



BIOMARQUEURS DE L'ALLERGIE

NOUVEAUTÉS

MISES À JOUR SUR LA TRYPTASE

Romy GADISSEUR

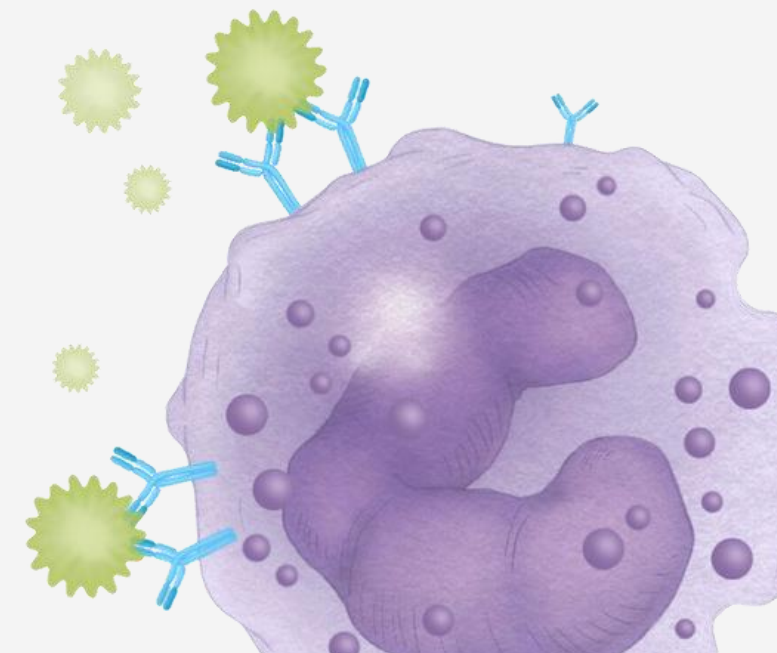
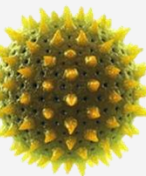
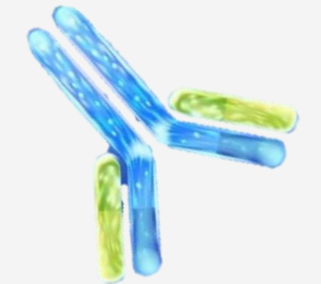
Jeudis de Fleurus

19/12/2024

DEPARTMENT OF CLINICAL CHEMISTRY
University of Liège, CHU Sart-Tilman
Liège, Belgium

EMAIL: ROMY.GADISSEUR@CHULIEGE.BE

CHU
de Liège



Sommaire

01 Allergies IgE-médiées

Epidémiologie
Rappels physiopathologiques

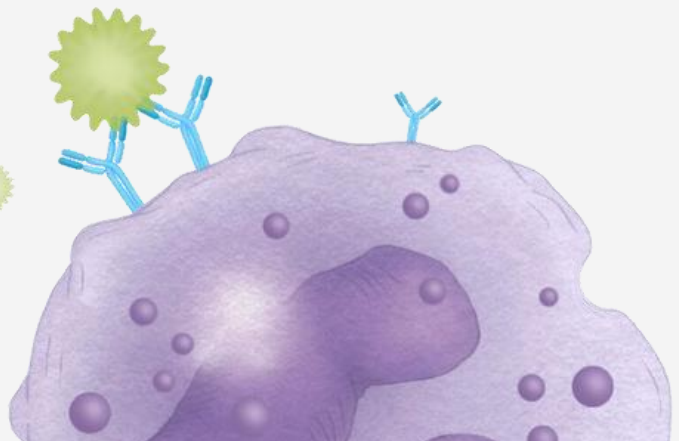
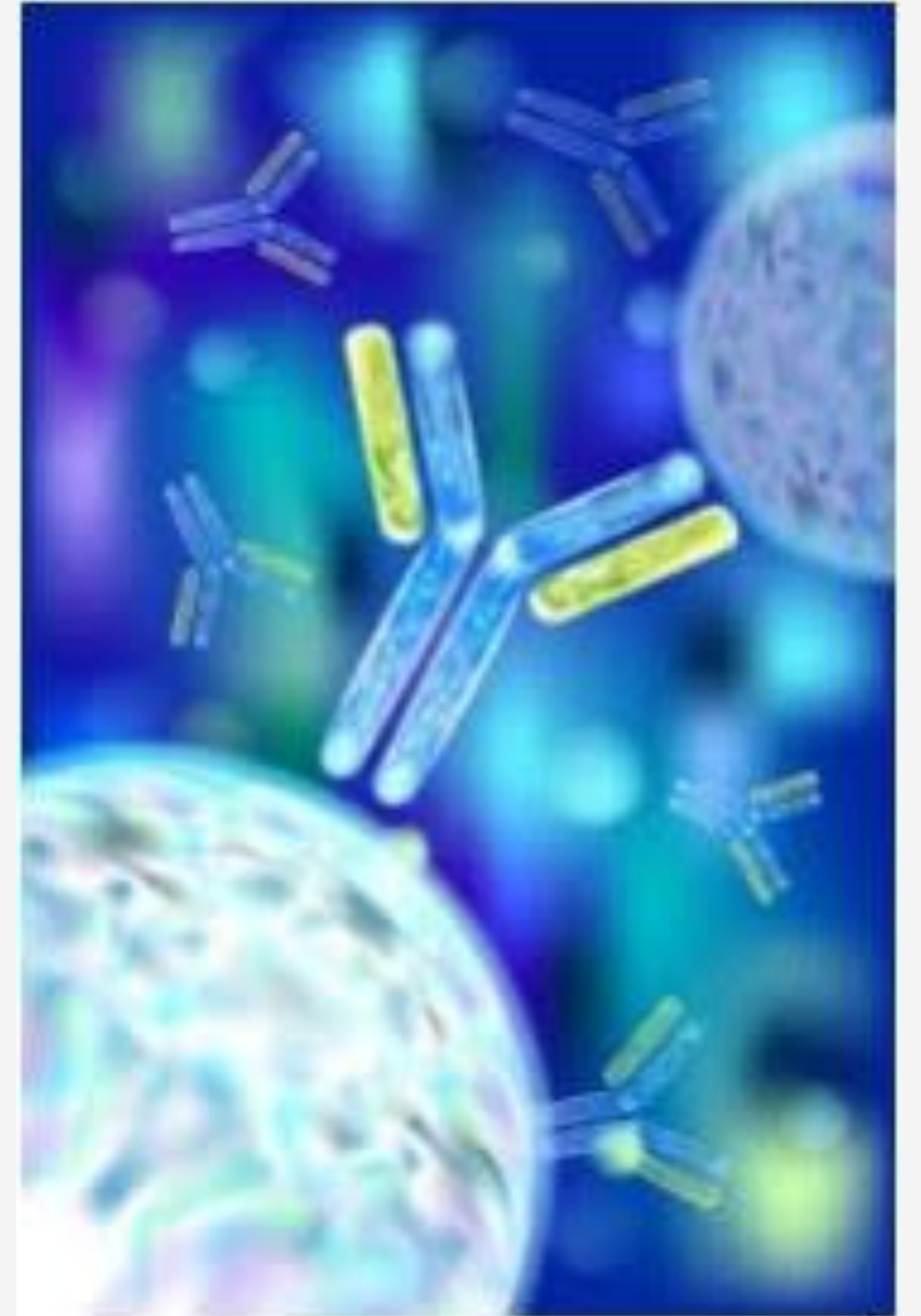
02 Diagnostic clinique

Médecine de Précision
Utilisation rationnelle des outils de laboratoire

03 La Tryptase en routine

04 Conclusion - discussion

Take Home Message



01 Epidémiologie



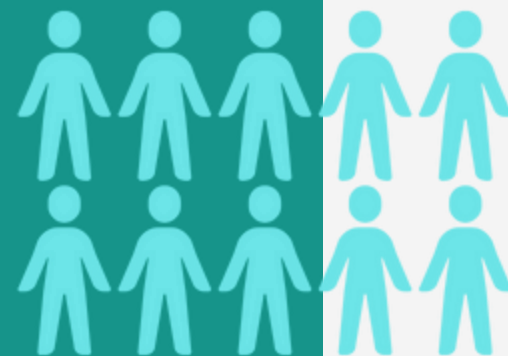
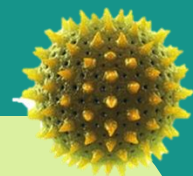
150 000 000 UE citizens
Chronic allergic disease



By 2025 > 50% of all European population will suffer from ALLERGY



100 000 000
Allergic rhinitis



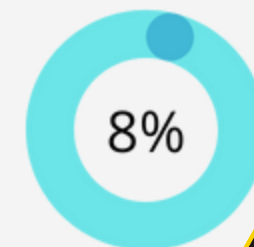
70 000 000
Asthma



In the WORLD (WHO)
339 millions affected by asthma
1 150 deaths per day / 461 000
per year (evitable !)
50% asthma/allergics in 2050



7 000 000 Europeans live
with food allergy



Acute anaphylaxis,
potentially fatal !



01 Rappels physiopathologiques

Immunopathologie

Dysfonctionnement du système immunitaire

Réponse immunitaire inappropriée et inadaptée des mécanismes et effecteurs normaux, survenant lors de la reconnaissance d'antigènes normalement non pathogènes chez le sujet sain.

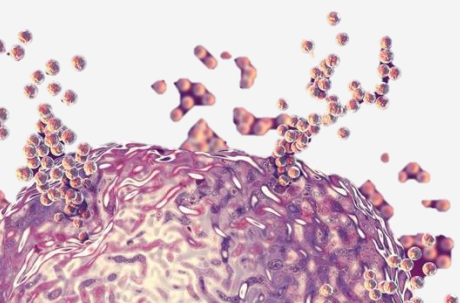
Maladie auto-immune

Réponse inflammatoire contre un antigène du soi

Hypersensibilités

Si des antigènes inoffensifs de l'environnement sont reconnus.

Groupe comprenant notamment les allergies.



01 Rappels physiopathologiques

Immunopathologie

Dysfonctionnement du système immunitaire

Réponse immunitaire inappropriée et inadaptée des mécanismes et effecteurs normaux, survenant lors de la reconnaissance d'antigènes normalement non pathogènes chez le sujet sain.

Hypersensibilité NON immunologique = NON allergique

Mécanismes variés (toxique, pharmacologique...)
Cellules de l'immunité innée (comme les mastocytes via récept.membranaire MRGPRX2)

Hypersensibilité immunologique = allergique

- Médiée par les immunoglobulines E (IgE)
- NON-médiée par les IgE

Hypersensibilités

Si des antigènes inoffensifs de l'environnement sont reconnus.

Groupe comprenant notamment les allergies.



- Médiée par les lymphocytes T (Ly T) : **HS type 4, retardée**
- Médiée par les immunoglobulines G (IgG) : **HS 2/3, cytotoxiques ou alvéolites allergiques extrinsèques**

01 Rappels physiopathologiques

Hypersensibilité allergique

IgE-dépendante - HS type I

Immédiate, symptômes <1h (+/-15min)



Non-atopique

Allergies médicamenteuses ou aux venins d'hyménoptères



Clinique courante avec terrain prédisposant - Atopie

Rhinite allergique, asthme allergique, allergie alimentaire (AA), anaphylaxie



01 Rappels physiopathologiques

Hypersensibilité allergique

IgE-dépendante - HS type I

Immédiate, symptômes <1h (+/-15min)

Clinique courante avec terrain prédisposant - Atopie

Rhinite allergique, asthme allergique, allergie alimentaire (AA), anaphylaxie



Atopie

Une prédisposition génétique personnelle et/ou familiale, apparaissant généralement pendant l'enfance ou l'adolescence, à se sensibiliser et à produire des IgE en excès après l'exposition ordinaire aux allergènes.

=> développer des symptômes typiques d'asthme, de rhinoconjonctivite ou d'eczéma

- Si 1 des parents atopique => 30 % de risque de l'être (+ si le parent atteint est la mère, composante maternelle).
- Si les 2 parents atopiques => 50 % de risque.

