



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2010) xxx-xxx

Article original

Intérêt du dosage de la tryptase sérique aux urgences pédiatriques

Usefulness of serum tryptase assay in a paediatric emergency department

A. Brunel^a, C. Sarret^a, A. Tridon^b, S. Ughetto^c, A. Labbé^{a,*,d}

^a Unité de réanimation pédiatrique, service des urgences pédiatriques, CHU Estaing, 1, place Lucie-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France

^b Laboratoire d'immunologie, CHU Estaing, 1, place Lucie-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France

^c Département d'informatique médicale, CHU Gabriel-Montpierre, 63000 Clermont-Ferrand, France

^d CHU Clermont-Ferrand, BP 69-Bat C3, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

Reçu le 20 octobre 2010 ; accepté le 25 octobre 2010

Résumé

L'anaphylaxie aiguë (ANA) est rare chez l'enfant. Son diagnostic est difficile surtout quand il s'agit d'une manifestation inaugurale. Les urgences pédiatriques reçoivent des pathologies variées dont certaines sont allergiques.

Objectif de l'étude. – Analyser l'intérêt du dosage de la tryptase sérique dans une population d'enfants admis dans un service d'urgence pédiatrique (SUP) pour une suspicion d'ANA.

Type d'étude. – Analyse rétrospective de 77 enfants reçus dans un SUP avec un diagnostic de suspicion d'allergie aiguë (AA).

Résultats. – Sur les 77 dossiers analysés, 61 ont été retenus car ils présentaient des manifestations cliniques compatibles avec une AA. Quarante avaient des symptômes évocateurs d'ANA et 21 une urticaire isolée (UI). L'âge moyen est identique dans les deux groupes (6,47 ans versus 6,07 ans). En cas d'ANA les taux de tryptase sérique sont significativement plus élevés ($12,41 \pm 8,9 \mu\text{g/l}$) que ceux obtenus dans les cas d'UI ($5,55 \pm 3,17 \mu\text{g/l}$), $p = 0,0005$. Parmi les enfants ayant une ANA ceux qui ont les symptômes les plus graves (hypotension artérielle) ont les valeurs de tryptase les plus fortes ($21,67 \pm 13,77 \mu\text{g/l}$) $p < 0,001$. Une valeur seuil de tryptase plus de $8,9 \mu\text{g/l}$ paraît suffisante pour proposer des explorations complémentaires spécialisées (spécificité 85,6 %, sensibilité 60 %). Tous les enfants dont le taux de tryptase était élevé ont été adressés en consultation spécialisée. Le dosage de la tryptase sérique dans un environnement d'urgence pédiatrique doit être systématique devant une suspicion d'AA. Il facilite le diagnostic et l'orientation vers une consultation spécialisée.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; Urticaire ; Tryptase sérique ; Diagnostic ; Enfant

Abstract

Acute anaphylaxis (AAN) is rare in children and is difficult to diagnose especially in cases of inaugural manifestation. A wide range of disorders are seen in paediatric emergency medicine, including allergies.

Aim of the study. – Analyse the usefulness of serum tryptase assay in children admitted to a paediatric emergency department (PED) for suspected AAN.

Type of study. – Retrospective analysis of 77 children admitted to a PED for suspected acute allergy (AA).

Results. – Of the 77 cases reviewed, 61 were included because they had clinical manifestations consistent with AA. 40 had symptoms suggestive of AAN, and 21 had isolated urticaria (IU). Average age was the same in both groups (6.47 years vs. 6.07 years). In patients with AAN, the levels of serum tryptase were significantly higher ($12.41 \pm 8.9 \mu\text{g/l}$) than those in cases of IU ($5.55 \pm 3.17 \mu\text{g/l}$), $P = 0.0005$. Among the children with AAN, those with the severest symptoms (arterial hypotension) had the highest tryptase values ($21.67 \pm 13.77 \mu\text{g/l}$), $P < 0.001$. A threshold tryptase value of more than $8.9 \mu\text{g/l}$ seems to be sufficient for recommending further specialised examinations (specificity 85.6%, sensitivity 60%). All the children with a high tryptase level were referred for consultation with a specialist. Serum tryptase assay should be systematically performed in a paediatric emergency setting in the event of suspected AAN. It helps guide diagnosis and referral to a specialist.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; Urticaria; Serum tryptase; Diagnosis; Child

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alabbe@chu-clermontferrand.fr (A. Labbé).

