



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx–xxx

Tryptase et mastocytose dans l'allergie aux venins d'hyménoptères

Tryptase and mastocytosis in allergy to hymenoptera venoms

M. Drouet

Unité d'allergologie générale, CHU d'Angers, 2, allée des Cèdres, 49933 Angers cedex 9, France

Résumé

Après un rappel succinct sur la mastocytose, nous évoquerons le lien entre cette pathologie et l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères. L'allergie aux venins d'hyménoptères est en effet conditionnée sur le plan clinique, biologique et thérapeutique par l'interférence avec la mastocytose. Cette association n'est pas exceptionnelle. En effet, on considère qu'environ 10 % des accidents aux venins relèvent de cette association. Elle justifie une conduite à tenir appropriée.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mastocytose ; Tryptase ; Anaphylaxie venin

Abstract

Following a brief review of mastocytosis, we discuss the association between this disease and anaphylaxis caused by hymenoptera venoms. Allergy to hymenoptera venoms is definitely influenced clinically, biologically and therapeutically by an interaction with mastocytosis. This association is not exceptional; indeed, it is estimated that it exists in about 10% of venom-induced reactions. It therefore requires a particular therapeutic approach.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Mastocytosis; Anaphylaxis; Hymenoptera venom; Tryptase

1. Introduction

Les liens entre mastocytose (et/ou taux de tryptase sérique élevé) et allergie aux venins d'hyménoptères sont à prendre en considération tant à la phase clinique de l'allergie aux venins (accidents allergiques souvent atypiques), qu'à la phase diagnostique (bilans souvent faiblement positifs) mais aussi à la phase thérapeutique (réactions syndromiques plus fréquente au cours de l'immunothérapie spécifique [ITS]).

2. Rappel sur la mastocytose

La mastocytose est induite par une prolifération de mastocytes qui entraîne une infiltration de tissus cibles. Cette prolifération résulte d'une mutation du récepteur C-kit (anomalie génétique du codon 816) du mastocyte et ce

récepteur muté ne peut plus se lier à son ligand *Stem Cell Factor* (SCF), facteur régulateur de croissance des mastocytes (Fig. 1).

L'accumulation de mastocytes peut se manifester par l'infiltration des tissus cibles (peau, muqueuses digestives et bronchiques, ganglions, tissus osseux...) ou par des phénomènes paroxystiques liés à la dégranulation mastocytaire.

2.1. L'infiltration des tissus cibles

La localisation de l'infiltration conditionne la présentation clinique de la mastocytose :

- en cas d'atteinte cutanée, la forme la plus fréquente est l'urticaire pigmentaire avec le signe de Darier qui est représenté par un œdème de la lésion pigmentaire après frottement (Fig. 2). Les formes cutanées se présentent plus rarement sous forme de téléangiectasies, ou de formes tumorales (mastocytome). L'histologie (Fig. 3) apporte la

Adresse e-mail : madrouet@chu-angers.fr.