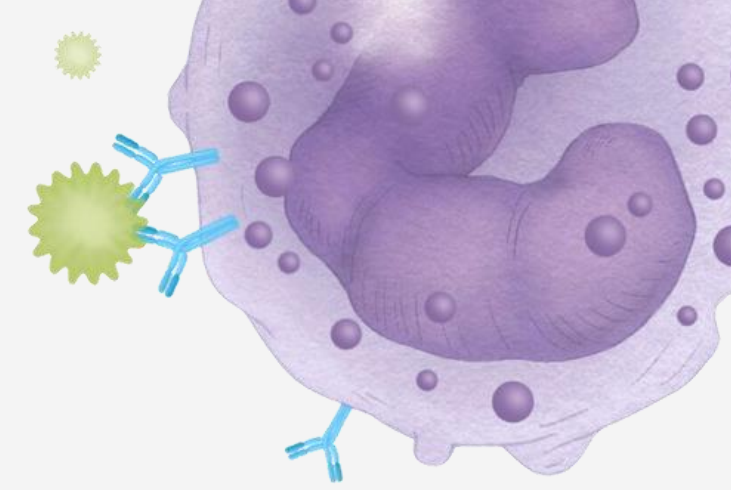
Plusieurs dizaines de polymorphismes génétiques



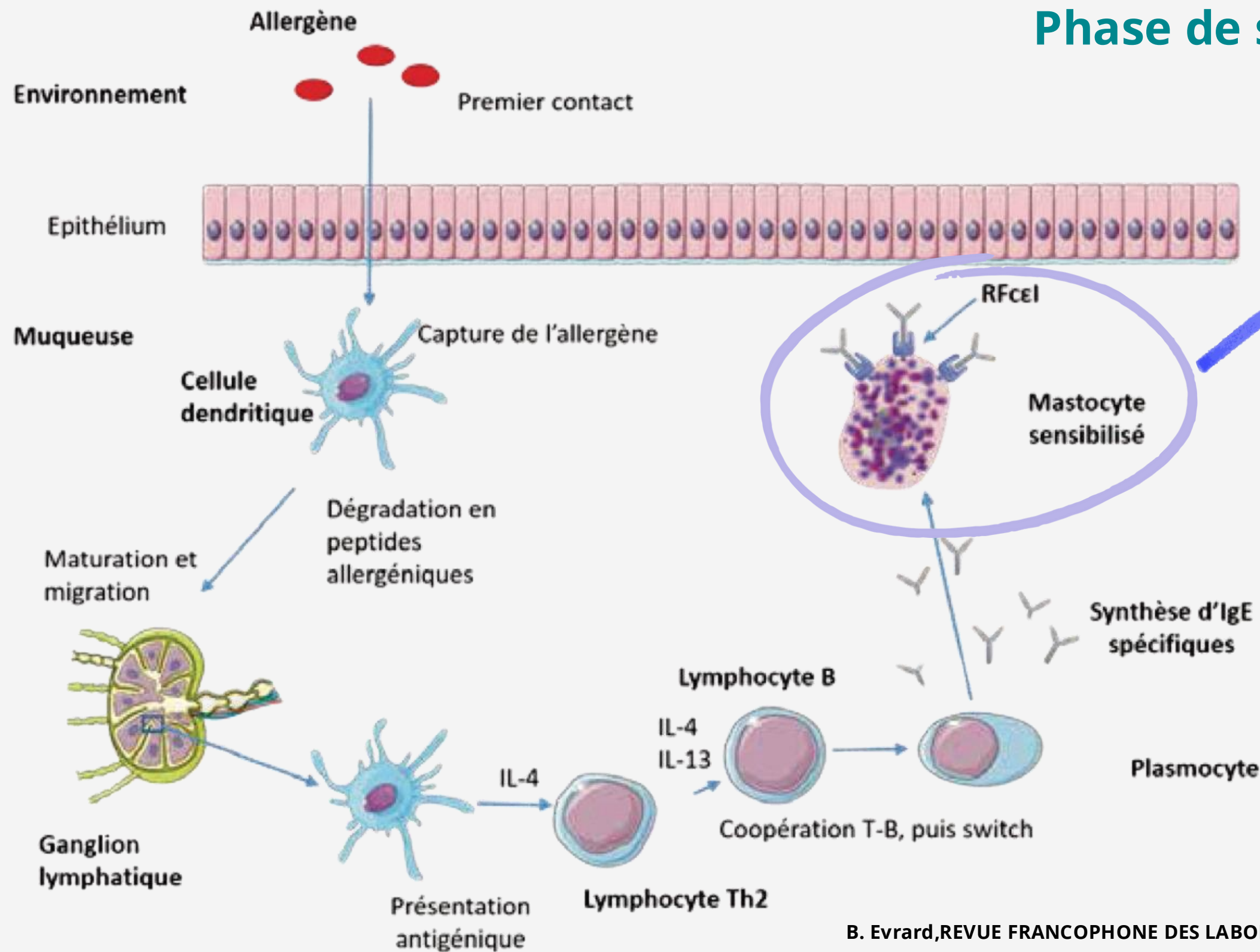
L'allergie est une **maladie multifactorielle**, en partie d'origine génétique, mais ce terrain ne s'exprimera qu'en interaction avec des facteurs environnementaux.



01 Rappels physiopathologiques



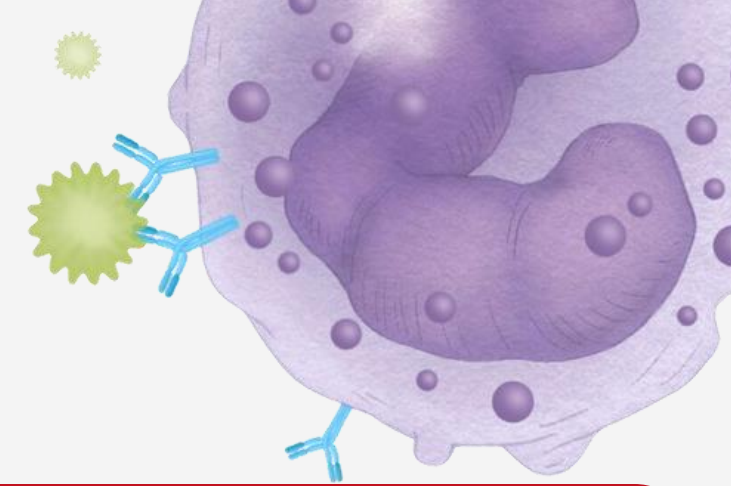
Phase de sensibilisation



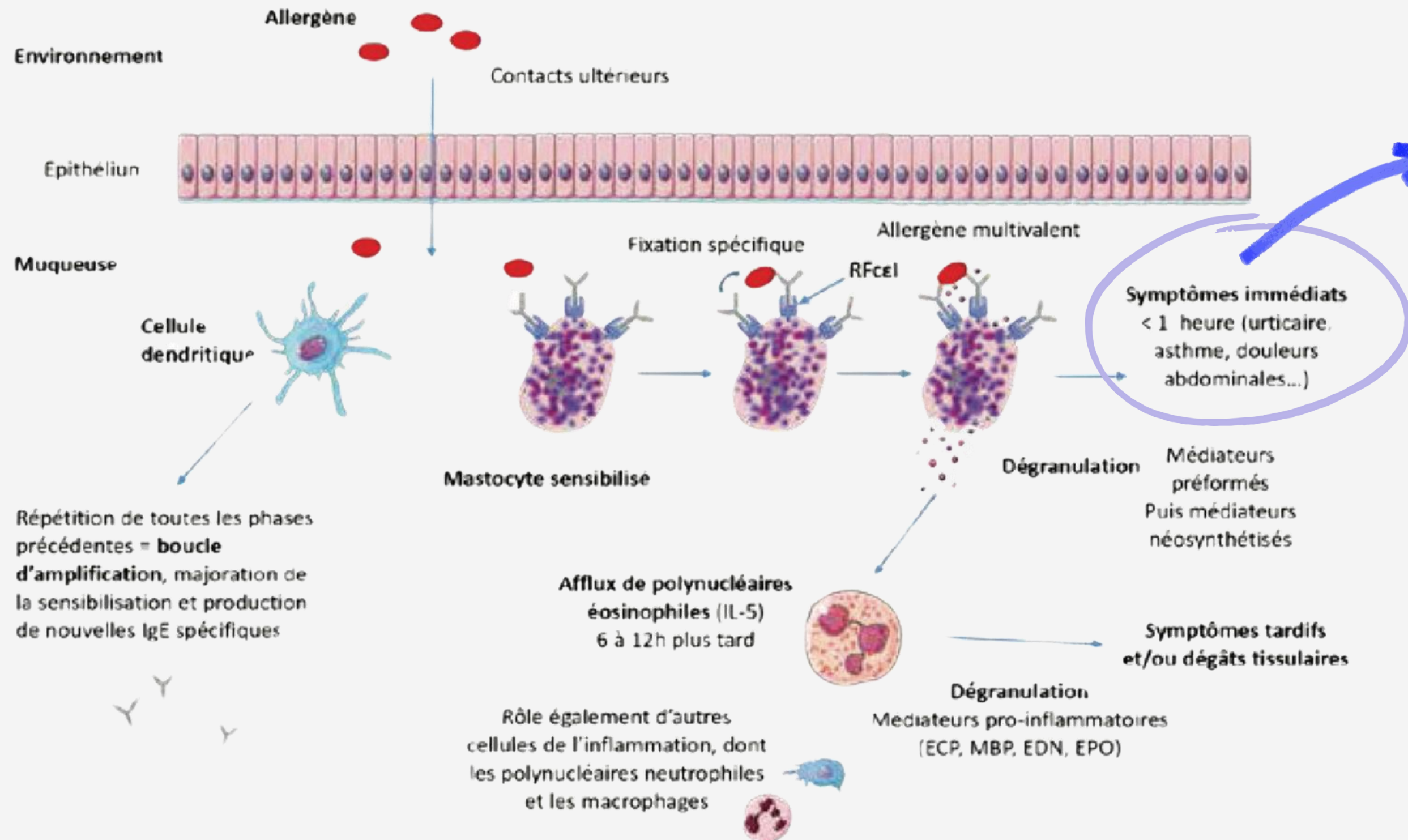
- **IgE** = spécifiques de l'allergène initial, cytophiles,
- => se fixe via leur Fc au RFcε1 des PNB circulants et des mastocytes tissulaires.
- Cellules sensibilisées, recouvertes d'une couronne dense d'IgEs de l'allergène (500 000 RFcε1/ cellule).



01 Rappels physiopathologiques



Phase de réaction



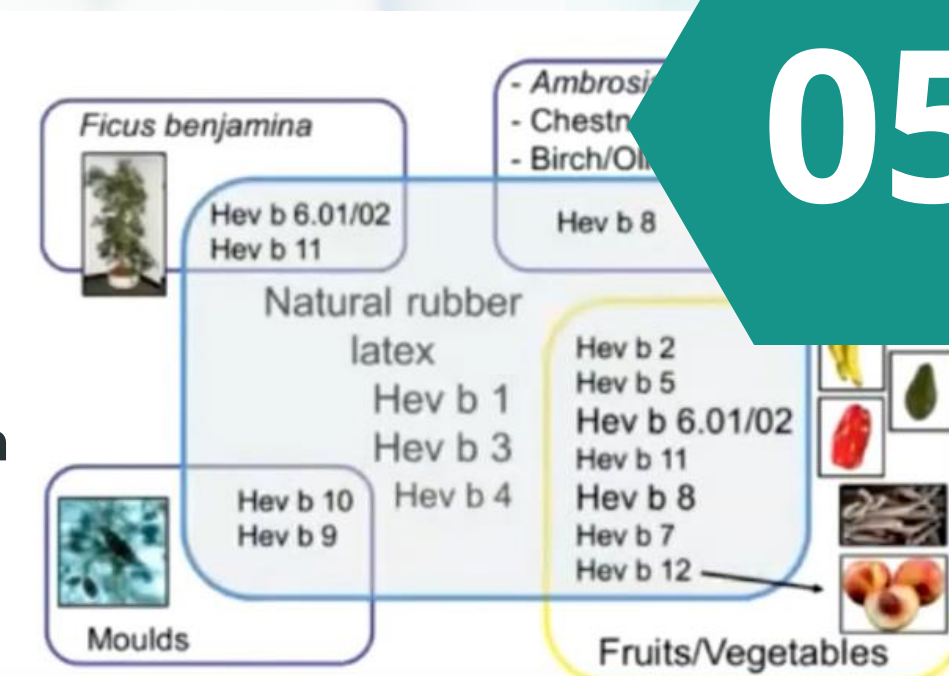
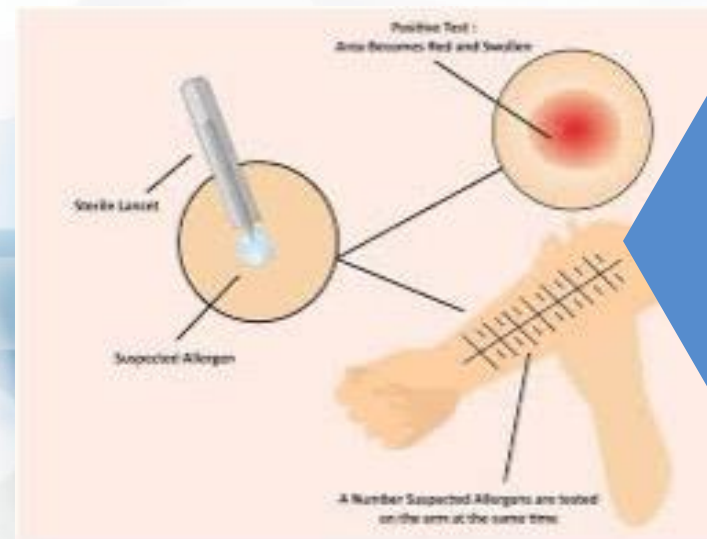
- **Symptômes rapides <1h, quelques minutes après le contact (+/- 15 à 30')**
- La dégranulation => libération de médiateurs préformés, variés, l'histamine, des protéases neutres, dont la tryptase (biomarqueur utile en clinique dans le cadre des réactions anaphylactiques) et divers facteurs chimiotactiques (dont cytokines).



