Mixed organic brain syndrome  
Somatization disorder  
Autonomic dysfunction  
Multiple sclerosis

## Skin conditions

Angioedema\*  
Atopic dermatitis\*  
Chronic urticaria\*  
Scleroderma\*

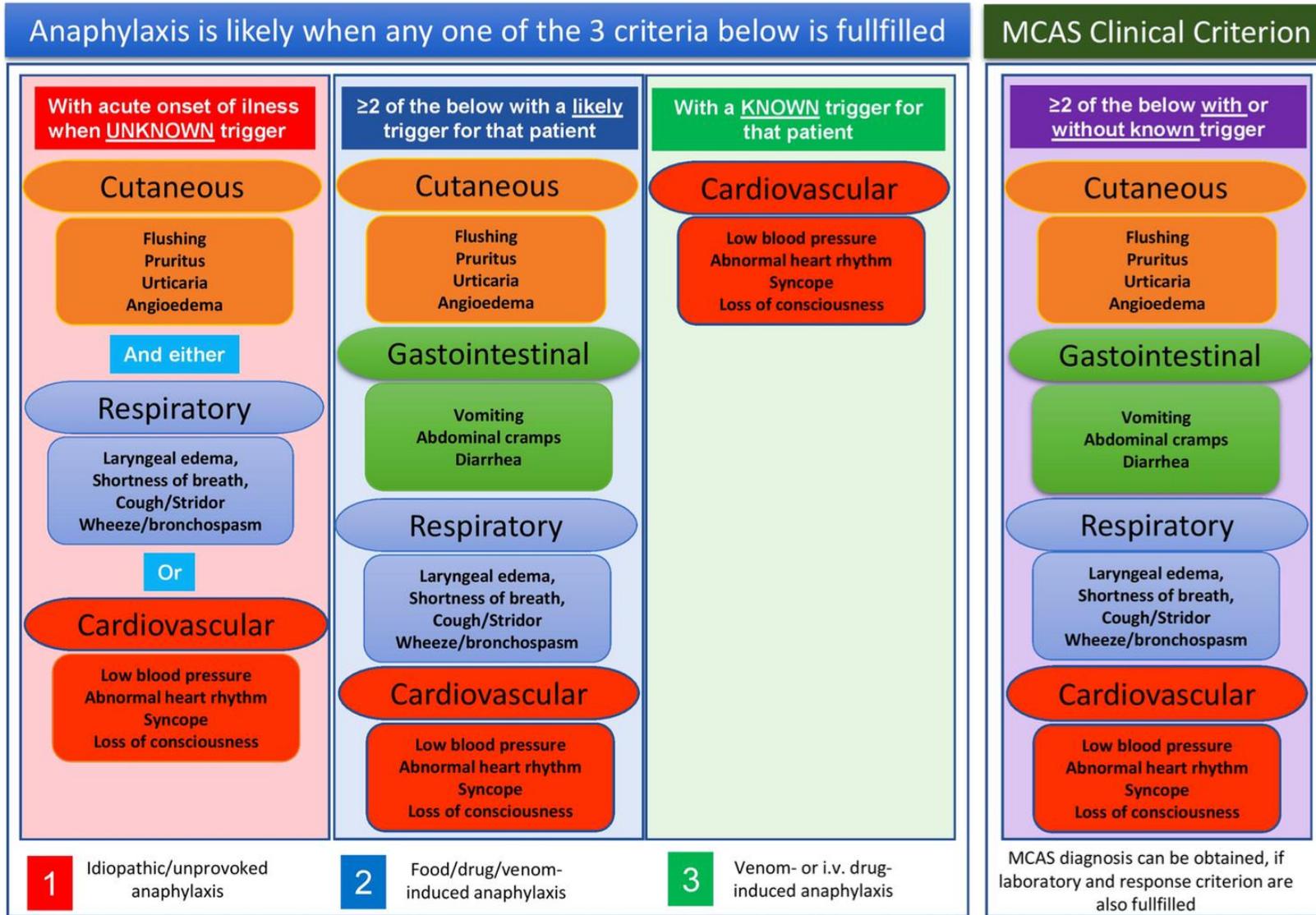
Syndrôme d'Ehlers-Danlos

# SAMA et allergies

Principaux facteurs déclenchants une réaction anaphylactique au sein de diverses populations.

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

# Anaphylaxie Vs SAMA



# Articles annuels « SAMA » référencés sur PubMed



mast cell activation syndrome

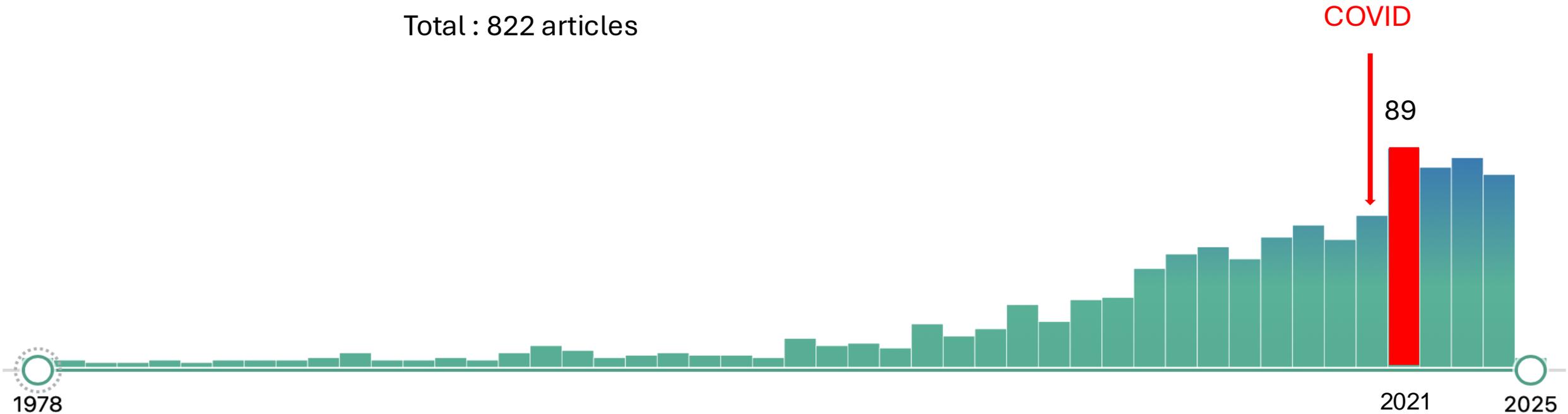


Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Total : 822 articles





Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)