1. Introduction

L'anaphylaxie est une réaction allergique systémique aiguë potentiellement fatale. Elle fait suite à une exposition allergénique. L'agent causal peut être d'origine alimentaire, médicamenteux ou animal (hyménoptère). La gravité de l'anaphylaxie aiguë (ANA) avec risque de décès impose une conduite diagnostique et thérapeutique optimale [1,2]. La fréquence des réactions d'ANA est difficile à apprécier en raison des difficultés diagnostiques des formes mineures et inaugurales. Elle est estimée entre 0,5 et 2 % [3]. En France, on observe une prescription de plus en plus importante de l'Anapen®. On estime que la réalisation d'un projet d'accueil individualisé (PAI) pour anaphylaxie est effectué chez un enfant sur 1000 [4]. La majorité des cas rapportés d'ANA en pédiatrie concerne l'enfant d'âge scolaire et l'adolescent. Le facteur déclenchant varie avec l'âge, mais le plus souvent c'est un trophallergène.

La tryptase sérique est un marqueur de la dégranulation mastocytaire. Son taux est spécifique à chaque individu et augmente rapidement lors d'une réaction systémique allergique [5]. On considère généralement qu'une augmentation de plus de 50 % des taux de base signe une réaction allergique [3]. Les valeurs de base ne sont pas différentes selon que le sujet est atopique ou non [6]. Chez l'enfant, particulièrement chez le nourrisson, les signes cliniques d'ANA sont difficiles à objectiver [7]. Beaucoup de symptômes (vomissements, douleur abdominale...) peuvent orienter, à tort, vers une origine infectieuse. De même, les épisodes d'urticaire sont très fréquents, mais rarement d'origine allergique quand ils sont isolés. La disponibilité d'un marqueur fiable d'anaphylaxie constitue une aide précieuse dans la mesure où elle peut permettre un diagnostic rétrospectif et si besoin une orientation ciblée des enfants nécessitant une consultation d'allergologie spécialisée.

Dans l'unité d'allergologie pédiatrique nous utilisons depuis de nombreuses années le dosage de la tryptase sérique lors de nos tests de provocation alimentaire. Nous avons proposé au service d'urgence pédiatrique (SUP) l'utilisation systématique de ce marqueur chez tout enfant suspect de manifestations allergiques aiguës. Les résultats que nous rapportons sont la synthèse de cette pratique.

2. Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les enfants ayant subi un dosage de tryptase sérique aux urgences pédiatriques pour suspicion de manifestation allergique aiguë entre la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010. Soixante-dix-sept dossiers ont été consultés dont 61 ont été analysés car répondant aux critères retenus. Les 16 dossiers écartés ne correspondaient pas, a posteriori, au diagnostic présumé (origine infectieuse prouvée pour 13 cas, purpura rhumatoïde pour un cas, corps étranger bronchique dans un cas, œdème hémorragique du nourrisson).

L'analyse des dossiers retenus a comporté : les données anthropométriques, les antécédents personnels et familiaux

d'allergie, le type de réaction observée, le délai du prélèvement par rapport au début de symptômes, l'élément responsable quand il était identifié, la proposition ou non de consultation spécialisée.

Le dosage de tryptase sérique a été réalisé par méthode immuno-enzymatique avec lecture en fluorométrie sur appareil immunoCAP 250 (Phadia). Nous avons relevé les taux à l'accident et celui de base quand il était disponible.