02 Diagnostique clinique

Médecine de précision

- 01** **Symptomatologie**
Sévérité des symptômes
- 02** **Anamnèse clinique**
Délaï de survenue des symptômes
Caractère atopique et héréditaire
Caractère reproductible
- 03** **Tests *in-vivo***
Tests cutanés - extraits commerciaux
ou allergènes natifs
Patch tests (dans certains cas)
- 04** **Tests *in-vitro***
Dosage des IgE spécifiques
Dosage de la Tryptase
- 05** **Allergie moléculaire = Médecine de précision**
Décision d'un suivi de désensibilisation
Réactions croisées
Prévoir la sévérité des réactions



02 Diagnostique clinique

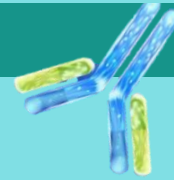
Médecine générale



Manifestations cliniques évocatrices - Histoire clinique complexe

2 étapes :

- **Orientation - prescription bio IgE (extrait pneumallergènes ou trophallergènes)...**



- IgE Totales
- d1 Acariens D.ptero
- d2 Acariens D.farinae
- e5 Chien
- e1 Chat
- t3 Bouleau (Arbre)
- g6 Fléole (Graminée)
- w6 Armoise (Herbacée)
- m6 Alternaria (moisissure)
- m3 Aspergillus (moisissure)
-
- f1 Blanc d'œuf
- f2 Lait de vache
- f3 Cabillaud (morue)
- f4 Froment (blé)
- f13 Arachide
- f17 Noisette
- f202 Noix de cajou
- f14 Soja
- f24 Crevette
- k82 Latex
- i1 Venin d'abeille
- i3 Venin de guêpe
-
- Tryptase (si anaphylaxie)
-

Officialiser - demander aux labos belges >> GRALL



DBPCFC parfois nécessaire en milieu sécurisé !



Allergy

**INAMI -
Max 6 IgE / 24h - 8€14 en +
Multiplex à charge patient
(200€)**

02 Diagnostique clinique

Médecine générale



Manifestations cliniques évocatrices - Histoire clinique complexe

2 étapes :

- Orientation - prescription bio IgE (extrait pneumallergènes ou trophallergènes)...
- Confirmation chez l'allergologue - anamnèse, examen clinique, TC

- Identifier la sensibilisation à l'allergène
- Quantifier l'IgE-réactivité
- 1. Allergène unitaire
- 2. Allergène moléculaire
- 3. Multiplex

- IgE Totales
- d1 Acariens D.ptero
- d2 Acariens D.farinae
- e5 Chien
- e1 Chat
- t3 Bouleau (Arbre)
- g6 Fléole (Graminée)
- w6 Armoise (Herbacée)
- m6 Alternaria (moisissure)
- m3 Aspergillus (moisissure)
-
- f1 Blanc d'œuf
- f2 Lait de vache
- f3 Cabillaud (morue)
- f4 Froment (blé)
- f13 Arachide
- f17 Noisette
- f202 Noix de cajou
- f14 Soja
- f24 Crevette
- k82 Latex
- i1 Venin d'abeille
- i3 Venin de guêpe
-
- Tryptase (si anaphylaxie)
-

Officialiser - demander aux labos belges >> GRALL



DBPCFC parfois nécessaire en milieu sécurisé !



Allergy

**INAMI -
Max 6 IgE / 24h - 8€14 en +
Multiplex à charge patient
(200€)**

02 Nos outils de diagnostic *in-vitro*



Dosage des IgE spécifiques



Peanut Soybean Brazil nut Buckwheat

Extraits - mixtures



Réalisation au
CHU de Liège

nilab Lg



Ara h 1 Ara h 3

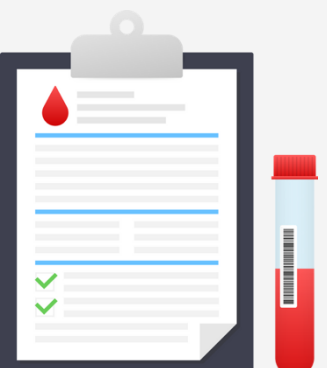
**Composants - allergènes
natifs ou recombinants**



MULTIPLEX TEST

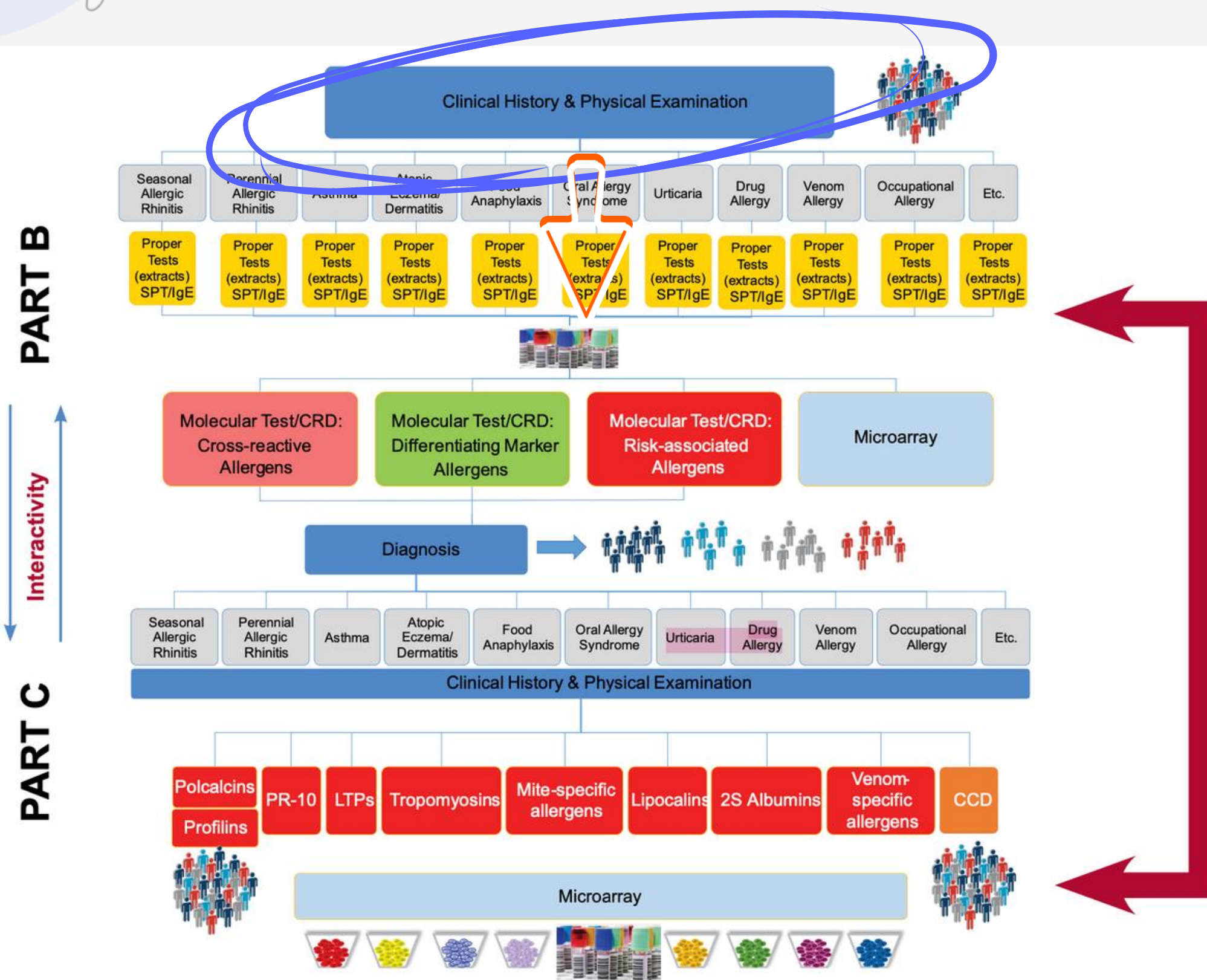


SINGLE TEST





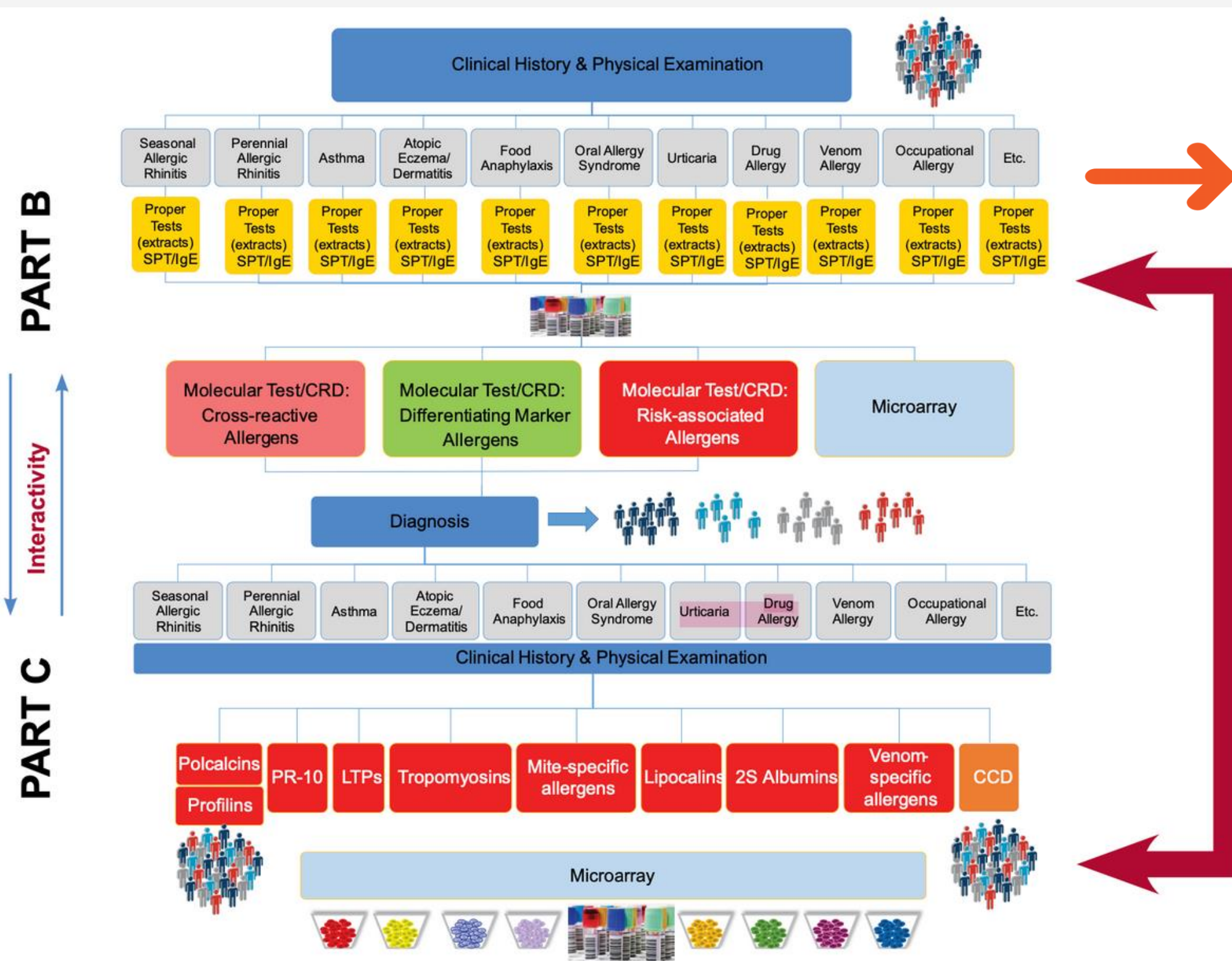
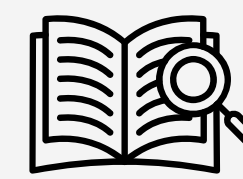
02 Nos outils de diagnostic in-vitro



top-down approach



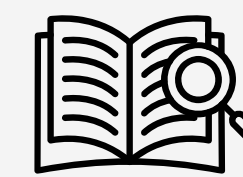
02 Nos outils de diagnostic in-vitro



Dosage IgEs parfois le seul test clinique disponible
De + en + d'indisponibilités des extraits commerciaux !