Perspective

## Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome

Lawrence B. Afrin<sup>a,\*</sup>, Leonard B. Weinstock<sup>b</sup>, Gerhard J. Molderings<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Mast Cell Studies, AIM Center for Personalized Medicine, Purchase, New York, USA

<sup>b</sup>Department of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri, USA

<sup>c</sup>Institute of Human Genetics, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany



**JBC RESEARCH ARTICLE**

**EDITORS' PICK**



## Famotidine inhibits toll-like receptor 3-mediated inflammatory signaling in SARS-CoV-2 infection

Received for publication, March 8, 2021, and in revised form, June 9, 2021. Published, Papers in Press, June 30, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100925>

Rukmini Mukherjee<sup>1,2,3</sup>, Anshu Bhattacharya<sup>1,2</sup>, Denisa Bojkova<sup>4</sup>, Ahmad Reza Mehdipour<sup>5</sup>, Donghyuk Shin<sup>1,2,6</sup>, Khadija Shahed Khan<sup>7</sup>, Hayley Hei-Yin Cheung<sup>8</sup>, Kam-Bo Wong<sup>8</sup>, Wai-Lung Ng<sup>7</sup>, Jindrich Cinatl<sup>4</sup>, Paul P. Geurink<sup>9</sup>, Gerbrand J. van der Heden van Noort<sup>9</sup>, Krishnaraj Rajalingam<sup>10</sup>, Sandra Ciesek<sup>4,11,12</sup>, Gerhard Hummer<sup>5,13</sup> , and Ivan Dikic<sup>1,2,3,12,\*</sup> 

Review Article

## Immunological dysfunction and mast cell activation syndrome in long COVID

Stevent Sumantri<sup>1,\*</sup>  and Iris Rengganis<sup>2</sup> 

WILEY

ALLERGY

This Article

For Authors

Learn More

Submit

*Allergy*. 2022 Apr; 77(4): 1288–1291.

Published online 2021 Dec 3. doi: [10.1111/all.15188](https://doi.org/10.1111/all.15188)

PMCID: PMC9299596

PMID: [34820848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34820848/)

## Mast cell activation is associated with post-acute COVID-19 syndrome

Joshua B. Wechsler,<sup>1</sup> Melina Butuci,<sup>2</sup> Alan Wong,<sup>2</sup> Amol P. Kamboj,<sup>2</sup> and Bradford A. Youngblood<sup>1,2</sup> 

[▶ Author information](#) [▶ Article notes](#) [▶ Copyright and License information](#) [▶ PMC Disclaimer](#)

[Review](#) [▶ Curr Pharm Des.](#) 2022;28(40):3261–3268.

doi: [10.2174/1381612829666221027114123](https://doi.org/10.2174/1381612829666221027114123).

## Mast Cell's Role in Cytokine Release Syndrome and Related Manifestations of COVID-19 Disease

Öner Özdemir<sup>1</sup>, Azize Yasemin Göksu Erol<sup>2</sup>, Ümmügülüm Dikici<sup>1</sup>

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 36305137 DOI: [10.2174/1381612829666221027114123](https://doi.org/10.2174/1381612829666221027114123)

[Editorial](#) [▶ J Biol Regul Homeost Agents.](#) 2020;34(5):1633–1636. doi: [10.23812/20-EDIT3](https://doi.org/10.23812/20-EDIT3).

## COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome, or is it Mast Cell Activation Syndrome?

T C Theoharides<sup>1,2,3</sup>, P Conti<sup>4</sup>

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 33023287 DOI: [10.23812/20-EDIT3](https://doi.org/10.23812/20-EDIT3)

Asia Pacific  
Allergy

OPEN

BRITISH JOURNAL OF  
HOSPITAL  
MEDICINE

[Journal Home](#) | [Early view](#) | [Current Issue](#) | [Archive](#)  | [Authors](#) | [Subscribe](#) | [More](#)

British Journal of Hospital Medicine, Vol. 83, No. 7 • Review

## Mast cell activation syndrome and the link with long COVID

Soumya Arun, Abbie Storan, Bethan Myers 

Published Online: 26 Jul 2022 | <https://doi.org/10.12968/hmed.2022.0123>

# The role of mast cells in pediatric gast

SHORT REPORT

Naseem Ravanbakhsh<sup>a</sup>, Anil Kesavan<sup>b</sup>

Rush University Children's Hospital, Chicago, IL, USA

## Symptoms of mast cell activation syndrome in functional gastrointestinal disorders

Clive H. Wilder-Smith<sup>a\*</sup>, Asbjørn M. Drewes<sup>b</sup>, Andrea Materna<sup>a</sup> and Søren S. Olesen<sup>b</sup> 

<sup>a</sup>Brain-Gut Research Group, Gastroenterology Group Practice, Bern, Switzerland; <sup>b</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Aalborg



*Clinical and Experimental Allergy*, 1995, Volume 25, Supplement 1, page

### CHAPTER 10

## Oral sodium cromoglycate: its use in food allergy

A. M. EDWARDS

*Fisons plc, Pharmaceutical Division,*



## Dose Inhaled Salbutamol Minimal Pain During Oral

Kathryn Samaan, MD, FRCPC<sup>a</sup>, Louis Paradis, MD, FRCPC<sup>a,b</sup>,  
ID, PhD, FRCPC<sup>a,b</sup> Montreal, QC, Canada

> [Gut](#). 2024 Jan 8:gutjnl-2023-331634. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331634. Online ahead of print.