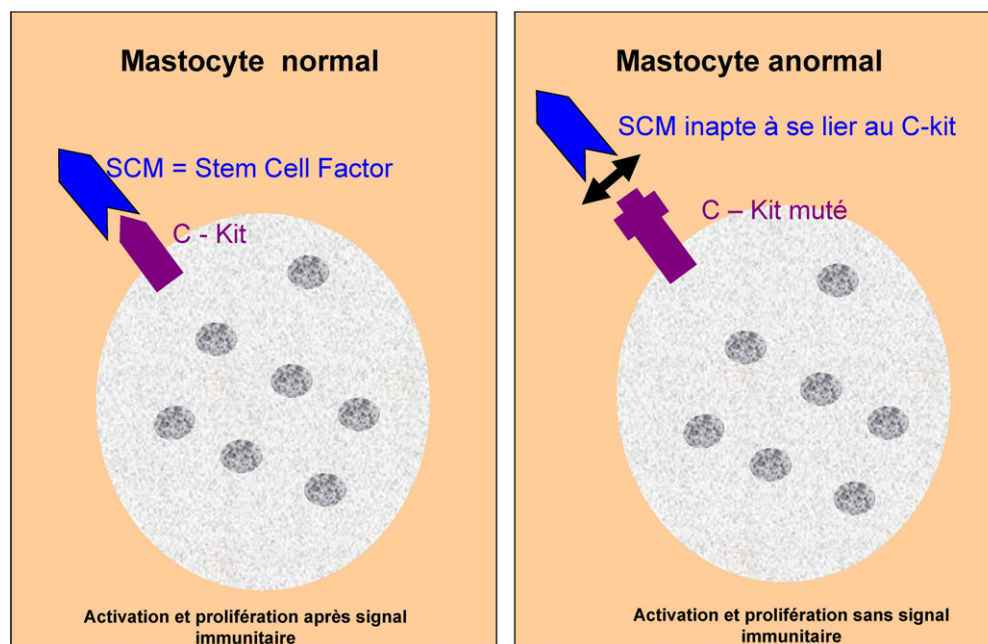


Fig. 1. Le C-kit muté ne reconnaît plus le Stem Cell Factor, ce qui aboutit à une levée du frein régulateur et à une prolifération des mastocytes.

confirmation (infiltrat de mastocytes optiquement normaux, répartition périvasculaire dermique) ;

- en cas d'atteinte du tractus digestif, les manifestations cliniques sont non-spécifiques. Les troubles digestifs (douleurs épigastriques) doivent être recherchés à l'anamnèse ;
- l'atteinte osseuse est probablement souvent asymptomatique. Elle peut néanmoins être bruyante avec des fractures spontanées ou survenant suite à un traumatisme minime. Cette localisation peut être détectée par des radiographies, une ostéodensitométrie, voire une biopsie osseuse ;
- les atteintes pulmonaires sont manifestement rares ou mal connues.

2.2. Les phénomènes paroxystiques liés à la dégranulation mastocytaire

Les médiateurs libérés lors de la dégranulation sont : l'histamine, l'héparine, la tryptase, le facteur chimiotactique

des éosinophiles, des neutrophiles, les leucotriènes, les prostaglandines, le PAF et diverses cytokines.

Les effets de ces médiateurs sont les suivants : vasodilatation, érythème, œdème, prurit, hyperacidité gastrique (crampes digestives), rhinorrhée, hypotension, flush, bronchoconstriction.

Les facteurs déclenchants de ces crises paroxystiques sont multiples et parmi eux, les piqûres d'hyménoptères. Entre autres facteurs déclenchants, citons également les variations thermiques (bains chauds), l'exercice physique, les traumatismes, l'émotion, le stress, les morsures, certains aliments et médicaments.

3. Particularités des réactions aux venins d'hyménoptères en cas de mastocytose associée et/ou tryptase élevée

Les particularités vont être retrouvées au niveau clinique, au niveau du bilan allergologique, et au niveau thérapeutique.



Fig. 2. Urticaire pigmentaire et œdème après grattage d'une lésion (signe de Darier).

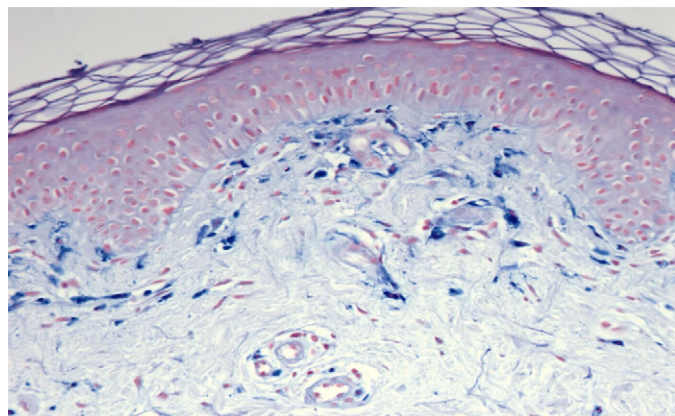


Fig. 3. Histologie cutanée : nette augmentation du nombre de mastocytes dermiques.

