



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 (2009) xxx-xxx

Article original

Détermination du taux sérique de tryptase dans une population pédiatrique

Determination of the baseline tryptase level in a pediatric population

Z. Ibrahim^a, P. Bongrand^b, P. Carayon^a, J. Vitte^{b,*}

^aLaboratoire de biochimie, hôpital de La Timone, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

^bLaboratoire d'immunologie, hôpital de La Conception, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

Reçu le 10 mai 2009 ; accepté le 22 mai 2009

Résumé

Contexte. – La mesure de la tryptase sérique est utilisée aujourd'hui dans le cadre des anaphylaxies, des mastocytoses systémiques et pour le suivi de certaines hémopathies malignes. Son dosage peut être réalisé post mortem et avoir une valeur médico-légale. Le taux de tryptase serait prédictif du risque de réaction clinique grave chez le patient allergique. Les valeurs de référence de la tryptase sérique ont été établies chez l'adulte seulement.

Objectif. – Déterminer les valeurs basales de la tryptase sérique dans une population pédiatrique.

Patients et méthodes. – Nous avons mesuré la tryptase sérique par la méthode ImmunoCAP (Phadia[®]) chez 137 enfants âgés de dix jours à 14 ans, allergiques ou non. Les résultats ont été analysés selon l'âge, le sexe, le contexte clinique et biologique.

Résultats. – Les nourrissons de moins de 12 mois présentent les taux de tryptase sérique les plus élevés, avec un maximum entre zéro et trois mois ($8,36 \pm 2,93 \mu\text{g/l}$). Les valeurs sont stables et basses (entre 3,5 et 4 $\mu\text{g/l}$) de 12 mois à 14 ans, sans variation liée au sexe. Les taux de tryptase sont élevés chez les nourrissons atopiques ou allergiques.

Conclusion. – Les valeurs de référence de la tryptase établies chez l'adulte peuvent être utilisées chez l'enfant à partir d'un an, le nourrisson présentant des taux de tryptase plus élevés, notamment avant trois mois.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Tryptase ; Nourrisson ; Pédiatrie ; Anaphylaxie ; Mort subite du nourrisson ; Mastocytose

Abstract

Background. – Serum tryptase determination is a valuable tool for the management of anaphylaxis, of systemic mastocytosis and of some malignant hemopathies. Post mortem levels of tryptase contribute to establish the cause of death. In allergic patients, baseline tryptase levels may predict the risk of severe clinical reactions. Despite this wide range of applications, reference tryptase levels have only been established in adults.

Aim. – We sought to determine reference baseline levels of total serum tryptase in a pediatric population.

Patients and methods. – We measured serum total tryptase levels with the ImmunoCAP (Phadia[®]) method in 137 children aged 10 days to 14 years, atopic and non-atopic. Results were analyzed according to age, sex, atopic condition.

Results. – Infants under 12 months display the highest tryptase levels, with a maximum between 0 and 3 months ($8,36 \pm 2,93 \mu\text{g/l}$). Baseline levels are low and stable, around 3,5 to 4 $\mu\text{g/l}$, in children aged 12 months to 14 years. Higher levels of tryptase are measured in atopic infants.

Conclusion. – Reference values established in adults are also appropriate in children over 1 year, but younger infants display higher tryptase levels, especially before the age of 3 months.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Tryptase; Infant; Pediatrics; Anaphylaxis; Sudden infant death; Mastocytosis

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jvitte@ap-hm.fr (J. Vitte).

1. Introduction

Le terme de « tryptase » désigne un groupe de sérine-protéases contenues dans les granules des mastocytes humains et animaux [1,2]. Chez l'homme, les granules mastocytaires contiennent principalement des tétramères de tryptases α et β , stockés sous forme active aux côtés de cytokines comme le *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) et l'interleukine 4 (IL-4). Il existe d'importantes variations génétiques (individus génétiquement déficients en tryptase α) et topographiques (selon la population de mastocytes considérée). Le rôle physiologique des tryptases est encore incomplètement connu : chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, activation des monocytes et macrophages par les produits de protéolyse, prolifération des fibroblastes et synthèse de collagène [2]. Les tryptases participeraient ainsi à l'inflammation, à la fibrose et, hors contexte allergique, à l'immunité innée.

Les granulocytes basophiles renferment aussi dans leurs granules des tryptases matures et actives, mais dans une proportion infime (moins de 1 %) par rapport aux mastocytes [3].