## Treatment of non-constipated irritable bowel syndrome with the histamine 1 receptor antagonist ebastine: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

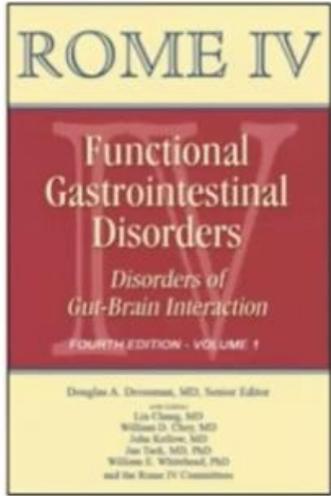
Lisse Decraecker<sup>1</sup>, Danny De Looze<sup>2</sup>, David P Hirsch<sup>3</sup>, Heiko De Schepper<sup>4 5</sup>, Joris Arts<sup>6 7</sup>, Philip Caenepeel<sup>7 8</sup>, Albert J Bredenoord<sup>9</sup>, Jeroen Kolkman<sup>10</sup>, Koen Bellens<sup>1 7</sup>, Kim Van Beek<sup>11</sup>, Fedrica Pia<sup>1</sup>, Willy Peetermans<sup>12 13</sup>, Tim Vanuytsel<sup>1 7</sup>, Alexandre Denadai-Souza<sup>1</sup>, Ann Belmans<sup>14</sup>, Guy Boeckxstaens<sup>15 7</sup>

station of IgE-mediated allergy for which

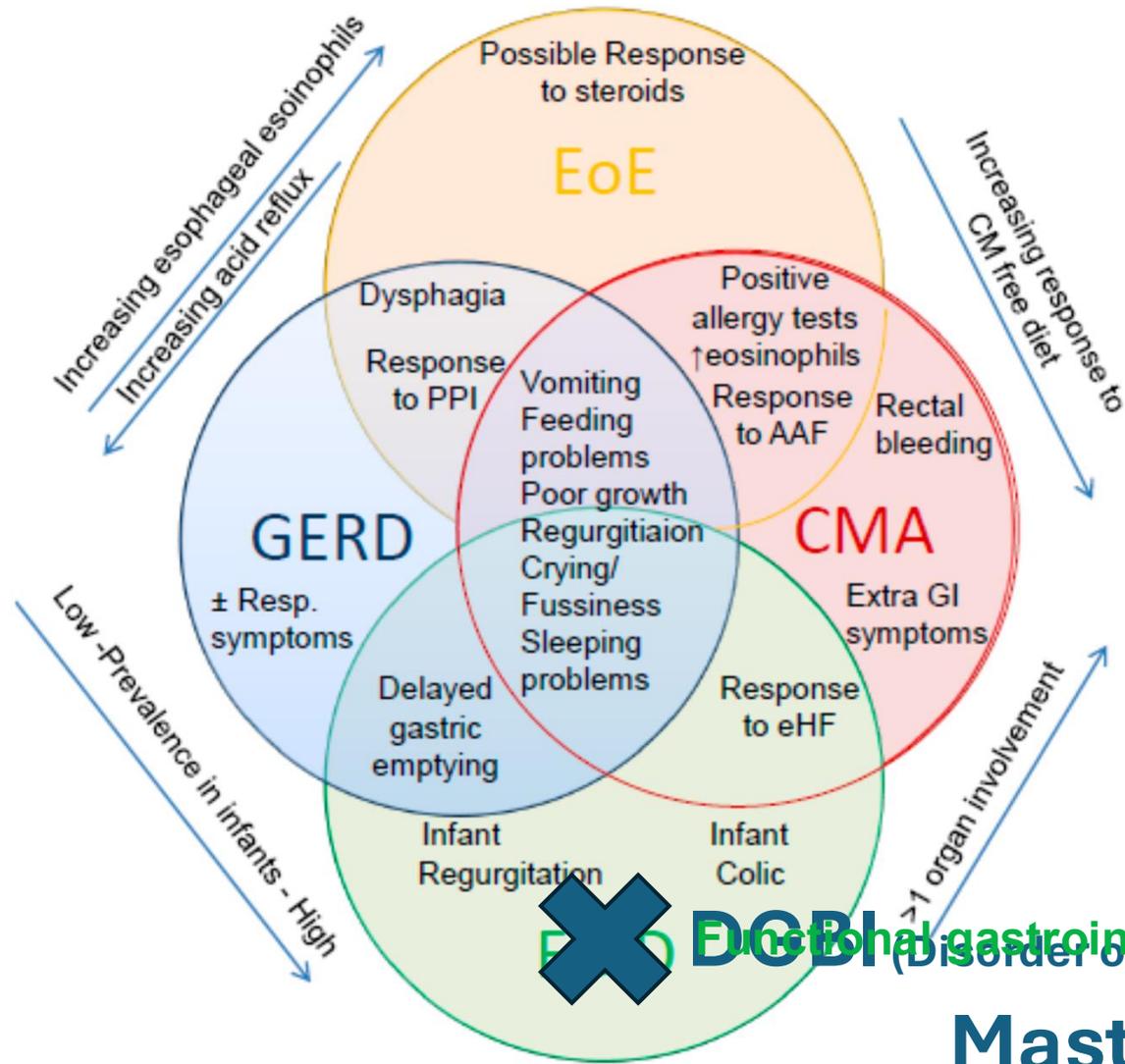
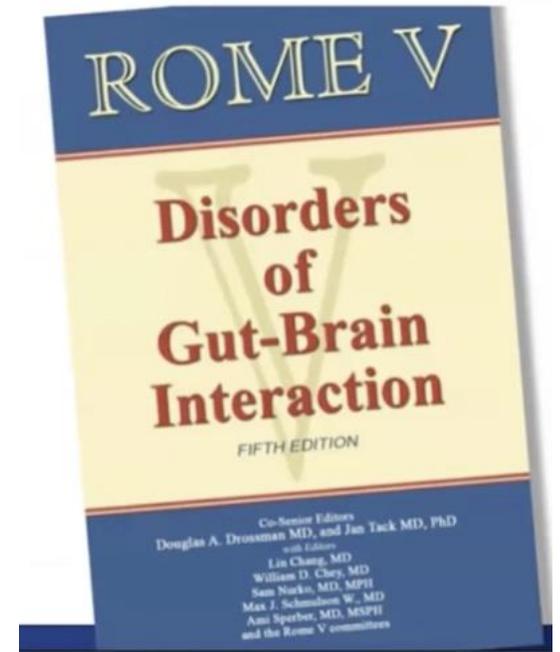
haled salbutamol is found to be associated  
iated food-allergic reactions.

ypothesis-generating evidence supporting  
oral food challenges. These findings need

2016



.....2026



**FGID** (Functional gastrointestinal disorders) **DCBI** (Disorder of Gut-Brain Interaction)

# Mast cell disorders ?

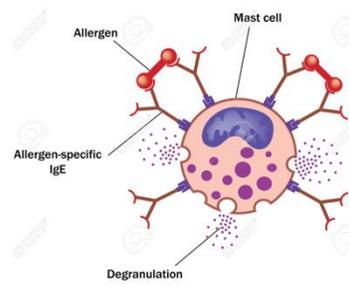
**Figure 2.** The challenging clinical overlap among Functional Gastrointestinal Disorder (FGID), GERD, CMA and eosinophilic esophagitis (EoE) in infants (modified from Nielsen 2006 [18]).



Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Apr 30;23(2):151-163

Salvatore S et al. "Cow's Milk Allergy or Gastroesophageal Reflux Disease-Can We Solve the Dilemma in Infants?." *Nutrients* vol. 13,2 297. 21 Jan. 2021

# Désordres mastocytaires et alpha-tryptasémie héréditaire



Le Mastocyte

Le SAMA et les désordres mastocytaires

L'Alpha Tryptasémie Héréditaire

# La tryptase

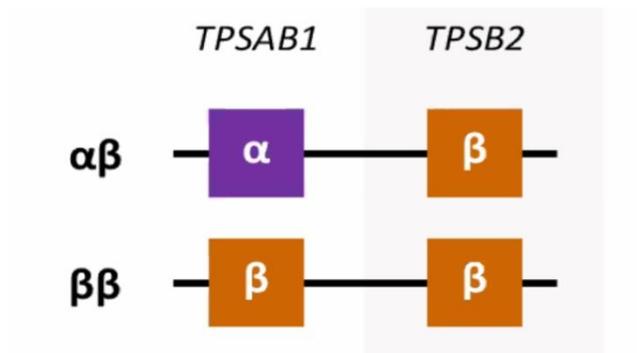
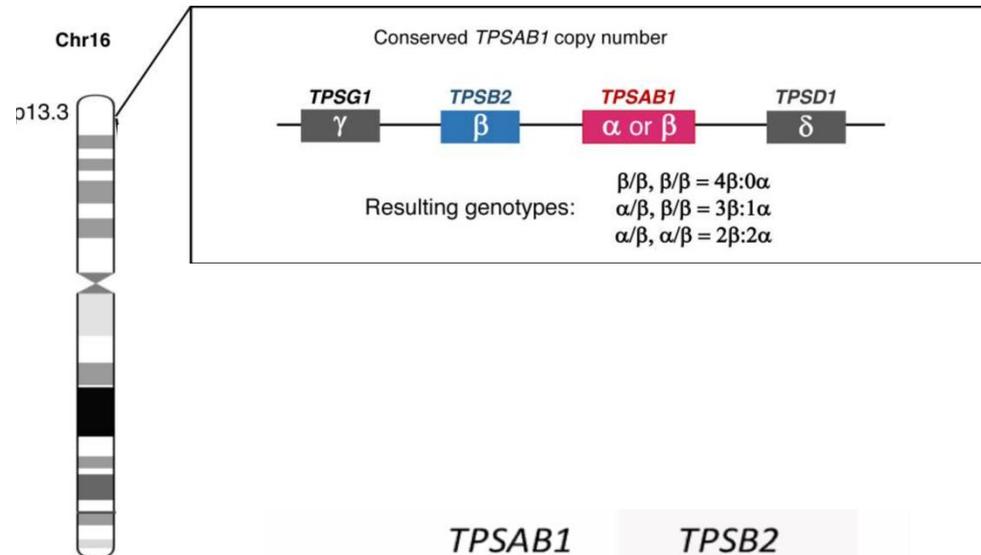
- Tryptase :

- Enzyme sécrétée principalement par mastocytes (et basophiles)

- Mastocytes produit 4 formes de tryptases ( sur le chromosome 16)

- $\alpha$  ou  $\beta$  sécrétées dans le sang et accessible au dosage

- 1 locus TPSB2 (uniquement tryptase B) et 1 locus TPSAB1 (tryptase  $\alpha$  ou  $\beta$ )



*Sabato et al, J Clin Immunol, 2018*

*Lyons et al, Nature Genet, 2016*

# La tryptase

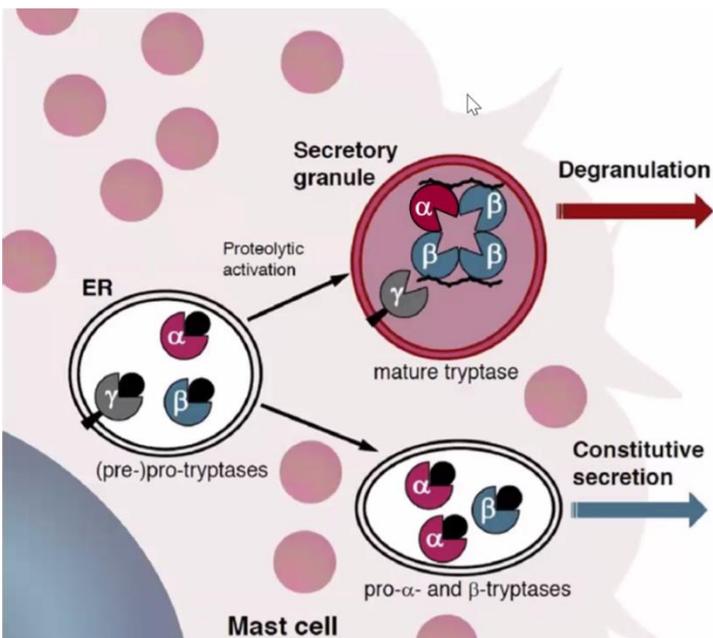
- **Mastocyte au repos**

- libère des monomères de pro- $\alpha$  et de  $\beta$  tryptase  $\rightarrow$  inactives = tryptase basale

- **Mastocyte activé**

- B tryptase mature est stockée dans les granules sous formes de tétramères (tétramères de  $\alpha$  et de  $\beta$ )