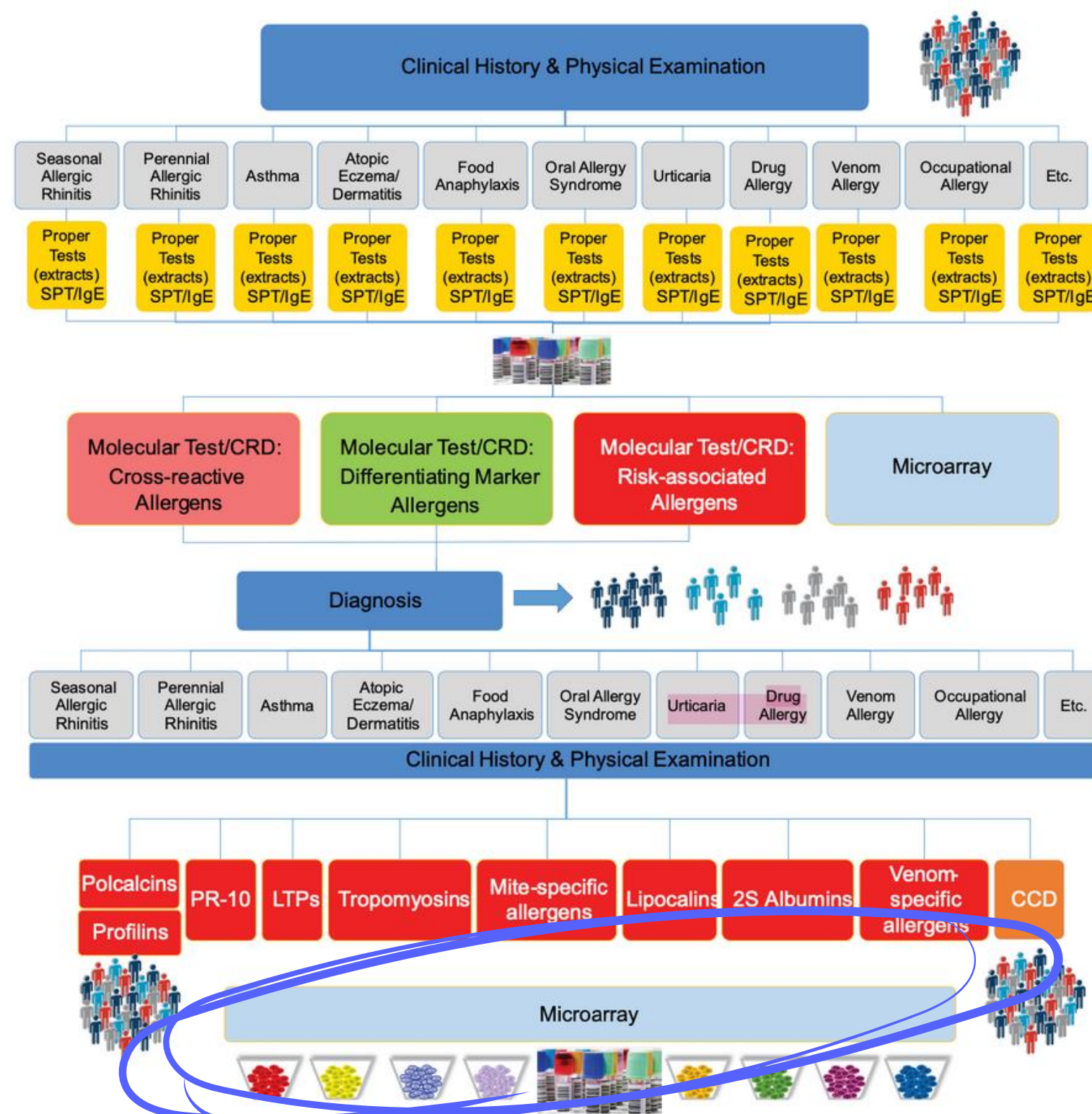
02 Nos outils de diagnostic in-vitro



PART B

Interactivity

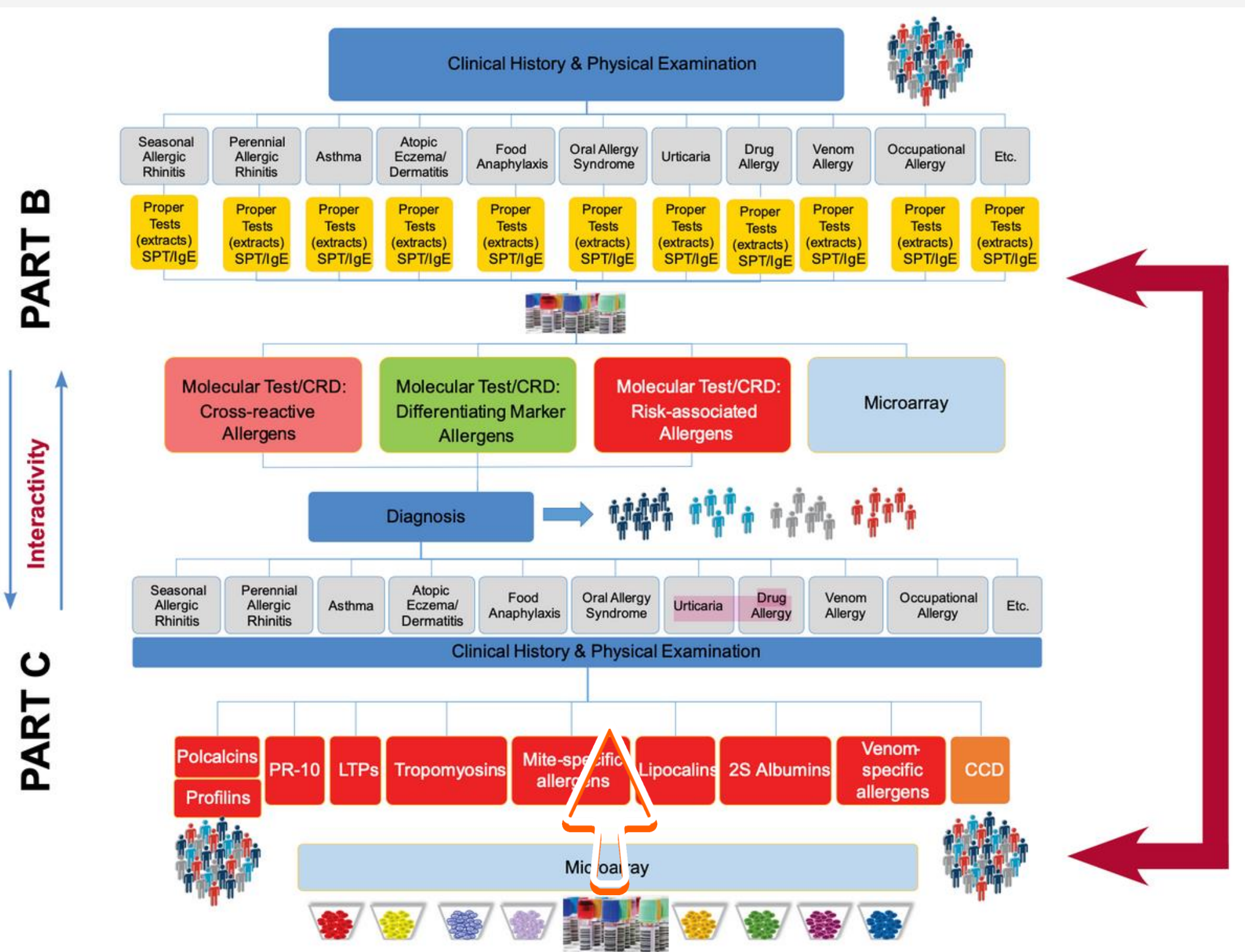
PART C



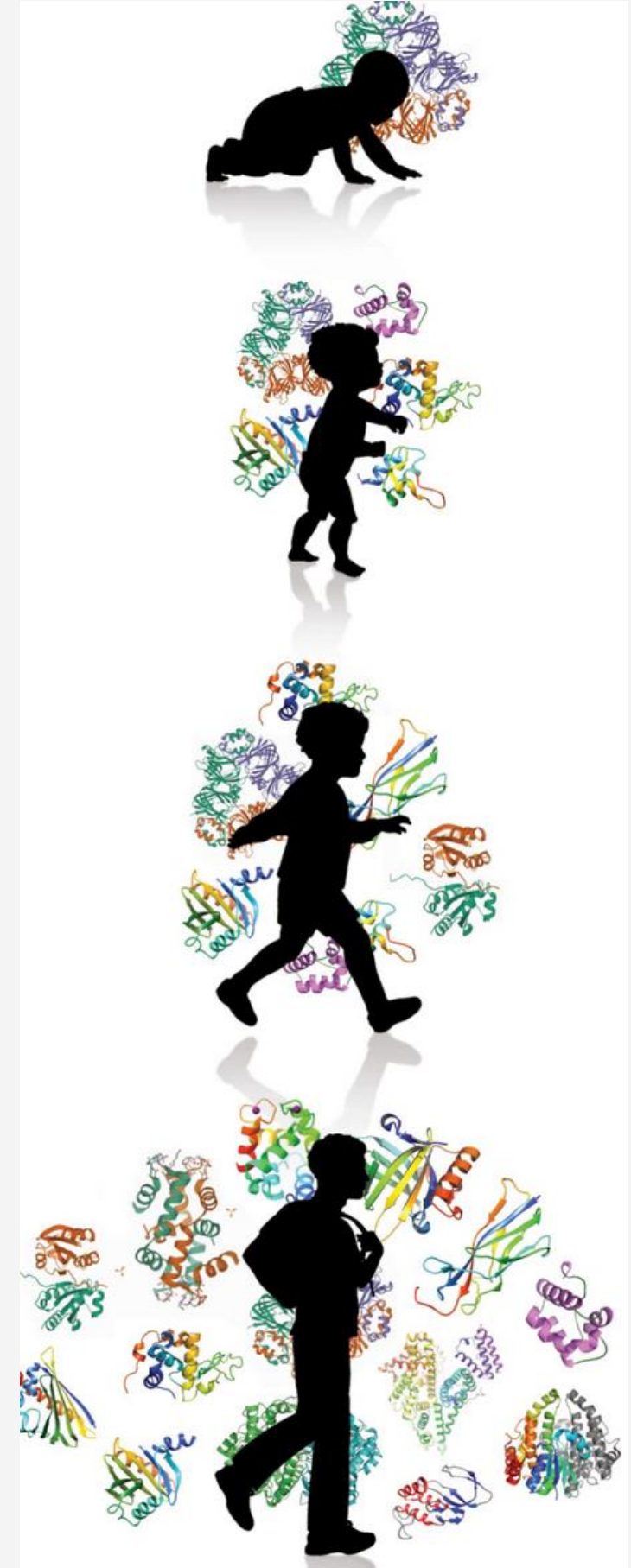
Nos outils de diagnostic in-vitro



adapted from MOLECULAR ALLERGOLOGY USER'S GUIDE
EAACI 2016



bottom-up diagnostic

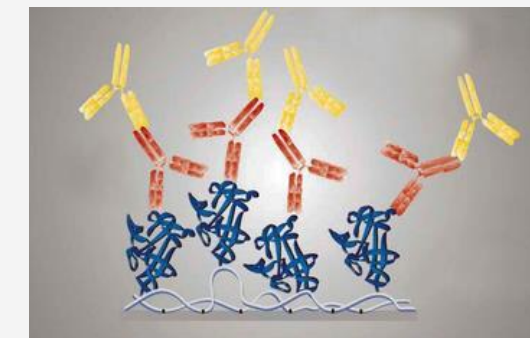


2011

IVDR



200€



Dosage des IgE spécifiques : ImmunoCAP ISAC allergen microarray (Thermofisher diagnostics®)

Multiplex sur **30 µL** de serum
Dosage **SEMI-QUANTITATIF** d'IgEs contre **112 allergènes moléculaires** (natifs et recombinants)

ELISA-sandwich - Allergènes fixés sur matrice solide en polymère - **Ac secondaire fluorescent** - spotting en **triplicat (50-200fg/spot)**- unité **ISU-E** - non dilué

Calibration à l'aide d'un sérum standard = mélange de 14 Ac monoclonaux chimériques homme/souris.