Chez l'homme, à l'état basal, un faible taux de tryptase β sous forme de zymogène (protryptase) est détectable dans le sang circulant. Lorsqu'une dégranulation massive des mastocytes se produit, les tétramères α ou β stockés sont libérés et passent dans la circulation systémique. Ce sont donc les formes actives et immatures de tryptase que l'on dose dans le sérum, sous le nom générique de « tryptase totale » [1].

Après une dégranulation mastocytaire, la demi-vie de la tryptase est de deux heures dans le sang circulant ; elle est très stable dans les échantillons de sang, même conservés à température ambiante [4]. Étant donnée la bonne corrélation entre l'histaminolibération et la libération de tryptase lors des anaphylaxies, le dosage de la tryptase a pratiquement remplacé celui de l'histamine devant une suspicion d'anaphylaxie [5].

D'autres circonstances peuvent justifier un dosage de la tryptase sérique : mastocytoses [6], hémopathies malignes [7,8], allergies aux venins d'hyménoptères [9,10] et la liste ne cesse de s'allonger [11]. À notre connaissance, les valeurs de référence de la tryptase ont été établies chez l'adulte, sans qu'il y ait eu un travail spécifiquement orienté vers l'enfant, en dehors de certaines pathologies [11,12]. Or, les pathologies atopiques ou allergiques étant fréquentes et préoccupantes chez le nourrisson et l'enfant, une meilleure connaissance des valeurs sériques de tryptase dans cette population est indispensable. Nous avons donc mesuré le taux de tryptase sérique dans 137 échantillons sériques pédiatriques consécutifs, provenant de nourrissons et d'enfants allergiques ou non. Deux résultats importants sont à retenir :

- les valeurs de référence établies chez l'adulte peuvent être utilisées aussi chez l'enfant, dont le taux moyen de tryptase sérique se situe aux alentours de 3,5 à 4 $\mu\text{g/L}$;
- le nouveau-né et le nourrisson de moins de trois mois présentent des taux sériques de tryptase significativement plus élevés, en moyenne 8,4 $\mu\text{g/L}$.

Par ailleurs, une élévation modeste mais significative du taux de tryptase sérique est observée chez les nourrissons atopiques ou allergiques par rapport à ceux indemnes de ce type de pathologies.

2. Matériel et méthodes

2.1. Échantillons sanguins

Des fonds de tubes pédiatriques ont été collectés au laboratoire de biochimie et au laboratoire d'immunologie, représentant du sérum en excès par rapport aux analyses prescrites. Les échantillons provenant du laboratoire de biochimie concernaient des nourrissons et des enfants consultant pour des pathologies non allergiques et/ou non atopiques, alors que les échantillons collectés au laboratoire d'immunologie provenaient de bilans de diagnostic ou de suivi de pathologies allergiques. Nous avons exclu les échantillons issus de patients issus de réanimation et/ou suspects d'anaphylaxie et/ou dont l'état clinique ou les paramètres biologiques étaient altérés. Au total, 137 échantillons ont été analysés.

2.2. Méthodes

Le dosage de la tryptase sérique a été réalisé par la méthode ImmunoCAP[®], en utilisant un appareil UniCAP 100[®] et les réactifs correspondants (Phadia SA[®]). Les courbes de calibration, les contrôles de qualité, les contrôles internes et externes sont réalisés régulièrement au cours de l'activité de routine.

2.3. Expression des résultats

Les résultats sont exprimés comme la moyenne $\pm$ l'écart-type de chaque valeur, sauf dans la Fig. 1, où pour des raisons de représentation graphique, l'écart-type a été remplacé par l'erreur standard moyenne. La comparaison statistique a été réalisée grâce au test de Student ; le seuil de signification a été défini à $p = 0,05$.

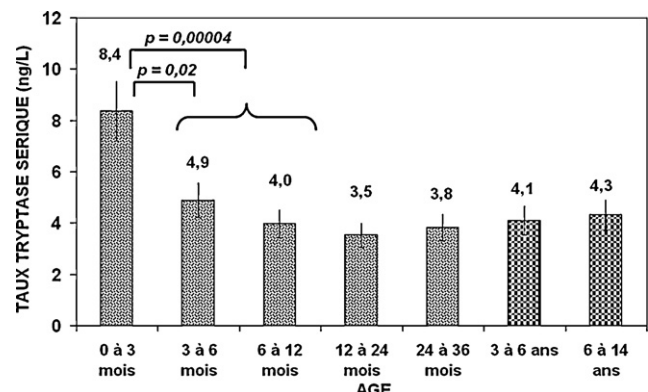


Fig. 1. Variations du taux de tryptase sérique selon l'âge (moyenne $\pm$ erreur standard). Une élévation significative est observée dans le groupe zéro à trois mois, par rapport au groupe d'âge suivant ($p = 0,02$) et par rapport à l'ensemble des nourrissons âgés de trois à 12 mois ($p = 4 \times 10^{-5}$). À partir de 12 mois, les taux restent bas et stables jusqu'à l'adolescence.