3.1. Particularités cliniques

De nombreuses équipes [1–7] ont montré le lien entre sévérité des accidents allergiques aux venins et mastocytose et/ou tryptase élevée. Cette association est flagrante et justifie que tous les patients ayant présenté un accident sévère bénéficient d'un dosage de tryptase sérique inter critique réalisé à distance de l'accident allergique.

Dans une étude angevine [8] réalisée en 2009, notre équipe confirmait ce point. Dans une série de 23 patients allergiques aux venins et présentant une tryptase augmentée, nous montrions que 82 % des patients avaient présenté une réaction avec perte de connaissance complète (versus 37 % dans le groupe allergique aux venins avec tryptase normale). Dans ce même travail, nous avons également montré que si les réactions, étaient le plus souvent sévères, elles pouvaient être également atypiques notamment sur le plan cutané. En effet, seuls 26 % des patients allergiques aux venins avec tryptase élevée présentaient une éruption urticarienne lors des réactions aux venins (versus 76 % des patients allergiques aux venins avec tryptase normale).

Dans notre expérience, ces accidents sévères avec perte de connaissance mais sans urticaire avaient parfois été étiquetés « malaise vagal » avec tout le danger que sous-entend ce type de diagnostic. Dans ces cas, la réaction aux venins était considérée non spécifique et de ce fait, le bilan allergologique avait parfois été récusé. Cette situation est paradoxale car ce sont ces patients qui sont probablement le plus à risque et qui ont le plus besoin d'une prise en charge allergologique et d'une immunothérapie.

La méconnaissance de ces formes atypiques peut donc s'avérer lourde de conséquences.

D'autres auteurs [9,10] ont également montré une relation étroite dans cette population allergique aux venins avec tryptase augmentée et âge du patient, le risque de cette association étant plus élevé chez les patients âgés. Blum et al. [10] évoquent le fait que cette tranche d'âge présente plus fréquemment des pathologies cardio vasculaire associées, ce qui majore le risque et la sévérité.

Ce parallélisme entre tryptase augmentée et âge est également confirmé en dehors des accidents aux venins [11].

3.2. Particularités du bilan

Très souvent, les patients allergiques aux venins avec mastocytose et/ou tryptase élevée ont une faible sensibilisation cutanée aux venins et des IgE spécifiques elles-mêmes modérément positives, voire négatives. Ce point avait déjà été signalé dès les premières observations d'association faites par Muller et al. [12] et a été confirmé par diverses études [13,14].

González-de-Olano et al. ont montré l'intérêt du test d'activation des basophiles chez les patients avec des taux bas voire négatifs des IgE spécifiques. Ce test est utile selon les auteurs tant pour le diagnostic que pour le suivi [15].

Dans un travail angevin (non publié), nous avons constaté que chez 31 patients allergiques aux venins (réactions sévères) avec mastocytose et/ou tryptase élevée, les IgE spécifiques aux venins concernés étaient négatives chez sept patients, inférieures à 1 KUI/L chez neuf patients. Les 16 patients restants présentaient des IgE spécifiques allant de 1,17 à 12,5 KUI/L avec une valeur médiane de 2,6 KUI/L. Chez ces 31 patients, les tests d'activation réalisés avec le venin concerné étaient positifs sept fois sur sept chez les patients avec IgE spécifiques négatives, huit fois sur neuf chez les patients avec IgE spécifiques inférieures à 1 KUI/L et 16 fois sur 16 chez les 16 patients avec IgE spécifiques supérieures à 1 KUI/L.

Cette étude en cours démontre que si certains patients ont assez peu d'IgE spécifiques circulantes, ils ont cependant le pouvoir de solliciter et activer leurs basophiles avec libération des médiateurs conséquents.