Spot CCD-MUXF3 >>> allergènes natifs

Allergènes uniquement sur ISAC / Non en unitaire :
Bos d lactoferrin, Act d 8 PR10, Bla g 7 TROPO, Pru p 1 PR10, Ole e 7 LTP, Bet v 4, CCD-MUXF3.

Littérature abondante



Indications

Allergies alimentaires multiples et sévères

Sensibilisation à un pan-allergène

Asthme sévère avec enquête allergologique négative

Anaphylaxie avec enquête allergologique négative

Discordance entre l'enquête allergologique (tests cutanés et/ou IgE spécifiques) et l'anamnèse

Allergies croisées pneumallergènes - aliments non expliquées

Indication d'une immunothérapie spécifique

Asthme allergique sévère

Gastro/entérite/oesophagite à éosinophiles

Autre(s) (décrire succinctement ; ex : mastocytose systémique) :

Allergie non expliquée par les tests cutanés et les dosages unitaires d'IgE spécifiques

Conséquence et intérêt

Réintroduction d'un allergène alimentaire

Modification d'une éviction allergénique

Décision sur une désensibilisation (indication/contre-indication)

Décision sur un test de provocation orale (indication/contre-indication)

Modification du niveau de vigilance / de la trousse d'urgence

02 Nouveautés

ALLergy Explorer2 (ALEX®) chip.

Multiplex sur 100 μ L de serum

Dosage **QUANTITATIF** d'IgEs contre 300 allergènes :

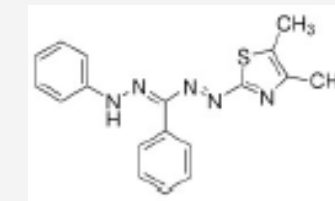
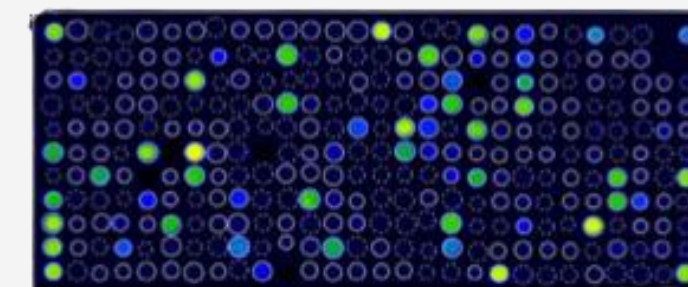
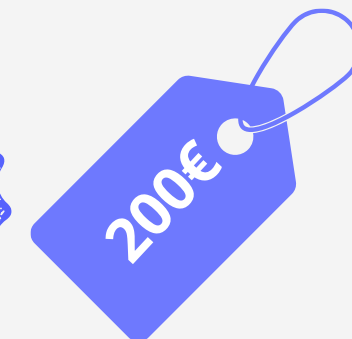
- 117 extraits
- 183 allergènes moléculaires linéaires/conformationnels

Unité **KUA/L** - spot **monoplicat (2-20ng/spot)** - dilution 1/5

Principe **ELISA - sandwich** - allergènes fixés à nanoparticules disposées sur membrane solide (nitrocellulose) - Ac de détection = **Ac monoclonal murin anti-IgE humaines couplé à la phosphatase alcaline**

Pré-traitement de l'échantillon - inhibition des IgEs anti Cross reactive Carbohydrate Determinant (**CCD**) - colorimétrie - **formazan** (précipité violet/noir)

60 Allergènes uniques à l'ALEX®



Comparaisons publiées :

Heffler et al. en 2018 sur 43 patients

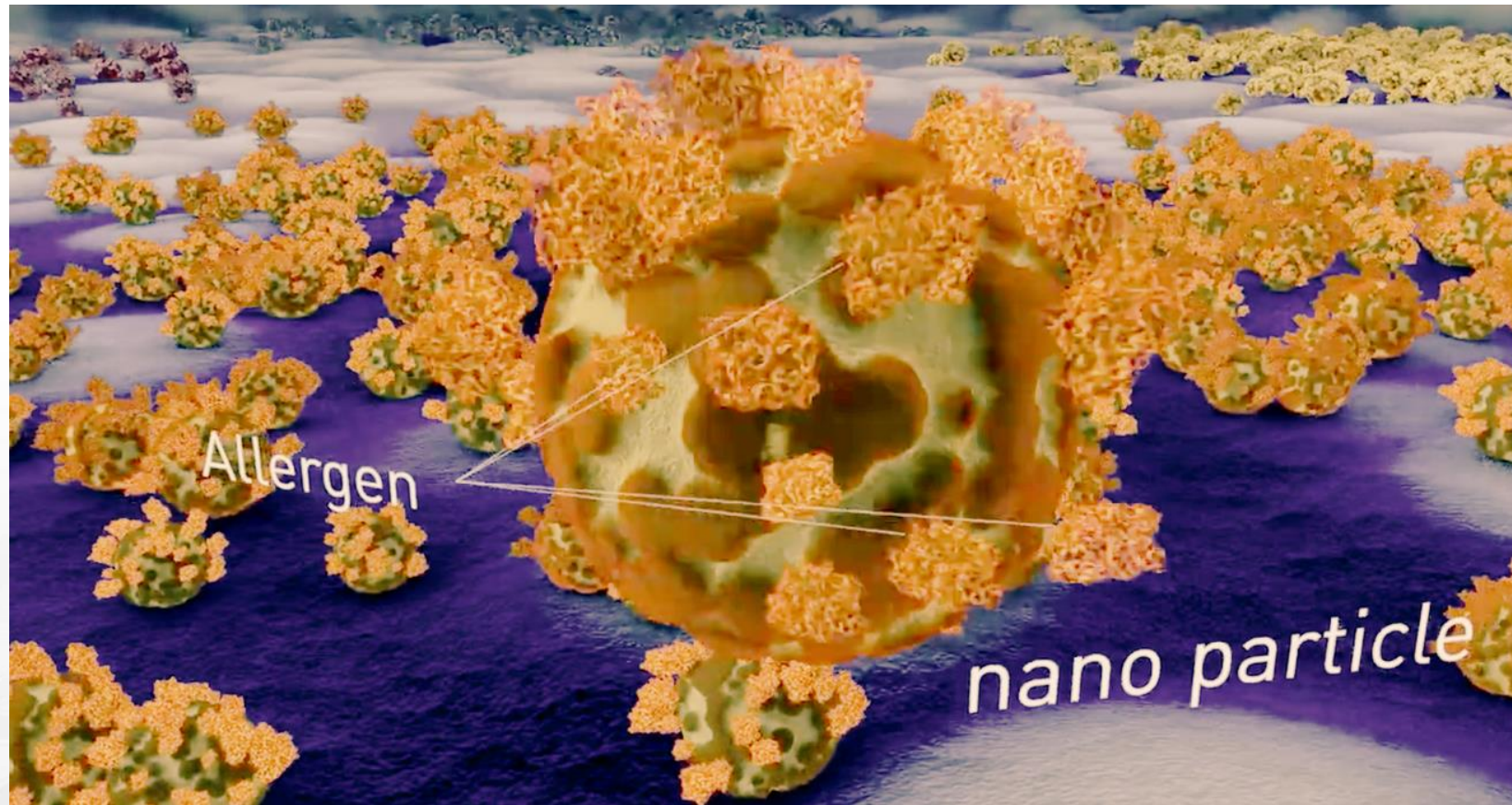
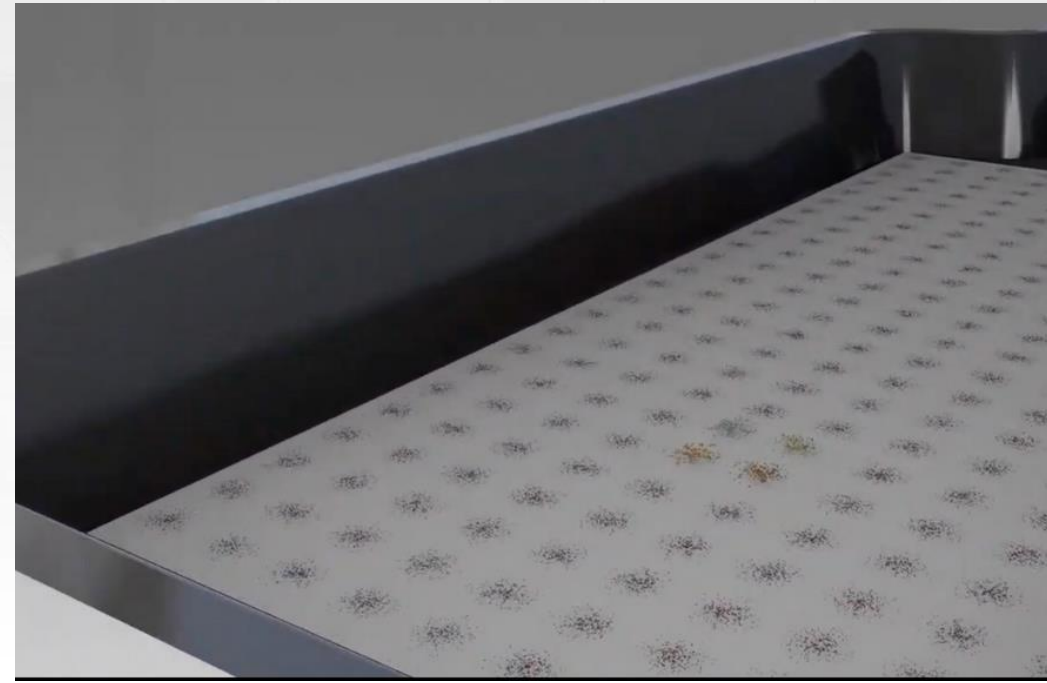
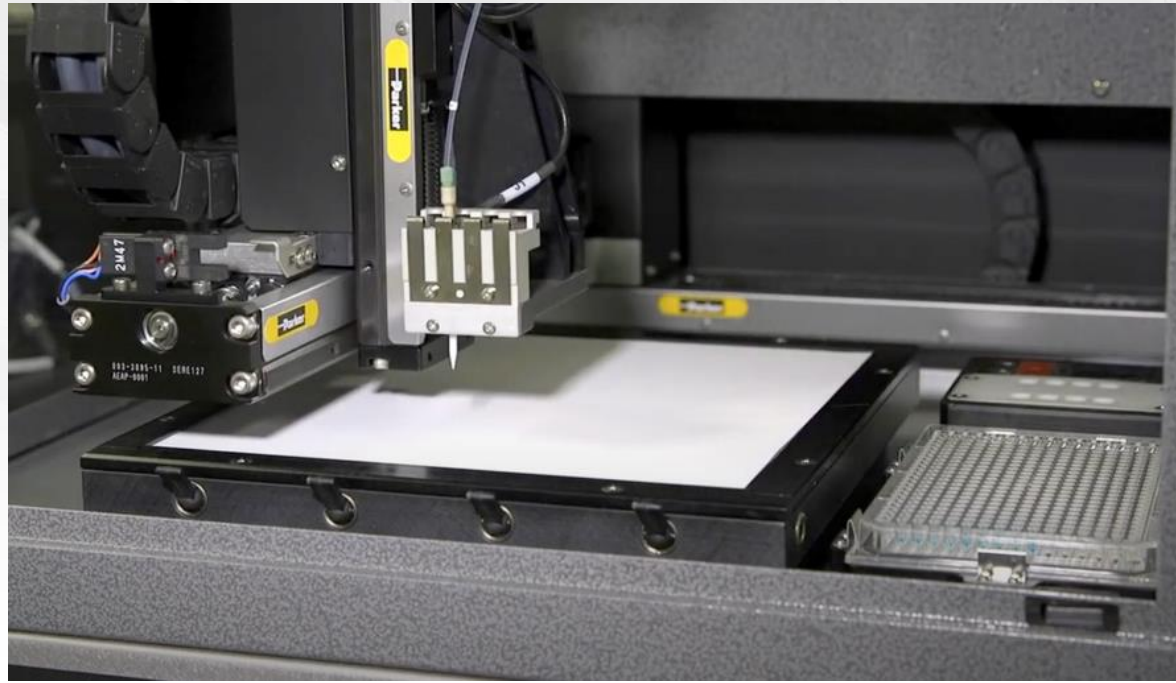
Bojcukova et al. en 2019 sur 198 patients

Scala et al. sur 140 patients

Quan et al. sur 153 patients

Diemet et al. chez 53 patients

Ces études ont comparé certains allergènes moléculaires ALEX® et ISAC® : très bonne concordance





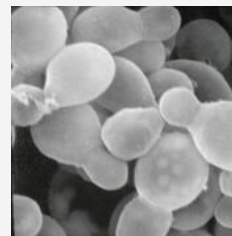
Dosage des IgE spécifiques : ALLergy Explorer2 (ALEX®) chip.