3. Résultats

3.1. Démographie

Les 137 échantillons analysés concernent, pour 91 d'entre eux, des nourrissons et enfants exempts de manifestations atopiques ou allergiques, ci-après désignés non atopiques (NA). Les 46 autres sont issus de patients connus ou suspectés atopiques ou allergiques, ci-après désignés AA. Soixante échantillons, dont 26 fonds de tubes de patients NA, proviennent de nourrissons âgés de moins de 36 mois. Soixante-dix-sept échantillons, dont 65 NA, proviennent d'enfants âgés de trois à 14 ans. Les deux sexes sont également représentés chez les nourrissons, avec 28 filles et 32 garçons ; une prédominance de 49 garçons pour 28 filles est observée dans le groupe d'âge trois à 14 ans. La répartition par sexe est identique quel que soit le statut atopique ou non du patient. Le [Tableau 1](#) récapitule les données démographiques de notre population.

3.2. Mesures du taux de tryptase

Sur la totalité de l'échantillon, le taux moyen de tryptase sérique est de $4,54 \mu\text{g/l}$, avec un écart-type de $3,72 \mu\text{g/l}$. La valeur minimum est de $0,5 \mu\text{g/l}$, observée chez quatre nourrissons âgés de 15 à 32 mois et chez deux enfants âgés de dix ans. Le maximum est de $34,9 \mu\text{g/l}$, suivi de six mesures entre 10 et $14 \mu\text{g/l}$. Cliniquement, le nourrisson testé à $34,9 \mu\text{g/l}$, âgé de trois semaines, avait présenté une urticaire généralisée au décours de laquelle, après dosage des IgE spécifiques, avait été affirmée une allergie aux protéines du lait de vache. Cette valeur ne correspond pas à un taux basal et a donc été exclue du raisonnement ultérieur.

Les mesures de tryptase sérique réalisées chez les nourrissons sont relativement élevées et ce, d'autant plus qu'il s'agit d'un jeune nourrisson. Cela nous a incité à comparer plusieurs tranches d'âge entre la naissance et 36 mois ([Tableau 2](#) et [Fig. 1](#)). On constate ainsi que le taux de tryptase est plus élevé, de manière significative, chez le nouveau-né et le jeune nourrisson, atteignant $8,36 \pm 2,93 \mu\text{g/l}$ avant trois mois. Il diminue rapidement entre trois et six mois, avec une valeur moyenne de $4,9 \pm 2,11 \mu\text{g/l}$ dans cette tranche d'âge. La décroissance se poursuit jusqu'à 24 mois ($3,97 \pm 2,01 \mu\text{g/l}$ entre six et 12 mois, puis $3,53 \pm 1,51 \mu\text{g/l}$ entre 12 et 24 mois). Les valeurs observées restent ensuite stables, avec une moyenne proche de $4 \mu\text{g/l}$ jusqu'à l'adolescence ([Tableau 2](#) et [Fig. 1](#)).

L'analyse du taux de tryptase selon le sexe ne retrouve pas de différence significative : $4,25 \pm 2,58 \mu\text{g/l}$ chez les nourrissons filles versus $4,29 \pm 2,02 \mu\text{g/l}$ chez les garçons (résultats non représentés). De même, chez les filles de trois à 14 ans, on mesure un taux moyen de $3,80 \pm 2,42 \mu\text{g/l}$ contre $4,51 \pm 2,96 \mu\text{g/l}$ chez les garçons de même âge.

Lorsque l'on compare les taux de tryptase chez les nourrissons AA et NA, on observe une augmentation légère mais significative chez les premiers : $3,03 \pm 1,71 \mu\text{g/l}$ chez les 12 à 24 mois NA contre $4,29 \pm 0,57 \mu\text{g/l}$ chez les AA, $p = 0,04$.

Tableau 1

Caractéristiques démographiques de l'échantillon pédiatrique étudié.