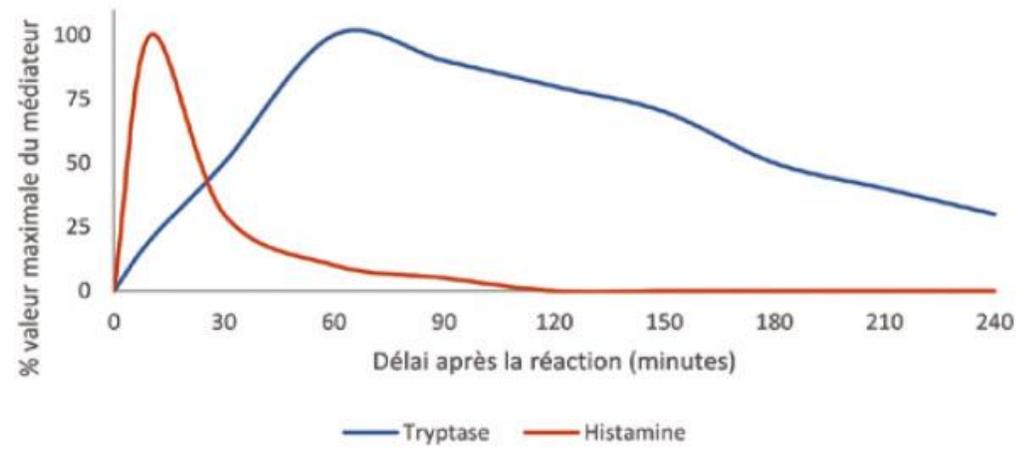
- relarguée après activation immunologique (dépendant des IgE) ou non immunologique (MRGPRX2 etc.) lors de la dégranulation = tryptase per critique (1/2 vie = 1h30 - 2 heures)



**Tryptase aiguë**  
Tétramères de tryptase = forme active  
Dépend de l'ampleur de l'activation mastocytaire  
A rapporter à la valeur de tryptase basale  
 $aST > 1.2 \times bST + 2$

**Tryptase basale**  
Monomères de pro-tryptase = forme inactive  
Dépend de la masse mastocytaire  
Faible variabilité intra-individuelle  
Forte variabilité inter-individuelle

Cinétique des médiateurs



Savoye et al *Revue Franc. Des laboratoires* 2020

Sabato et al, *J Clin Immunol*, 2018  
Lyons et al, *Nature Genet*, 2016

# Tryptase : Rappel des normes

## Tryptase basale pathologique >8 ng/ml

- Grande variabilité interindividuelle des valeurs usuelles
- Faible variabilité intra individuelle des valeurs usuelles
- Normes de la tryptase basale en pédiatrie
  - Moins de 3 mois : valeur médiane 6,1 ng/mL
  - 3 12 mois : valeur médiane 4,4 ng/mL
  - 6 mois - 18 ans : valeur médiane 3,5 ng/mL

## Facteurs qui augmentent légèrement la tryptase basale

- Enfants
- Sujet masculin
- Obésité

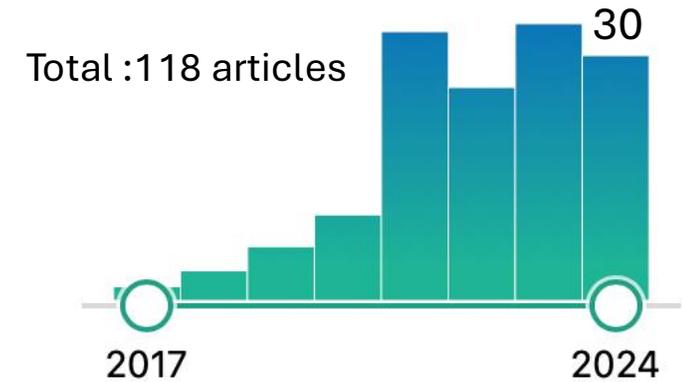
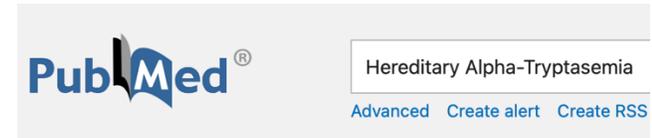
## Facteurs qui augmentent fortement la tryptase basale

- HAT
- Mastocytose systémique
- Leucémie myéloïde chronique
- Insuffisance rénale chronique
- Phase aiguë sd coronarien aigu
- Helminthiase

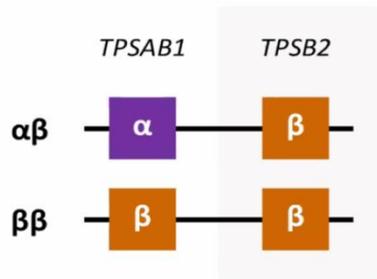
# Qu'est ce que l'alpha-tryptasémie héréditaire (HAT) ?

MAJ 14/12/24

- **2016** : description du trait génétique autosomique dominant
  - Augmentation du nombre de copies sur le gène TPSAB1 du chromosome 16 codant pour l'alpha tryptase
  - 5-8% population générale