60 Allergènes uniques à l'ALEX :



Extraits divers :

jaune d'oeuf - arbres (frêne, hêtre, dattier, orme...),
herbacée (**chanvre**, plantain, ortie), acarien de
stockage (glycyphagus, tyrophagus), **Malassezia**
MNSOD, nombreuses légumineuses (**pois**
chiche/lentille/haricot/pois), céréale (avoine,
quinoa, orge, **lupin**, riz, millet, seigle, maïs,
épeautre) , **épice** (paprika, carvi, origan, persil,
anis, moutarde), papaye, orange, figue, mangue,
banane, avocat, cerise, poire, myrtille, Pecan...

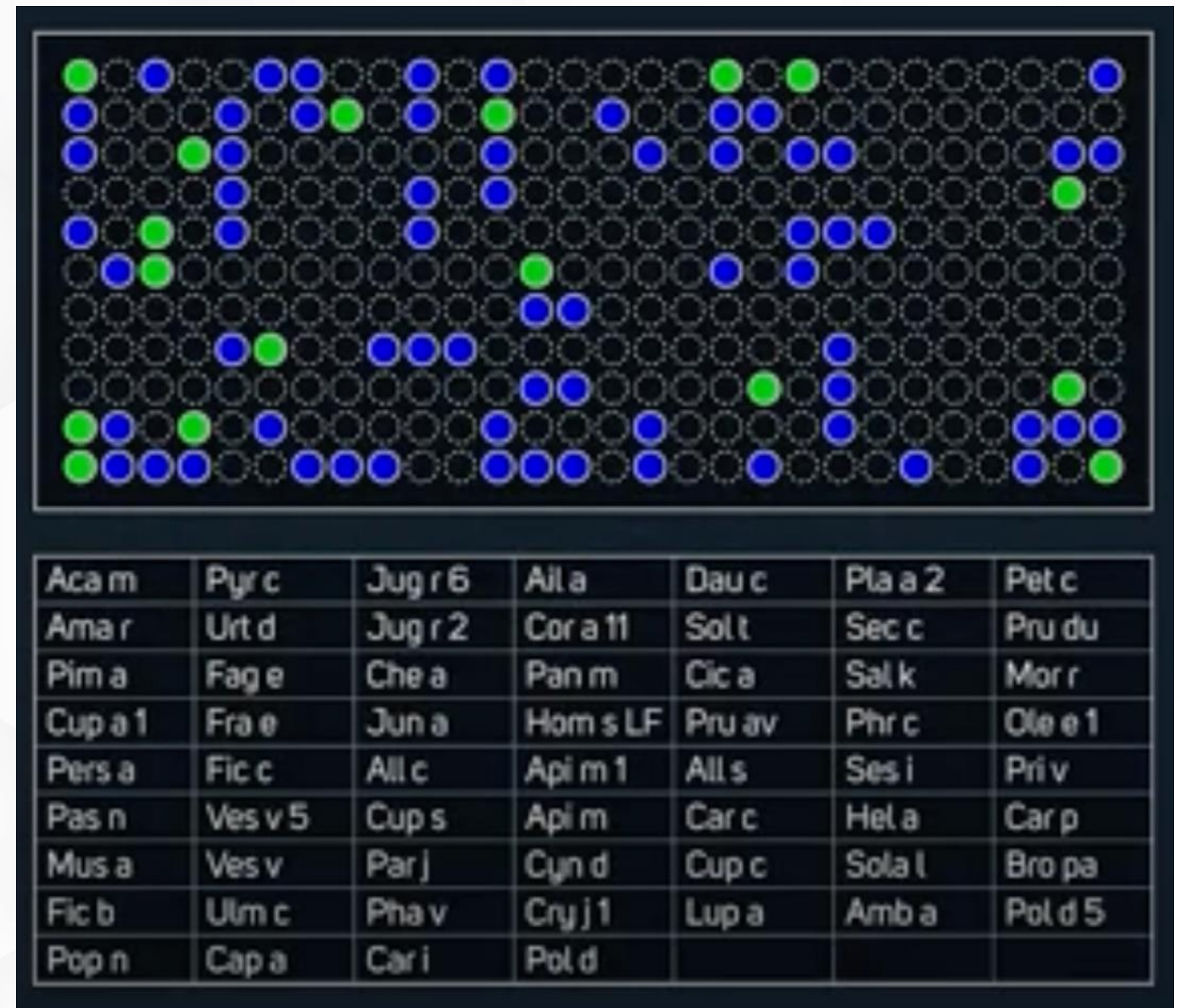


Composants natifs ou recombinants :

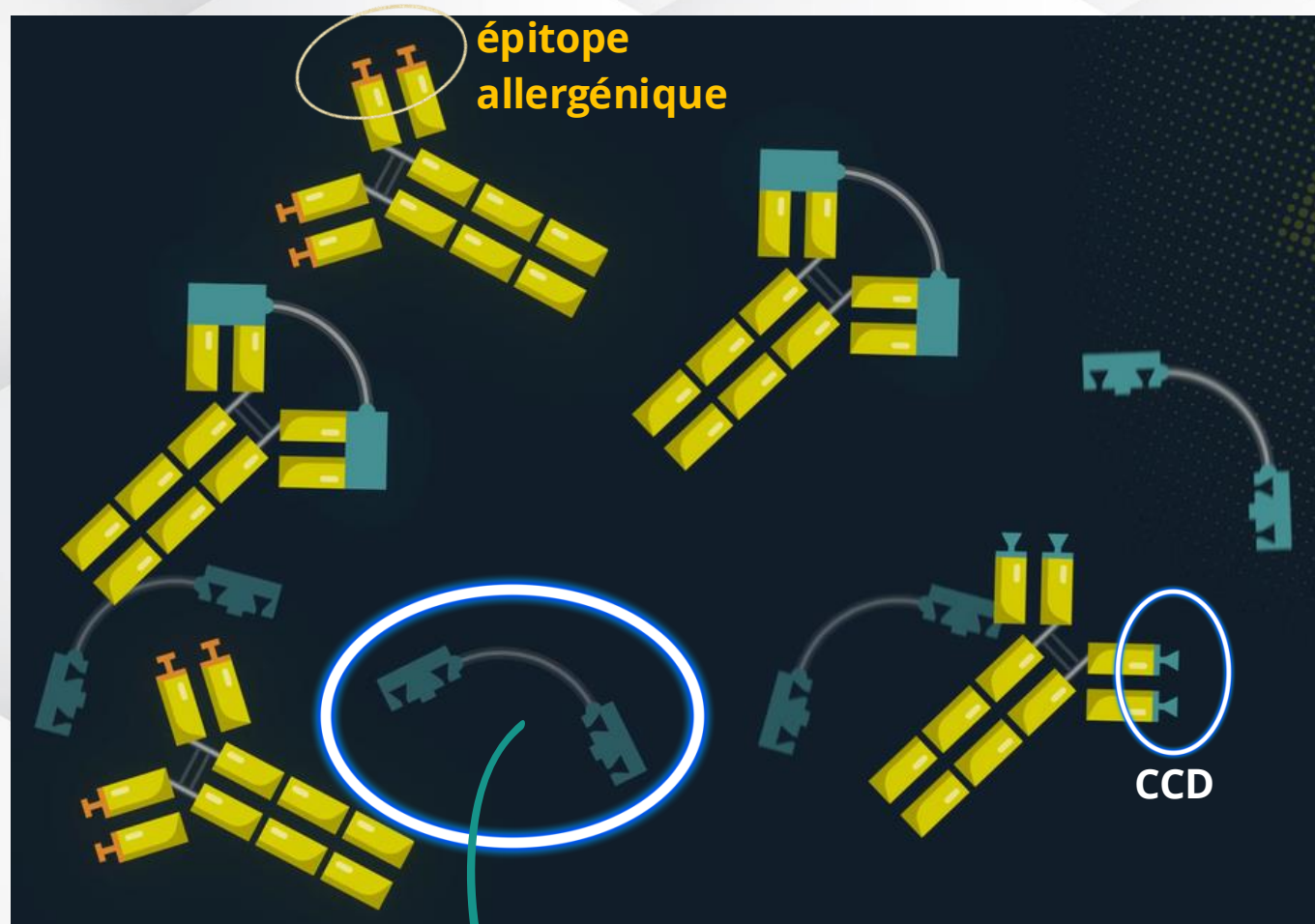
Gal d 4 **lysozyme** - Pen m 3 **myosine**, Pen m 1
TROPOMYOSIN, Ana o 3 2S, Cor a 14 2S, Cor a 11
7/8S, Jug r 2-6 7/8S, Jug r 4 (11S) , Ara h 5
OLEOSINE, Gly m 8 2S, Act d 10 LTP, Vit v 1 LTP, Api
g 2-6 LTP, Bla g 4 lipocaline, Bla g 9 **AK**, Hev b 1,
Hev b 11 chitinase, Der p 20 AK, Bet v 6 isoflavone
reductase, **Fra a 1+3 PR-10/LTP**, Dau c 1 PR-10,
Mal d 2 **TLP**, Asp f4, Pen ch, Cuc m 2 **PFL**, Ana o 3
2S, Mac i 2S, **Pis v 1-2-3**, **Can s 3 LTP**

IgE réactivité sans pré-traitement

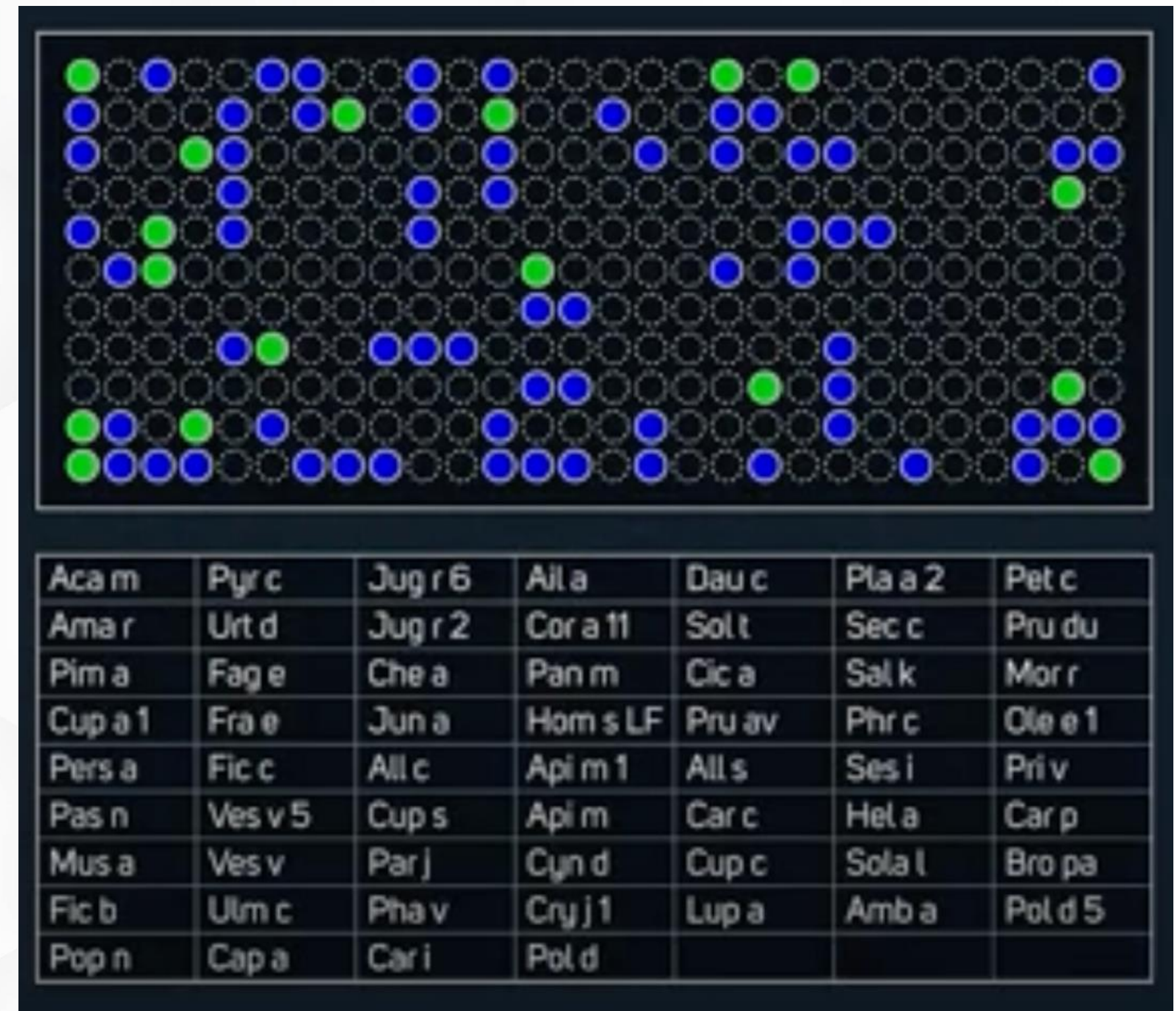
Pré-traitement de l'échantillon - inhibition des IgEs anti Cross reactive Carbohydrate Determinant (CCD)