Effectif	Âge	Nombre de filles	Nombre d'atopiques/allergiques
8	0 à 3 mois	4	5
6	3 à 6 mois	2	5
9	6 à 12 mois	7	8
20	12 à 24 mois	8	8
17	24 à 36 mois	7	8
27	3 à 6 ans	8	5
50	6 à 14 ans	20	7

Tableau 2

Analyse détaillée du taux de tryptase sérique mesuré dans les différentes classes d'âge.

Âge	Taux de tryptase moyen ($\mu\text{g/l}$)	Écart-type ($\mu\text{g/l}$)	Valeurs extrêmes
0 à 3 mois	8,36	2,93	3,93–12,5
3 à 6 mois	4,90	2,11	2,33–7,61
6 à 12 mois	3,97	2,01	1,58–8,02
12 à 24 mois	3,53	1,51	0,5–6,28
24 à 36 mois	3,83	1,82	0,5–7,63
3 à 6 ans	4,11	2,31	1,13–13,4
6 à 14 ans	4,32	3,03	0,5–13,7

Cette différence est absente dans la tranche d'âge zéro à trois mois, où des valeurs élevées sont notées systématiquement ($7,88 \pm 2,66 \mu\text{g/l}$ chez les NA et $8,72 \pm 3,08 \mu\text{g/l}$ chez les AA).

4. Discussion

À notre connaissance, ce travail est le premier visant à établir des valeurs de référence pour le taux basal de tryptase chez l'enfant tout-venant. L'établissement de valeurs de référence est indispensable pour une utilisation optimale du dosage de la tryptase sérique dans les différentes circonstances cliniques. Nous avons analysé 137 échantillons pédiatriques, dont 60 provenaient d'enfants âgés de moins de trois ans et 77 d'enfants âgés de trois à 14 ans. Aucun des enfants n'est porteur d'une pathologie chronique dont la surveillance comprendrait le dosage itératif de la tryptase sérique (mastocytose systémique, hémopathies malignes). Aucun des échantillons ne présente un taux indosable.

Nous mettons en évidence des valeurs de tryptase basses et très stables entre 24 mois et 14 ans, soit $4,17 \pm 2,65 \mu\text{g/l}$. Ces valeurs sont très proches de celles rapportées par Lange et al. chez 32 patients d'âge moyen 35 mois répartis en trois groupes : eczéma atopique en exacerbation (Scorad > 50), eczéma atopique corticodépendant et eczéma nummulaire, avec des médianes de tryptase sérique de $3,5 \pm 1,54 \mu\text{g/l}$; $4,54 \pm 1,32 \mu\text{g/l}$ et $4,51 \pm 18,72 \mu\text{g/l}$ respectivement. Le dernier groupe présentait une importante dispersion des valeurs de tryptase liée à la détection de trois fortes élévations sur 14 à $71,6 \mu\text{g/l}$, $26,4 \mu\text{g/l}$ et $21,6 \mu\text{g/l}$. Dans les deux premiers cas, où les enfants avaient été suivis par la suite, les auteurs rapportaient la diminution des taux de tryptase au cours du traitement jusqu'à des valeurs de 9,5 et $5,15 \mu\text{g/l}$ [11].

Fait surprenant, nous observons une élévation importante du taux de tryptase chez les très jeunes nourrissons de moins de trois mois : en moyenne $8,36 \mu\text{g/l}$. Cette élévation peut parfois être plus marquée, sans que la clinique soit très inquiétante : nous avons en effet découvert de manière fortuite une élévation à $34,9 \mu\text{g/l}$ chez un nourrisson âgé de trois semaines, allergique avéré au lait de vache (IgE anti-lait de vache à 27 kU/l , méthode ImmunoCAP®), consultant pour une urticaire. Cette élévation s'atténue avec l'âge et disparaît vers 12 mois. À notre connaissance, elle n'a pas été décrite précédemment.

L'implication massive des mastocytes cutanés dans l'urticaire du nouveau-né (érythème toxique du nouveau-né) a été montrée en 2001 par Nelson et al. [13]. Il s'agit d'une réponse immune innée déclenchée par la rencontre du nouveau-né avec les microorganismes futurs commensaux. L'hypothèse d'une activation physiologique des mastocytes, cellules de l'immunité innée, au cours de premières semaines de vie à la suite d'une stimulation immunitaire continue est en effet tentante. Elle permettrait d'expliquer le haut niveau de tryptase que nous observons et pourrait apporter un éclairage nouveau dans la problématique de la mort subite du nourrisson. En effet, un lien entre le taux de tryptase sérique et la survenue de mort subite du nourrisson a été évoqué plusieurs fois, s'appuyant entre autres sur le dosage post mortem de la tryptase [14–16]. Il reste à déterminer si l'élévation de la tryptase sérique, parfois très importante ($44,3 \mu\text{g/l}$ dans le cas rapporté par D'Errico et al. [16]), préexiste ou si elle est due à la dégranulation des mastocytes. La démonstration d'un intérêt prédictif du dosage de la tryptase dans l'évaluation du risque de mort subite serait certainement très utile.