3.3. Particularités du traitement

Les patients avec tryptase élevée et/ou mastocytose confirmée ayant présenté des accidents aux venins d'hyménoptère relèvent d'une indication d'ITS. Dans ce cas, il est notoire que l'ITS est plus fréquemment source d'effets secondaires [4]. Les réactions syndromiques ont parfois été combattues par le recours à l'omalizumab [16] mais au pris d'un traitement prolongé [17].

L'efficacité de l'ITS est également moins franche que chez les patients allergiques aux venins sans mastocytose [3,4,18–20] et des échecs ont également été rapportés [21].

Actuellement, on considère que l'ITS doit être proposée à vie chez ces sujets à haut risque de récurrence.

4. Valeur de tryptase justifiant la recherche d'une mastocytose

Chez les patients avec anaphylaxie aux venins d'hyménoptères, il est recommandé de réaliser systématiquement un dosage de tryptase sérique intercritique. Un taux sérique supérieur à 11,4 µg/L est pour certains, le critère retenu pour au minimum évoquer la possibilité d'une atteinte mastocytaire associée [22].

Dans notre pratique, nous n'avons pas retenu un seuil aussi bas et c'est à partir d'une valeur seuil à 18 µg/L que nous décidons de faire une enquête plus poussée en confiant le

patient à l'interniste. Nous avons toutefois, dans certains cas, fait cette enquête pour des valeurs de tryptase plus basses notamment en cas de réactions sévères avec perte de connaissance et sans manifestations cutanées.

5. Profil de mastocytose prédisposant aux réactions allergiques aux venins d'hyménoptères

Niedoszytko et al. [23] ont montré chez les patients atteints de mastocytose qu'il existait une probable prédisposition génétique pour l'anaphylaxie aux venins. Dans un groupe de 22 patients avec mastocytose systémique indolente, le sous-groupe présentant une anaphylaxie aux venins (12 patients) avait une présentation génomique différente du sous-groupe non réactifs aux venins (dix patients).

González-de-Olano et al. [24] rappelle que la mastocytose cutanée n'est pas toujours présente en cas de mastocytose systémique. Il ne faut donc pas éliminer une mastocytose systémique sur un examen cutané négatif.

Dans notre expérience (travail non publié), les patients associant une tryptase augmentée et une anaphylaxie aux venins ont finalement peu de mastocytose cutanée (moins d'un quart des cas) alors que la localisation osseuse semble plus fréquente. Dans un groupe de 23 patients avec anaphylaxie sévère aux venins et tryptase élevée (de 13,6 à 156 µg/L) ayant eu une biopsie osseuse, l'atteinte osseuse est confirmée chez 17 patients (soit 74 %).

6. Profil de venin prédisposant à une mastocytose associé

Le plus souvent, les cas rapportés avec association anaphylaxie aux venins d'hyménoptères et tryptase augmentée, correspondent à des accidents allergiques après piqûres de guêpes, *Vespula* en particulier.

Dans notre expérience, les rares cas d'anaphylaxie après moustique et taon (trois patients dont un patient associant une anaphylaxie à la fois au moustique et au taon) sont tous des patients atteints de mastocytose. Cette expérience est trop limitée pour en tirer des conclusions mais le fait que ces cas exceptionnels d'allergie aux diptères soient systématiquement associés à une mastocytose est surprenant. Nous n'avons pas trouvé de travaux sur ce sujet dans la littérature mais attirons l'attention sur ce point.

7. La relation anaphylaxie et mastocytose est-elle uniquement retrouvée dans l'anaphylaxie aux venins ?

L'association entre anaphylaxie et mastocytose semble en effet relativement spécifique des venins. La littérature montre peu d'association entre anaphylaxie médicamenteuse ou alimentaire et mastocytose.

Bonadonna et al. [25] ont montré que dans un groupe de 137 patients avec anaphylaxie aux médicaments (86 patients) et aliments (51 patients), la tryptase sérique (> 11,4 µg/L) était élevée chez neuf patients (6,6 %) et une mastocytose confirmée chez deux patients (1,5 %). Dans leur expérience, ces chiffres

sont très éloignés de ce qui est retrouvé dans l'anaphylaxie aux venins : tryptase élevée dans 13,9 % des cas et désordre mastocytaire confirmé dans 11,1 % des cas.