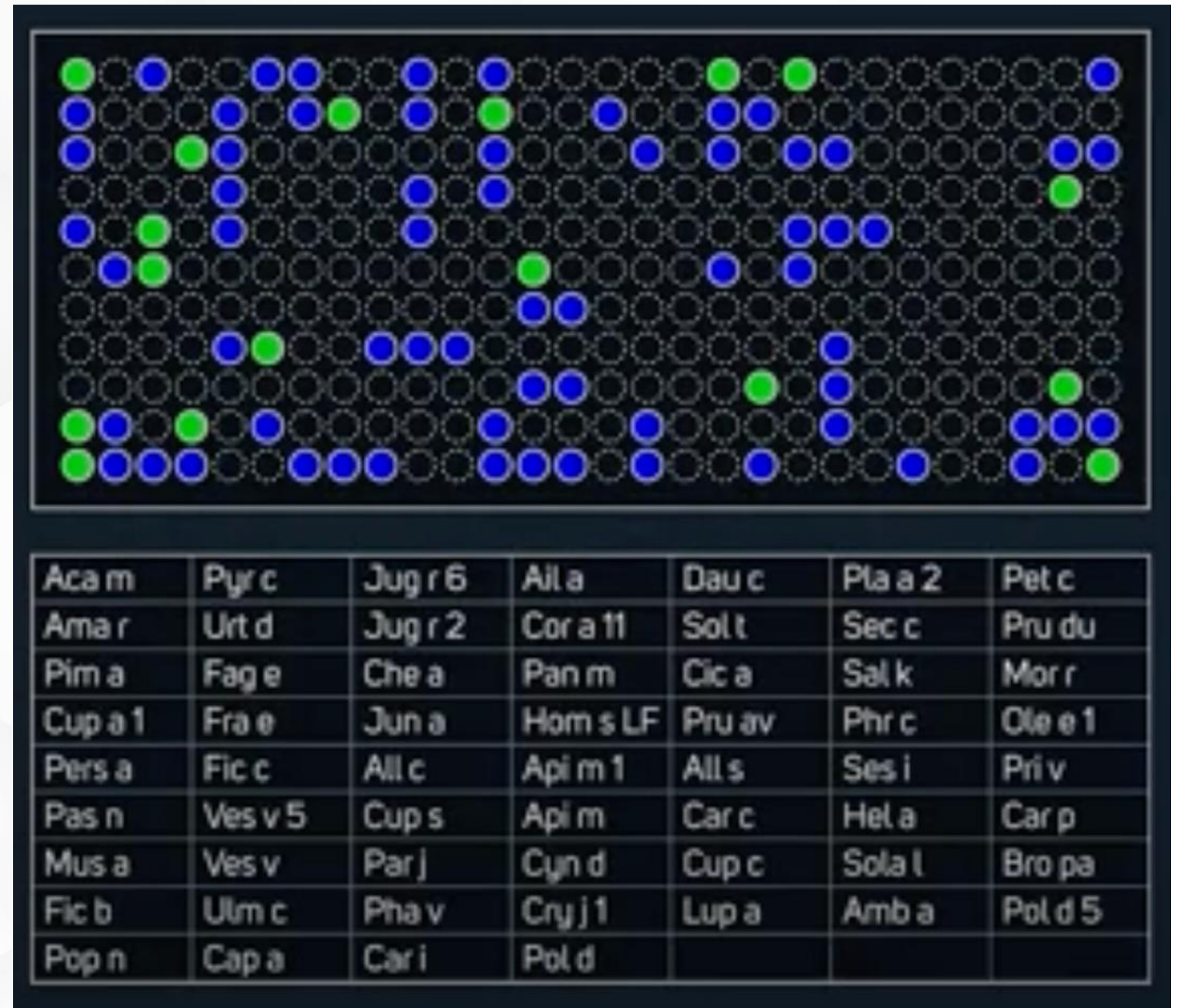
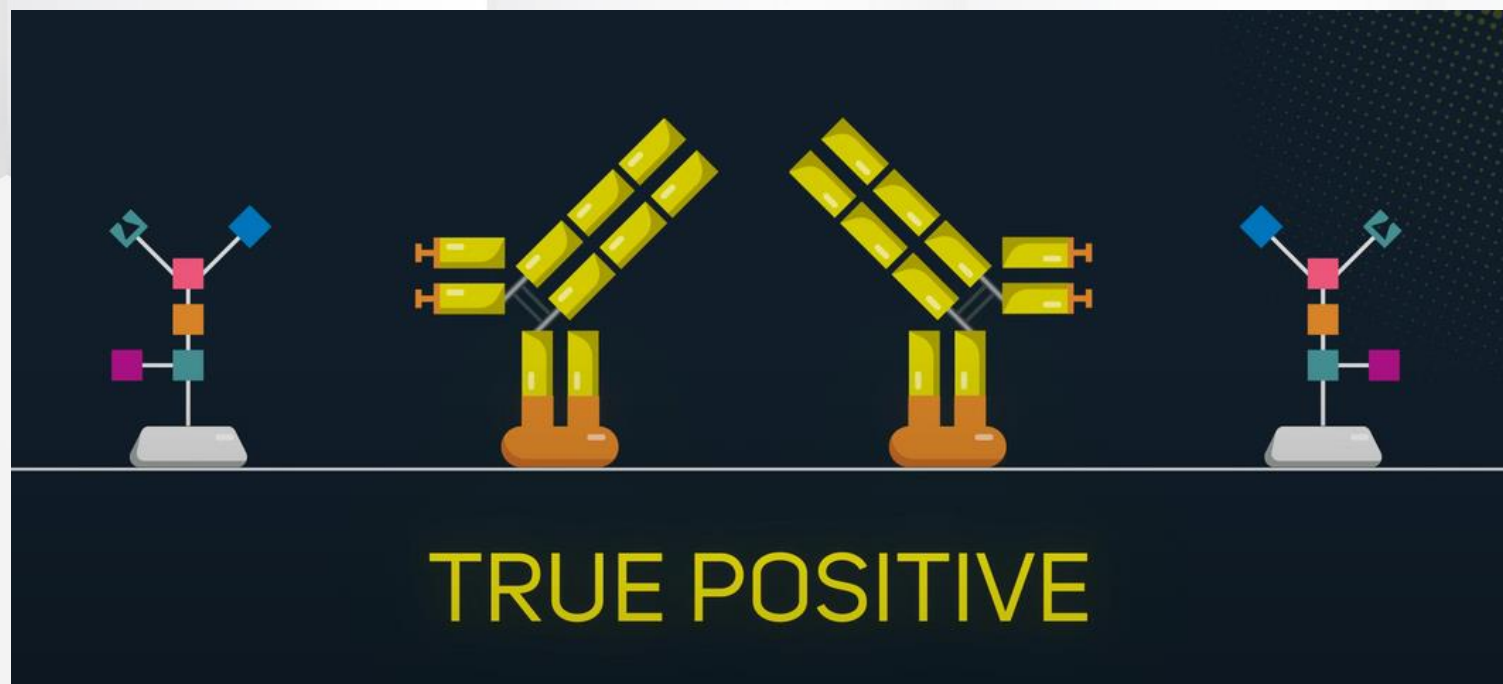


Sensibilisation pertinente ?
Faux positifs ?



anti-Cross reactive
Carbohydrate
Determinant (CCD)
- agent bloquant -





Nombreux résultats faux positifs :

- extraits riches en CCD

1. Banane
2. Homard
3. Sésame
- 4....

- Protéines natives riches en CCD

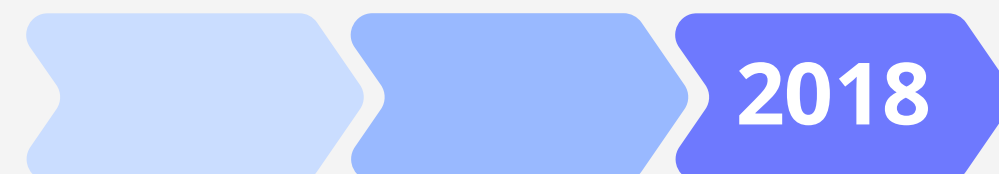
1. Jug r 2
2. Jug r 6
- 3....

Dans ce cas, seule une sensibilisation aux allergènes de venins d'héménoptères est vraiment pertinente (naturels purifiés et recombinants) : Guêpe vespa et polistes

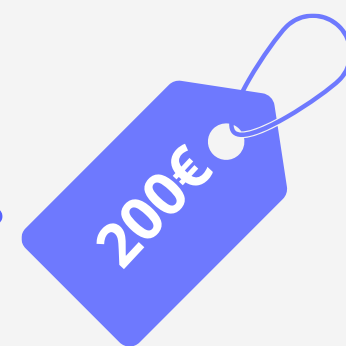


					
	Ves v 5				
	Ves v				
				Pol d 5	
			Pol d		

02 Nouveautés



ALLergy Explorer2 (ALEX®) chip.



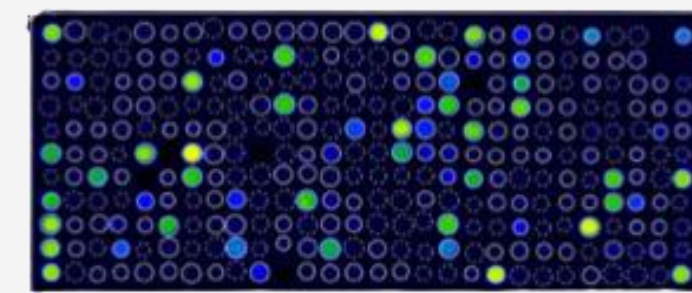
CE-IVDR : LOD - précision - fidélité intermédiaire - HIL - interférence IgEtot - spécificité - linéarité

Notre validation :

27 échantillons de patients (reliquats) avec infos cliniques :

- soit polysensibilisés
- soit sensibilisation à différentes familles protéiques
- soit patients avec dosage antérieur ImmunoCAP ISAC® (comparer performances de l'ALEX® et ISAC®)
- soit patients avec bonne anamnèse clinique chez allergologue, des tests in-vivo et in-vitro mais toujours dans une impasse de diagnostic précis (à la demande d'allergologues)
- contrôle négatif, un patient sain ne présentant pas d'allergie
- 7 patients syndrome « Hyper-IgE » (étude de spécificité) (Phadia1000: 1000 - >5000KU/L)
- 7 patients avec un taux d'IgE totales bas (<50kU/L) avec une histoire clinique d'allergie (étude de sensibilité)
- 7 patients avec un taux élevé d'IgE dirigés contre les CCD (Phadia1000: 0.37 - 30,3KUA/L)

Comparaison IgE tot Phadia1000 et ALEX



02 Nouveautés

NEW

2018

ALLergy Explorer2 (ALEX®) chip.

IVDR

PAID IN FULL

200€

CCD :

- anti-CCD inhibition complète pour 3 patients.
- Inhibition incomplète chez 4 !
- Sans impact clinique

tlgE : Spécificité

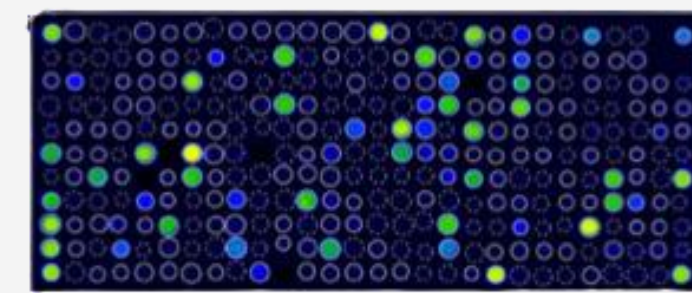
- Pas de fixation non spécifique chez patients hyper-IgE (sauf Sus a 1 and AIn g 1 : un cas).

tlgE bas : Sensibilité

- profils similaires aux tests in-vivo sauf Ara h 8 (mauvaise sensibilité dans notre cohorte)
- Manque de sensibilité des PR-10 (amande, cerise, poire) >< anamnèse/TC.
- Manque de sensibilité des Profilines (extraits de tomate et banane).
- Sensibilité Bet v 1 = 82%, Fel d 1 =89%, Ara h 8 =71%, Der p 1 = 88%, Phl p 1 =91%
- VPP = 100% Bet v 1, Fel d 1, Der p 1, Phl p 1
- VPP = 85% Ara h 8.