La taille de notre échantillon n'a pas été suffisante pour analyser de manière fine les variations du taux de tryptase entre trois et 12 mois. Il semble cependant que la présence d'un terrain atopique et/ou de pathologies allergiques soit associée à une élévation du taux basal de la tryptase. Si cette observation originale était confirmée, il serait intéressant d'étayer l'éventuelle valeur prédictive de la tryptase vis-à-vis de la sévérité clinique des réactions allergiques.

5. Conclusion

Au total, la mesure du taux de tryptase sérique dans une population pédiatrique nous a permis d'établir des valeurs de référence entre zéro et 14 ans. Les valeurs les plus élevées sont observées chez les nourrissons de moins de trois mois : $8,36 \pm 2,93 \mu\text{g/l}$. Les taux diminuent progressivement jusqu'à l'âge de 12 mois, avec un minimum de $3,53 \pm 1,51 \mu\text{g/l}$ entre 12 et 24 mois, puis restent stables à $4,17 \pm 2,65 \mu\text{g/l}$ jusqu'à l'adolescence. Comme attendu, il n'y a pas de différence liée au sexe : filles et garçons d'âge égal présentent les mêmes taux de tryptase sérique. Une élévation modeste mais significative du

taux de tryptase est observée chez les nourrissons AA : $4,29 \pm 0,57 \mu\text{g/l}$ dans ce groupe contre $3,03 \pm 1,71 \mu\text{g/l}$ chez les nourrissons non allergiques, NA ($p = 0,04$). L'exploration plus approfondie de la tranche d'âge zéro à trois mois et des différences liées au statut atopique ou allergique devront à l'avenir compléter ce travail.

Remerciements

Mme Claude Santi et Mme Dolores Migneret, pour leur participation technique à la réalisation des dosages.

Références

- [1] Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1411–4.
- [2] 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.
- [3] Jogie-Brahim S, Min HK, Fukuoka Y, Xia HZ, Schwartz LB. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1086–92.
- [4] Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, et al. Time course appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989;83:1551–5.
- [5] Vitte J, Bongrand P. Diagnostic de l'anaphylaxie : à propos d'un cas d'anaphylaxie au lait de brebis. *Arch Pediatr* 2008;15:1300–3.
- [6] Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology* 2007;74:121–32.
- [7] Sperr WR, Hauswirth AW, Valent P. Tryptase: a novel biochemical marker of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2257–61.
- [8] Cairoli R, Ripamonti CB, Beghini A, Granata S, Grillo G, Brioschi M, et al. Total serum tryptase: a predictive marker for KIT mutation in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009 [e-pub Apr 28].
- [9] Ruëff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:284–8.
- [10] Potier A, Lavigne C, Chappard D, Verret JL, Chevailler A, Nicolie B, et al. Cutaneous manifestations in hymenoptera and diptera anaphylaxis: relationship with basal tryptase. *Clin Exp Allergy* 2009;39:717–25.
- [11] Lange L, Rietschel E, Hunzelmann N, Hartmann K. Elevated levels of tryptase in children with nummular eczema. *Allergy* 2008;63:947–8.
- [12] Kristjansson S, Shimizu T, Strannegard IL, Wennergren G. Eosinophil cationic protein, myeloperoxidase and tryptase in children with asthma and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:223–9.
- [13] Nelson A, Ulfgren A-K, Edner J, Stabi B, Brismar H, Hultenby K, et al. *Urticaria Neonatorum*: accumulation of tryptase-expressing mast cells in the skin lesions of newborns with erythema toxicum. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:652–8.
- [14] Platt MS, Yunginger JW, Sekula-Perlman A, Irani AM, Smialek J, Mirchandani HG, et al. Involvement of mast cells in sudden infant death syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:250–6.
- [15] Buckley MG, Variend S, Walls AF. Elevated serum concentrations of β -tryptase, but not α -tryptase, in Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). An investigation of anaphylactic mechanisms. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1696–704.
- [16] D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Rossi G, Pomara C, Turillazzi E, et al. β -tryptase and quantitative mast-cell increase in a sudden infant death following hexavalent immunization. *Forensic Sci Int* 2008;179:e25–9.