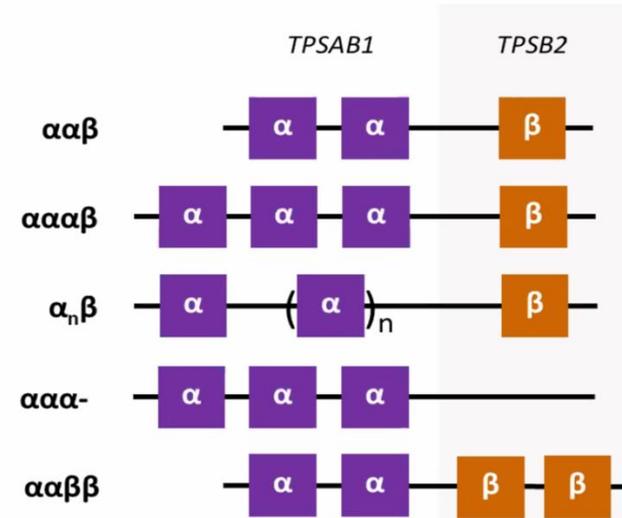


Haplotypes conventionnels

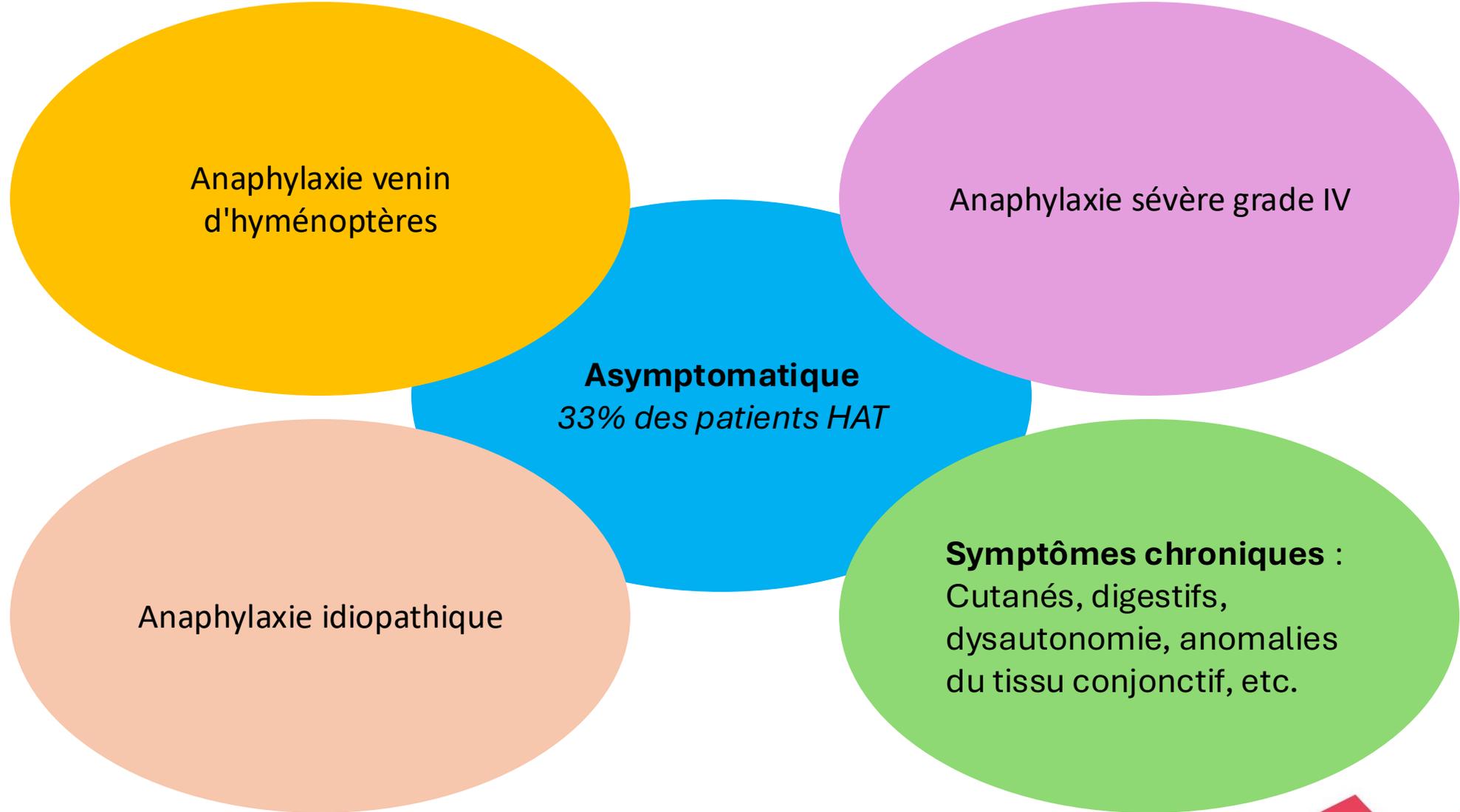


Haplotypes non-conventionnels

Avec HaT



# Quelles sont les manifestations cliniques de l'HAT ?

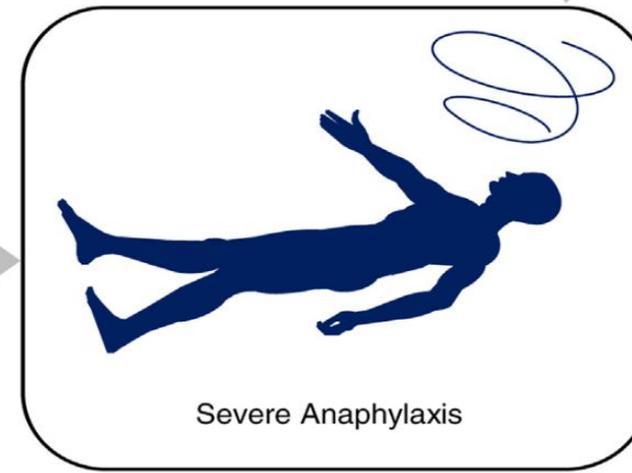
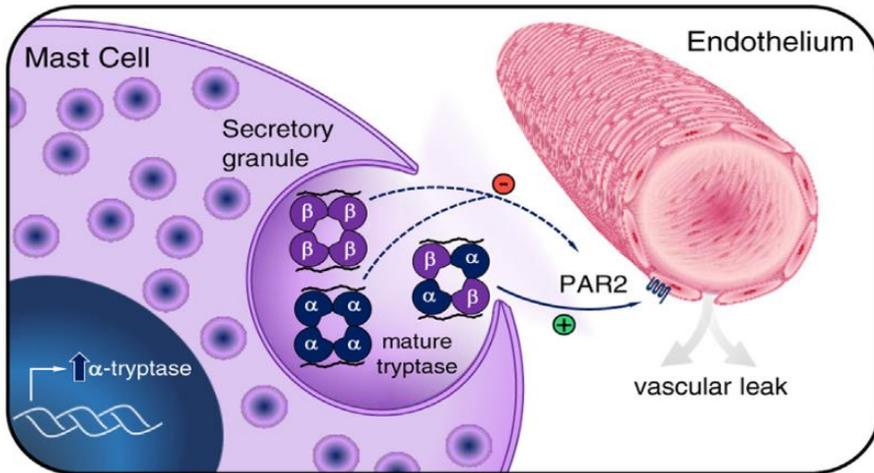
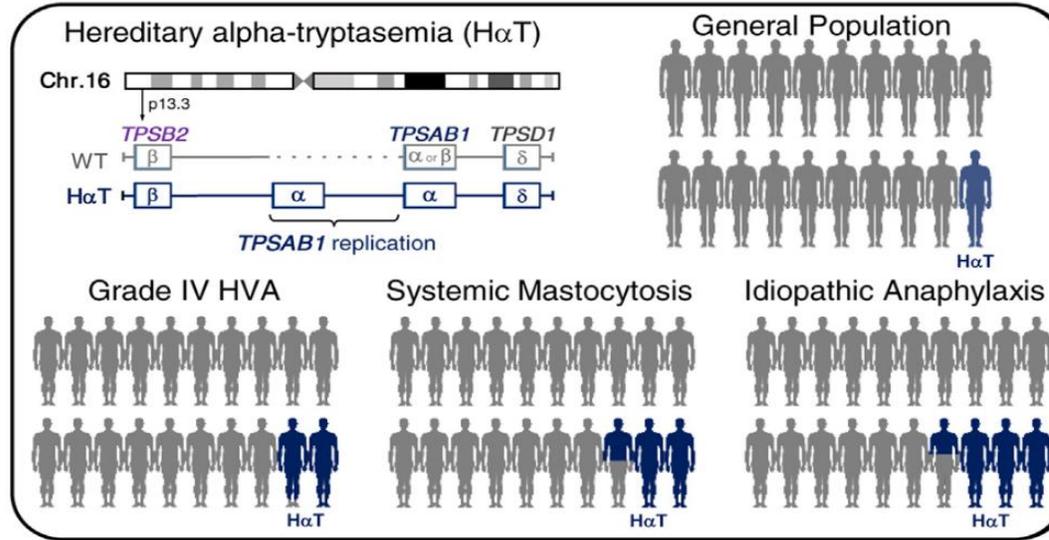