Nous avons considéré comme ANA tous les enfants ayant présenté les critères définis au niveau international [8]. Dans ce consensus on considère qu'une réaction est anaphylactique si l'un des critères suivants est satisfait :

- apparition soudaine d'un malaise (en quelques minutes ou plusieurs heures) impliquant la peau, les muqueuses ou les deux et au moins un des critères suivants :
 - signes respiratoires (dyspnée, sifflements, bronchospasme, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, hypoxémie),
 - diminution de la pression artérielle ou symptômes associés de dysfonctionnement organique (par exemple hypotonie, collapsus, syncope, incontinence) ;
- au moins deux symptômes se produisant peu après l'exposition à un allergène probable pour ces patients (pendant quelques minutes ou plusieurs heures) :
 - atteinte cutanéomuqueuse (urticaire généralisée, démangeaisons, rougeur, œdème des lèvres, de la langue ou de la lèvre),
 - atteinte respiratoire (dyspnée, sifflements, bronchospasme, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, hypoxémie),
 - diminution de la pression artérielle ou symptômes associés de dysfonctionnement organique (par exemple hypotonie, collapsus, syncope, incontinence),
 - symptômes gastro-intestinaux persistant (crampes abdominales douloureuses, vomissements) ;
- diminution de la pression artérielle après une exposition à un allergène connu pour ce patient.

Nous avons considéré comme urticaire aiguë isolée la constatation d'une éruption de survenue brutale, de papules œdémateuses de siège variable, dont la principale caractéristique est le caractère éphémère et migrateur.

Pour l'étude statistique nous avons utilisé le test de Student, ainsi que le test du Chi² afin de comparer les deux populations étudiées (ANA et UA). Le seuil de signification a été défini à 0,05. Pour comparer les valeurs de tryptase dans les deux populations, nous avons utilisé le test non paramétrique de Wilcoxon avec un seuil de signification à 0,05. Nous avons créé une courbe ROC avec les deux groupes afin de définir la spécificité et sensibilité du dosage de tryptase, l'intervalle de confiance étant de 95 %. La comparaison du taux de tryptase en fonction de la gravité clinique de la réaction anaphylactique présumée a été effectuée au moyen du test de Spearman, avec un p significatif à 0,05.

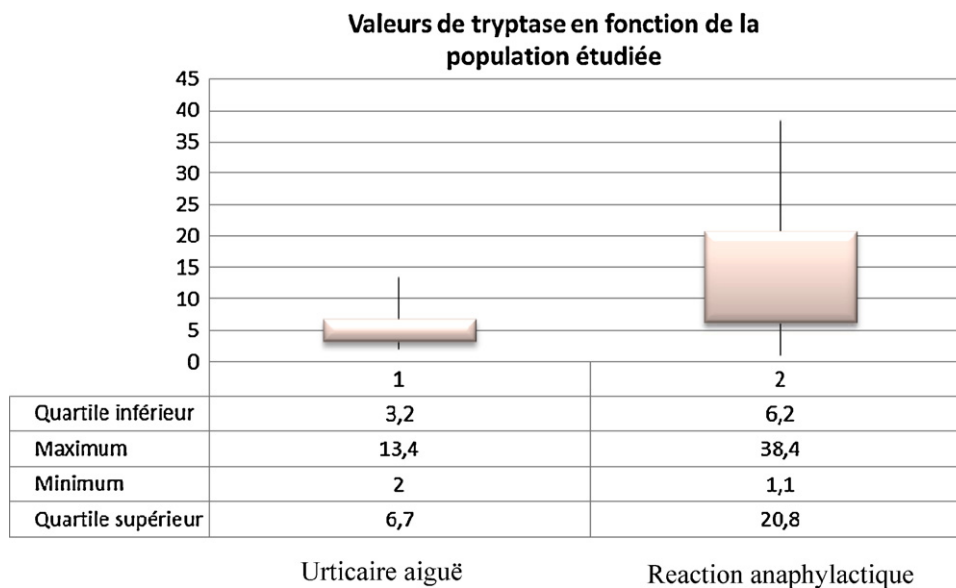


Fig. 1. Valeurs de tryptase dans les deux groupes de patients ayant une ANA ou une urticaire aiguë.