Notre expérience nous a permis de retenir quelques cas d'allergie médicamenteuse (notamment périopératoire) et deux cas d'allergie alimentaire (qui curieusement sont deux cas d'allergie alimentaire aux viandes dans le cas d'un syndrome porc-chat).

8. Conclusion

La relation étroite entre anaphylaxie aux venins d'hyménoptères et mastocytose et/ou tryptase augmentée n'est plus à démontrer. Il existe un profil clinique un profil biologique et même un profil thérapeutique qui doivent faire évoquer cette relation.

Dans notre pratique allergologique, nous disposons même quasiment d'une équation : en effet, la conjugaison des paramètres suivants : clinique sévère et atypique (absence de signes cutanés) ; bilan allergologique faiblement positif ; ITS avec réaction syndromique, est quasiment synonyme de tryptase augmentée, voire de mastocytose sous-jacente.

Il n'est pas inutile d'insister sur le fait que tout accident sévère aux venins d'hyménoptère doit absolument bénéficier d'un dosage de tryptase sérique intercritique, point de départ d'une enquête plus poussée en cas d'augmentation.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Biedermann T, Rüegg F, Sander CA, Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *J Dermatol* 1999;141(6):1110–2.
- [2] Ludolph-Hauser D, Rüegg F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357(9253):361–2.
- [3] Haeblerli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin exp Allergy* 2003;33(9):1216–20.
- [4] Dubois AE. Mastocytosis and Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(4):291–5.
- [5] Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Klupp I, Sperr WR, Fritzsche-Polanz R, Sonneck K, et al. Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136(3):273–80.
- [6] Rüegg F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(4):284–8.
- [7] Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63(2):226–32.
- [8] Potier A, Lavigne C, Chappard D, Verret JL, Chevailler A, Nicolie B, et al. Cutaneous manifestations in Hymenoptera and Diptera anaphylaxis: relationship with basal serum tryptase. *Clin Exp Allergy* 2009;39(5):717–25.

- [9] Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, et al. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy* 2010;65(7):919–23.
- [10] Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to hymenoptera stings. *Allergy* 2011;66:222–8.
- [11] Schliemann S, Seyfarth F, Hipler UC, 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* 2011. doi:10.2340/00015555-1245.
- [12] Müller UR, Horat W, Wüthrich B, Conroy M, Reisman RE. Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72(6):685–9.
- [13] Kors JW, van Doormaal JJ, de Monchy JG. Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Intern Med* 1993;233(3):255–8.
- [14] Kränke B, Sturm G, Aberer W. Negative venom skin test results and mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):180–1.
- [15] González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Morgado JM, López MI, Castro AV, Díaz de Durana MD, et al. Evaluation of basophil activation in mastocytosis with Hymenoptera venom anaphylaxis. *Cytometry B Clin Cytom* 2011;0(3):167–75.
- [16] Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008;63(3):376–8.
- [17] Kontou-Fili K, Filis CI. Prolonged high-dose omalizumab is required to control reactions to venom immunotherapy in mastocytosis. *Allergy* 2009;64(9):1384–5.
- [18] González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):519–26.
- [19] Bonadonna P, Zanotti R, Caruso B, Castellani L, Perbellini O, Colarossi S, et al. Allergen specific immunotherapy is safe and effective in patients with systemic mastocytosis and Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):256–7.
- [20] Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009;64(9):1237–45.
- [21] Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1 Pt 1):153–4.
- [22] Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):347–53.
- [23] Niedoszytko M, Bruinenberg M, van Doormaal JJ, de Monchy JG, Nadoszytko B, Koppelman GH, et al. Gene expression analysis predicts insect venom anaphylaxis in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2011;66(5):648–57.
- [24] González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy* 2011;3(5):637–51.
- [25] Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Caruso B, Perbellini O, Colarossi S, et al. How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy* 2009;64(9):1379–82.