# L' alpha-tryptasémie héréditaire (HAT)



Hereditary alpha-tryptasemia and increased risk for severe anaphylaxis

. 15% dans le SAMA

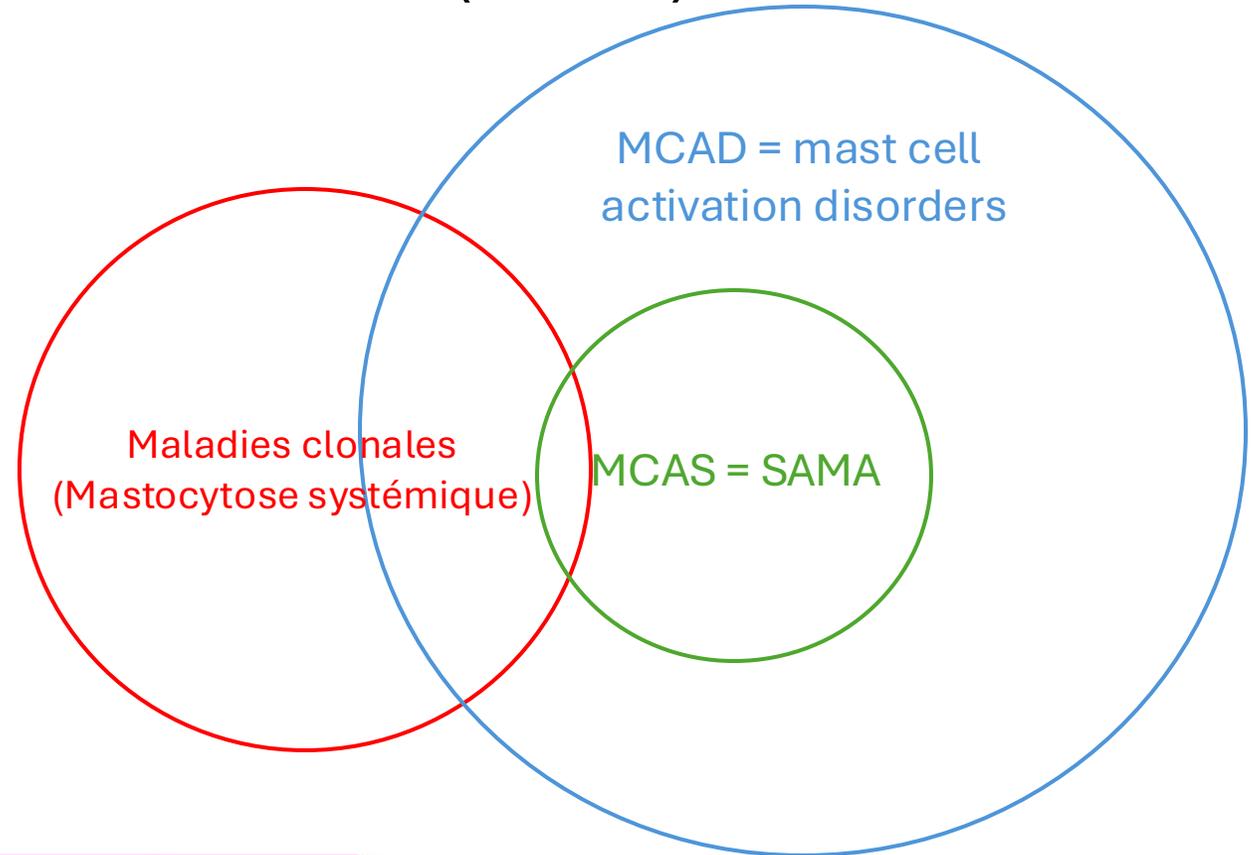


# Les désordres mastocytaires

## Mast cell activation disorders (MCAD)

### Facteurs prédisposants aux maladies mastocytaires :

- Allergie IgE médiée
- HS non IgE médiées
- Maladies atopiques
- **Hyper alpha tryptasémie héréditaire**
- Maladies inflammatoires chroniques (impliquant les mastocytes)
- Maladies infectieuses (impliquant les mastocytes)
- MAI (impliquant les mastocytes)



- PAS une maladie ni une maladie CLONALE → **HYPERPLASIE** mastocytaire
- **TRAIT GENETIQUE autosomique dominant** découvert en 2016, initialement décrit comme un FdR d'anaphylaxie sévère dans l'allergie aux venins d'hyménoptères : **duplication ou triplification du gène TPSABI** codant pour l'  $\alpha$  tryptase
- **Prévalence 4-6%** dans la population générale
- Sex ratio féminin : 64% femmes – 36% hommes



# Cas clinique 1 - Lorys 3 ans

- ATCD personnels:
  - APLV allergie non-IgE médiée PLV (résolue)
  - RGO
  - Dermatite atopique
  - Intolérance aux brocolis et aux épinards
- Urgences 1 :
  - Halloween (bonbons +++)
  - Prurit cuisse et inconfort
  - Oedèmes (labial, palpébral, périnéal, main gauche)
  - Toux et éternuements
- Consultation allergo 1:
  - Angioedème héréditaire exclu, tryptase basale : 2.7 ng/ml
  - Tryptase à doser si récurrence de réaction.
- ATCD familiaux :
  - Urticaire et angio-œdème chronique + douleurs articulaires ( père)
- Urgences 2 :
  - Urticaire, angioœdème, douleur abdo, vomissements, diarrhées
  - Pas d'aliments identifiés, 2x après Ibuprofene
  - Tryptase 6h après le début d'une crise : 6,4 ng/ml.
- Consultation allergo 2:
  - Douleurs articulaires, irritabilité, troubles du sommeil, constipation
  - Bilan multi disciplinaire ( gastro, dermato, ORL, génétique,...)
  - C-Kit et ATH négatives
  - Bonne réponse aux antihistaminiques.