3. Résultats

Durant la période considérée nous avons eu 57 247 passages aux urgences pédiatriques et 40 ANA soit une incidence de 0,7/1000. Nous n'avons pas noté de différence significative d'âge entre les enfants ayant présenté une ANA (6,47 ans d'âge moyen) et ceux admis pour UA (6,6 ans d'âge moyen). La répartition des sexes montre une prédominance de garçons dans les ANA (25 garçons pour 15 filles) alors que pour les urticaires aiguës la proportion est plus uniforme (neuf garçons pour 12 filles).

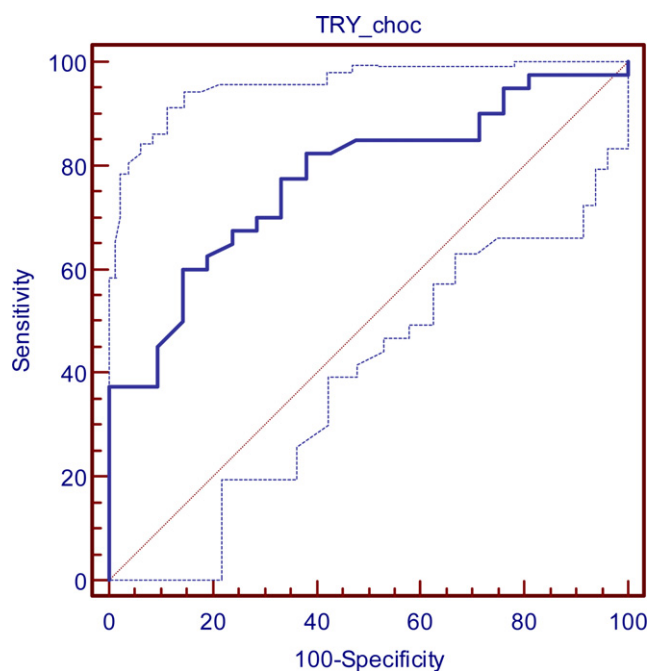


Fig. 2. Courbe ROC comparant les deux populations d'enfants ayant une réaction anaphylactique ou une urticaire aiguë. Pour une valeur seuil de 8,9 µg/l de tryptase la spécificité est de 85,5 % et la sensibilité de 60 %.

Les enfants avec des signes d'ANA ont des valeurs de tryptase à l'admission significativement plus élevées ($12,41 \pm 8,99$ µg/l) que ceux qui ont une urticaire isolée (UI) ($5,55 \pm 3,17$ µg/L), $p = 0,0005$ (Fig. 1). L'aire sous la courbe de la tryptase, réalisée est de 0,75. Pour une valeur seuil de 8,9 µg/l, la spécificité est de 85,7 % pour une sensibilité de 60 % (Fig. 2). Il existe une corrélation significative entre l'intensité des signes cliniques (Fig. 3) et les taux de tryptase. En cas de choc les valeurs sont significativement plus élevées par rapport aux patients ayant deux, trois ou quatre symptômes (Fig. 4).

Chez les patients ayant présenté une ANA les taux de base sont de 4,07 µg/l en moyenne. Dans ce groupe, 29 avaient des antécédents personnels d'atopie. Seuls quatre ont eu un tableau de choc, 34 des signes cutanés, 23 un œdème du visage, des lèvres ou des yeux, 12 des signes de détresse respiratoire, 11 des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements). L'agent responsable était dans 29 cas un aliment, dans

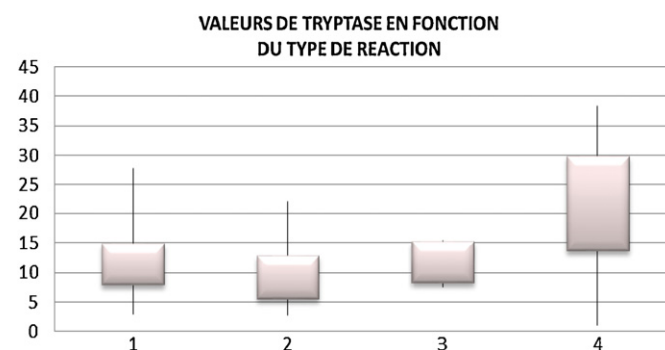


Fig. 3. Valeurs de tryptase en µg/l en fonction du nombre de réaction en cas de réaction anaphylactique : les ordonnées représentent les valeurs de tryptase alors que les abscisses représentent les différentes populations en fonction du nombre de réaction : 1 : deux réactions ; 2 : trois réactions ; 3 : quatre réactions ; 4 : cinq réactions ou choc.

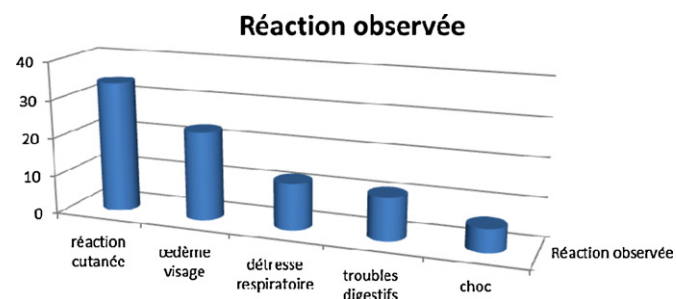


Fig. 4. Réactions observées chez les enfants ayant présentés une réaction anaphylactique.

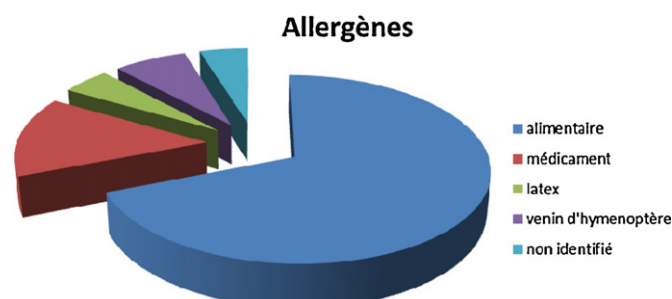


Fig. 5. Répartition des allergènes en cause dans les réactions anaphylactiques de l'enfant.

6 cas un médicament, dans trois cas une piqure d'hyménoptère, et dans deux observations il n'a pas été identifié (Fig. 5).

Tous les enfants dont les taux de tryptase étaient élevés ont fait l'objet d'une consultation spécialisée. Elle a été systématique dans les cas d'ANA et seulement dans les cas d'UI chez les enfants ayant des antécédents allergiques.

4. Discussion

La population d'enfants fréquentant les urgences pédiatriques est très hétérogène. Les urgences vitales y sont rares. La grande majorité consulte pour des symptômes bénins. Les médecins de ces unités ont des sur-spécialités variées, mais peu sont formés à l'allergologie. L'existence d'une unité d'allergologie pédiatrique

a proximité amène à discuter de dossiers complexes comme les cas d'ANA. C'est dans ce contexte que l'usage du dosage de la tryptase sérique a été introduite dans ce service pour répondre à deux objectifs principaux : ne pas passer à côté du diagnostic d'ANA et orienter à bon escient les enfants suspects de réaction allergique vers une consultation spécialisée. Les résultats que nous rapportons dans ce travail nous encouragent à poursuivre ce dosage. En effet il existe une différence très significative des taux de tryptase sérique chez les enfants suspects d'ANA par rapport à ceux qui ont une urticaire aiguë isolée. La symptomatologie n'est pas toujours évocatrice d'une ANA. Certains enfants ont des signes cliniques modérés qui peuvent égarer le diagnostic surtout quand ce sont des manifestations inaugurales [9]. Il suffit que les manifestations cutanées s'accompagnent d'une rhinite, d'une