→ **désordre mastocytaire → SAMA IDIOPATHIQUE**



# Cas clinique 2 - Mathis 9 ans

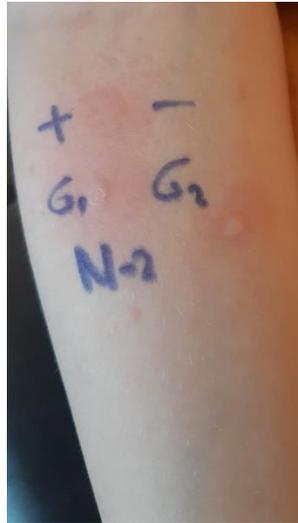
- ATCD personnels:
    - Asthme non allergique
    - RGO - Trouble de l'oralité
    - TDAH
  - Urgences :
    - Réaction anaphylactique de grade 3 après rappel ROR
      - Angio-oedème laryngé
      - Flush cutané diffus
      - Douleurs abdominales
      - Vomissements.
      - Malaise
    - Tryptase réaction : 37 ng/dl
  - Consultation allergo 1:
    - Tryptase basale : 13 ng/dl
    - Alpha tryptasémie héréditaire
    - C-Kit négatif
  - ATCD familiaux :
    - Mère
      - Diverses plaintes chroniques
      - Hypothyroïdie
      - Tryptase basale à 28 mcg / L,
  - Consultation allergo 2 :
    - Depuis l'âge de 7 ans symptômes multi-systémiques récurrents
      - Asthme non allergique non contrôlé
      - Douleurs abdominales, Nausées, Vomissements
      - Urticaire après la douche, flush
      - Malaises
      - Fort émotionnel et crises d'angoisse.
    - Bonne réponse aux antihistaminiques et cromoglycate de sodium
- désordre mastocytaire → SAMA SECONDAIRE ou IDIOPATHIQUE ?**



# Cas clinique 2 - Mathis 9 ans

## • Bilan allergologique :

- IgE 30 UI,
- Latex < 0,10
- Chlorhexidine 0,11
- Gélatine bovine 0,22
- Alpha gal < 0,1 KU/L



## • Tests cutanés :

- IDR Chlorhexidine 0,002mg/mL négative
  - application locale de Chlorhexidine sans réactions
- Prick Test Néomycine 1/100, 1/10 et pur, négatifs
  - application de Neobacitracine sans réactions
- Prick test gélatine positifs.

## • BAT 1 : 4 mois après la réaction :

### • positif pour les trois allergènes suivants :

- Vaccin ROR Vax Pro, contenant de la gélatine et de la néomycine
- Le vaccin Priorix, contenant de la néomycine mais PAS de gélatine
- Néomycine : plus grande activation basophile.

## • BAT 2 : 13 mois après la réaction :

- Positif pour la néomycine à toutes les concentrations
- Incertain pour Gélatine
- Négatif@ pour Neobacitracine
- Négatif pour l'amoxicilline et l'eau

## • TPO gélatine : pas de réaction

Dégranulation aspécifique ou réelle allergie ?

# Conclusions

- Les mastocytes peuvent être activés dans de nombreuses conditions physiologiques et pathologiques
- Le SAMA une nouvelle entité clinique mal connue
  - Caractérisé par une libération inappropriée et excessive de médiateurs par les mastocytes
  - Classification: primaire, secondaire et idiopathique
  - MAIS association mastocytose/ HaT/allergie/...
  - Les SAMA sans allergie associée et sans MS sont probablement sous-estimés
  - 3 critères diagnostiques : (clinique – biologique – évolutif)
  - Formes « incomplètes » MCAD si les DD exclus
  - Pour éviter l'errance médicale, diagnostic - prise en charge multidisciplinaire
  - Rechercher les symptômes évocateurs de SAMA si :
    - Anaphylaxie inexpliquée
    - Rhinite non allergique, asthme non allergique, prurit cutané inexpliqué, urticaire chronique non isolé
    - Réactions d'hypersensibilité atypiques (alimentaires ou médicamenteuse)
    - Polypathologies inexpliquées

Équipe pluridisciplinaire prend en charge l'ensemble des pathologies liées aux mastocytes.

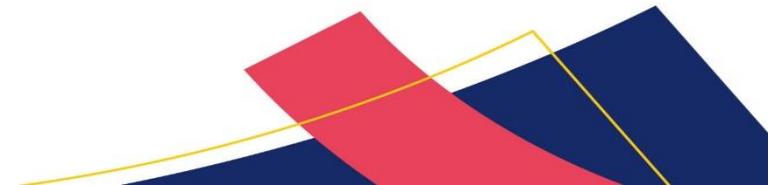
- Allergo-pédiatres
- Gastro-pédiatres
- Dermato-pédiatres
- Hémato-pédiatres
- Psychologues
- Diététicien(ne)s
- Équipe douleur
- Généticiens



en collaboration avec le Centre de Référence des Mastocytoses (CEREMAST) de l'hôpital Necker à Paris.

[pediatrie.allergo@chc.be](mailto:pediatrie.allergo@chc.be)

[kamal.elabd@chc.be](mailto:kamal.elabd@chc.be)



Intolérance alimentaire

Syndrome du côlon irritable

Anaphylaxie idiopathique

Migraine

Allergies IgE

**SAMA**

RGO

Urticaire chronique

Sd algiques  
Dysménorrhée

COVID Long

SED

# BAPALL

## Belgian Association of Paediatric Allergists



**Dr Coppens Katrien, Dr De Saint Moulin Thierry, Dr De Schryver Sarah,  
Dr El Abd Kamal, Dr Joris Chloé, Dr Leus Jasmine, Dr Pékus Valérie, Dr Verelst Sophie**

- Avoir une vision sur l'avenir de l'allergologie pédiatrique en tant que spécialité transversale, en interagissant avec les gastro-pédiatres, les dermato-pédiatres, les pneumo-pédiatres, les immunologistes,...
- Mettre en avant les spécificités de l'allergologie pédiatrique auprès des autorités
- Informer le grand public par des campagnes médiatiques.
- encourager une formation adéquate pour les futurs allergologues pédiatres.



**Site internet : [bapall.be](http://bapall.be)  
Mail : [info@bapall.be](mailto:info@bapall.be)**