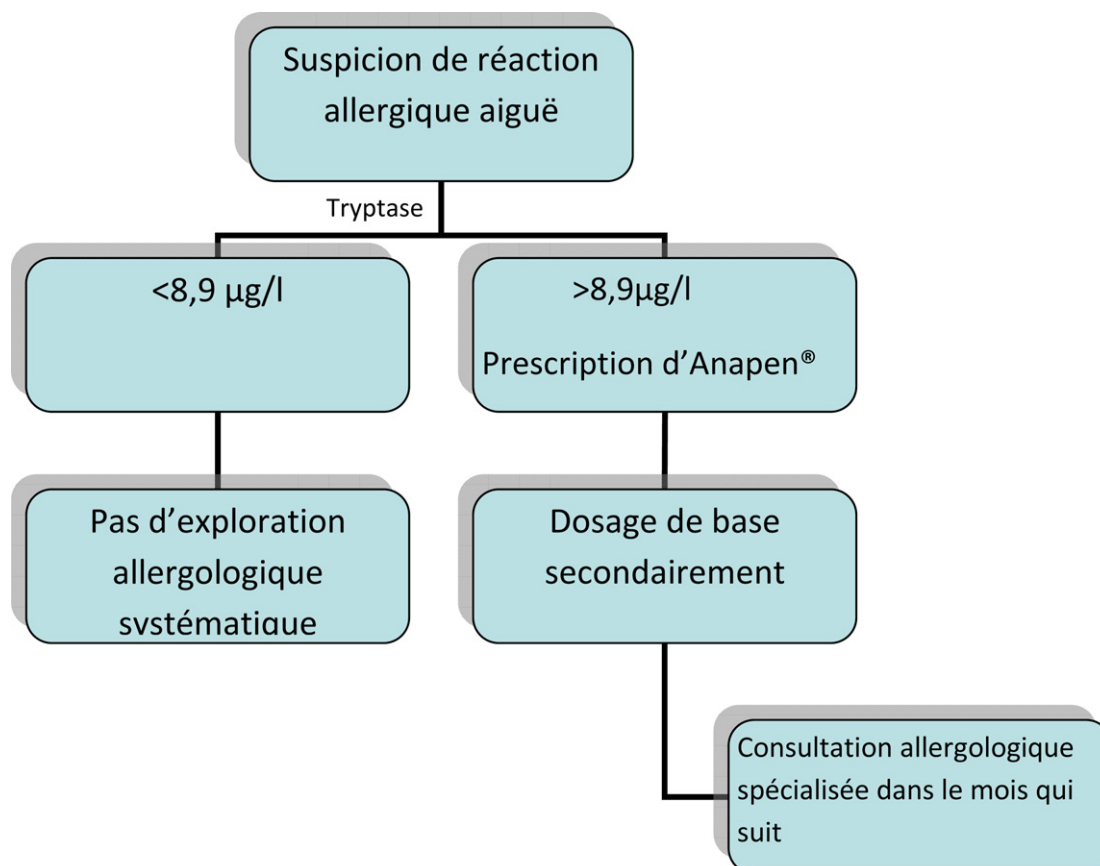


Fig. 6. Conduite à tenir en cas de réaction cutanée suspecte aux urgences pédiatriques.

toux pour en imposer pour une crise d'asthme. C'est le même problème lorsque les signes digestifs dominent. Les réactions urticariennes chez l'enfant sont particulièrement fréquentes, en raison des phénomènes d'histamino-libération non spécifique. À l'inverse, comme le montre bien notre étude, les réactions cutanées sont souvent les premiers signes de l'ANA [3], ce qui peut ajouter à la confusion diagnostique pour peu qu'une injection de corticoïde soit initiée sans certitude diagnostique. Dans ce contexte d'incertitude diagnostique, une valeur très élevée de tryptase est un élément déterminant, même sans connaître les valeurs de base de l'enfant [10].

Le deuxième intérêt du dosage de tryptase est de proposer une orientation ciblée, en consultation spécialisée des enfants suspects d'allergie aiguë (AA). Il serait possible de retenir la valeur seuil de 8,9 µg/l pour proposer des investigations complémentaires, en supposant que l'interrogatoire ne révèle pas de facteur déclenchant spécifique. L'organigramme que nous rapportons (Fig. 6) constitue surtout une aide décisionnelle pour les structures d'urgences pédiatriques. Il n'est malheureusement pas toujours possible de proposer ce test en routine. Comme tout marqueur biologique, ce dosage se heurte à des contraintes techniques dont la réalisation rapide du prélèvement dans les 30' à deux heures, dans l'idéal, après le début des symptômes. Ce délai court ne permet pas une utilisation plus large de cet outil en pratique de médecine d'urgence. Par rapport à d'autres dosages biologiques (histamine, cytokines...) il peut néanmoins être effectué dans des laboratoires conventionnels [11]. En pédiatrie il y a peu de circonstances cliniques expliquant un taux de base élevé [3]. Récemment une équipe a mis en évidence une augmentation des taux de tryptase sérique en cas d'eczéma nummulaire [12]. De toute façon une augmentation de plus de 50 % du taux de base signe une réaction anaphylactique. Une autre contrainte concerne l'obtention plus ou moins rapide du résultat. La disponibilité immédiate de celui-ci est exceptionnelle. C'est surtout dans les jours qui suivent le passage de l'enfant que le résultat est connu, ce qui permet de le convoquer en consultation spécialisée.

Nous avons été surpris de constater qu'aucun enfant admis pour suspicion d'ANA n'avait reçu de l'adrénaline avant l'admission. C'est toutefois une constatation faite dans d'autres études [13]. Pourtant dans les trois quarts des cas les enfants avaient une allergie alimentaire connue et les symptômes qu'ils

présentaient étaient suffisamment évocateurs pour justifier ce traitement. Dans ce sens, l'utilisation à visée pédagogique, d'un taux de tryptase élevé ne doit pas être négligé pour renforcer les mesures d'éviction et justifier un complément d'éducation de la famille de l'enfant et de son médecin traitant.

Conflit d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] Younker J, Soar J. Recognition and treatment of anaphylaxis. *Br Assoc Crit Care Nurse* 2010;15:94–8.
- [2] Tse Y, Rylance G. Emergency management of anaphylaxis in children and young people: new guidance from the Resuscitation Council (UK). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009;94:97–101.
- [3] Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S161–81.
- [4] Monneret-Vautrin DA, Romano MC, Kanny G, Morrisst M, Beaudoin F, Parisot L, et al. Le projet d'accueil individualisé pour urgence allergique : situation en France métropolitaine et dans les Dom-Tom en 2002. *Press Med* 2003;32:61–6.
- [5] Murano A, Roberts G, Clark A, Eigemanmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2007;62:857–71.
- [6] Komarow HD, Hu Z, Brittain E, Uzzaman A, Gaskins D, Metcalfe DD. Serum tryptase levels in atopic and non atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;24:845–8.
- [7] Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DR, Peake JE, Brown AF. Pediatric emergency department anaphylaxis: different pattern from adults. *Arch Dis Child* 2006;91:159–63.
- [8] Sampson H, Munoz-Furlong A, Bock S, Schmitt C, Bass R, Chowdhury B, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584–91.
- [9] Estelle F, Simons R. Anaphylaxis in infant: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:537–40.
- [10] George H. Tryptase, genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1411–4.
- [11] Stone SF, Cotterell C, Isbisher GK, Holdgate A, Brown SGA. Elevated serum cytokines during anaphylaxis: identification of potential mediators of acute allergic reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:786–92.
- [12] Lange L, Rietschel E, Hunzelmann N, Hartmann K. Elevated levels of tryptase in children with nummular eczema. *Allergy* 2008;63:941–50.
- [13] Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IT, Bochner BS, Golden DBK, Finkelmann D, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S2–4.