Spécificité

- lait de vache = 88%, noix =80%, amande =100%, soja = 80% et arachide =80%.



02 Nouveautés

ALLergy Explorer2 (ALEX®) chip.

2018



Appréciation semi-quantitative des IgE totales

Comparaison des taux IgE totaux mesuré sur le Phadia 1000 et l'ALEX®

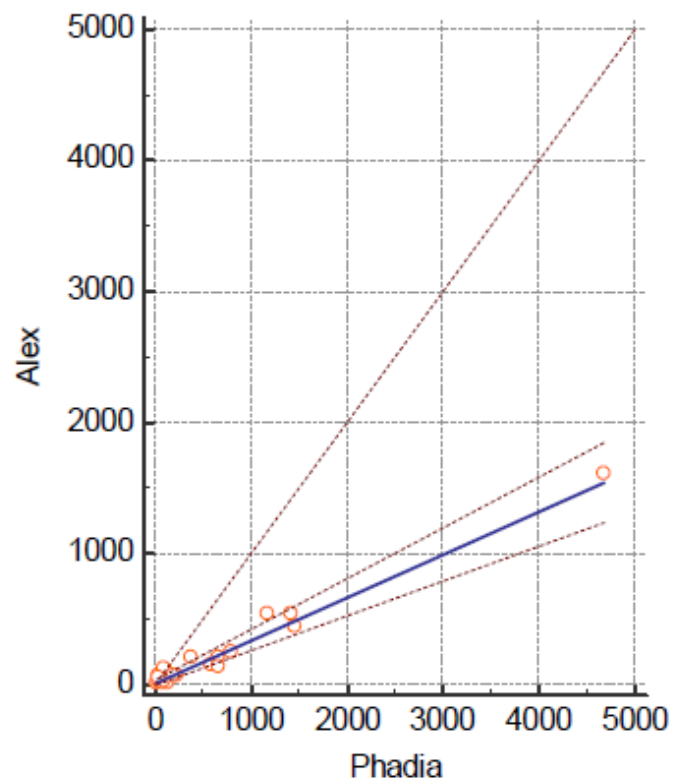


Figure 9 : Régression linéaire de Bablok

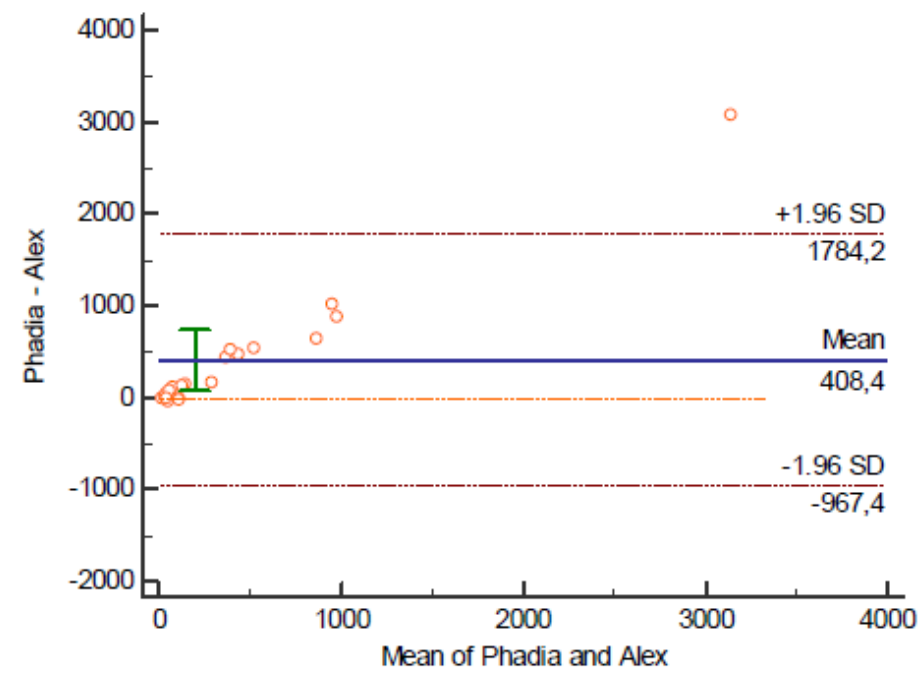


Figure 8: diagramme de Bland et Altman

Sur base de nos résultats :
bonne concordance avec l'histoire clinique et ALEX®. ALEX® est plus complet que l'ISAC® mais les comparaisons entre eux sont bonnes. La qualité de certains extraits sur ALEX® est améliorable.

Nos résultats concordent avec la littérature.

Revue française d'allergologie 63 (2023) 103289

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

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

Article original

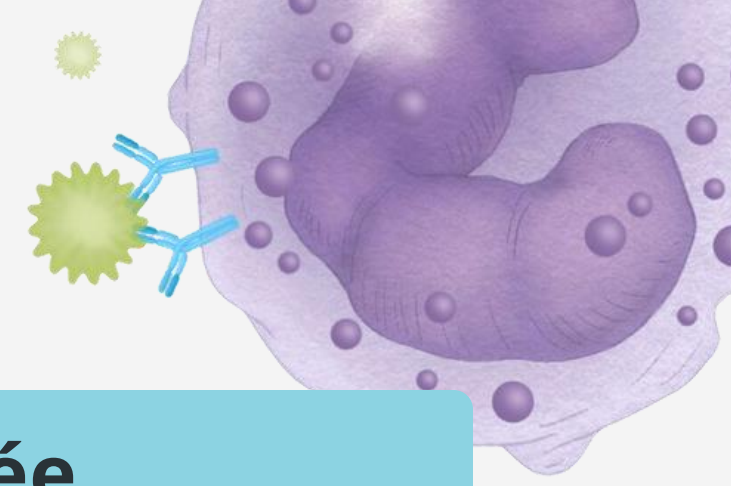
Comparaison des performances diagnostiques de deux biopuces IgE : ISAC® et ALEX2®

Comparison of diagnostic performances of two IgE biochips: ISAC® and ALEX2®

S. Lecolant^{a,1}, D. Khelifi^{a,1}, C. Neukirch^{b,d}, C. Taillé^{b,d}, H. Chabane^e, S. Giboury Lafarge^f, E. Sève^g, N. Pham Thi^h, M. Epsteinⁱ, S. Chollet Martin^{a,c}, P. Nicaise Roland^{a,b,*}

03

La Tryptase : l'anaphylaxie, définition



Réaction d'hypersensibilité (ou allergique) systémique, sévère, généralisée

Pronostic vital engagé !

Pathologie potentiellement gravissime

• **Symptômes (selon SFA - SFMU) :**

1. Après quelques minutes/heures $><$ facteur déclenchant
2. Apparition brutale atteinte voies aériennes sup/inférieures, cardiovasc.
3. Généralement atteinte cutanéomuqueuse (pas systématique)
4. Signes digestifs parfois

En salle d'urgence, diagnostic d'anaphylaxie complexe

Des études montrent qu'un certain % de patients arrivant aux urgences avec anaphylaxie sont mal diagnostiqués...

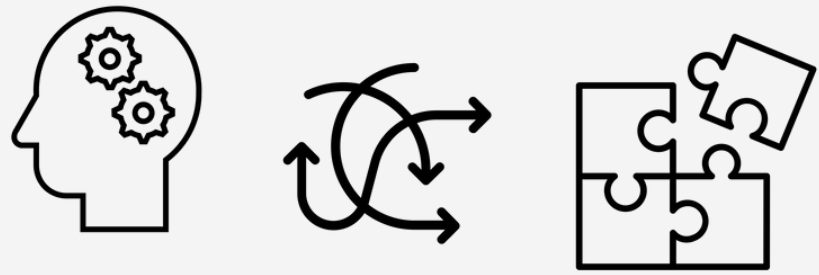
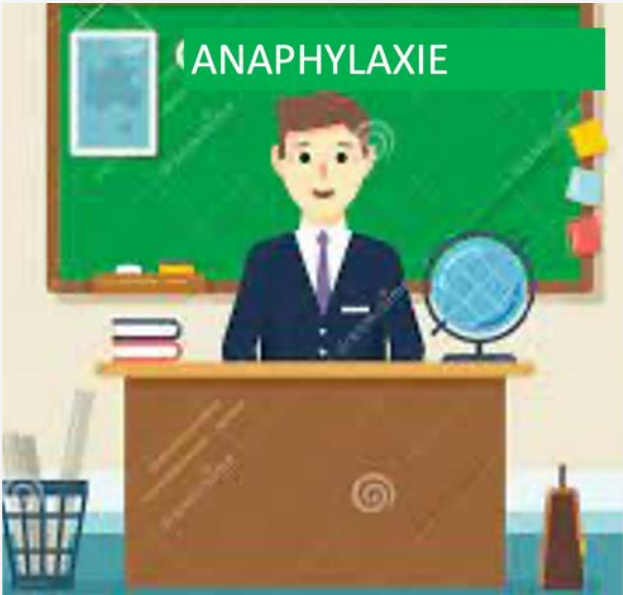
Simons FE, et al (2011) World Allergy Organ J 4:13–37

Simons FE et al (2009) J Allergy Clin Immunol 124:301–6

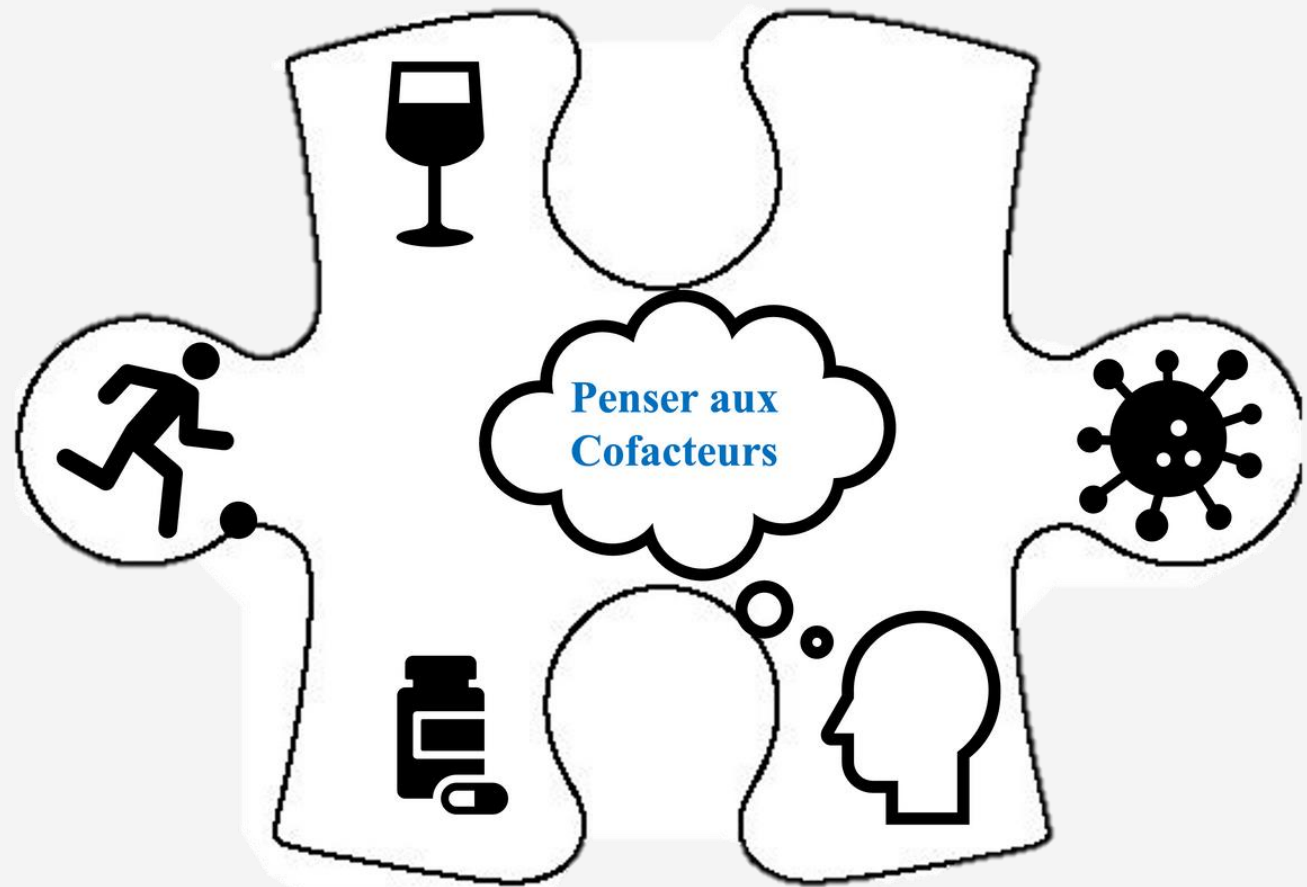
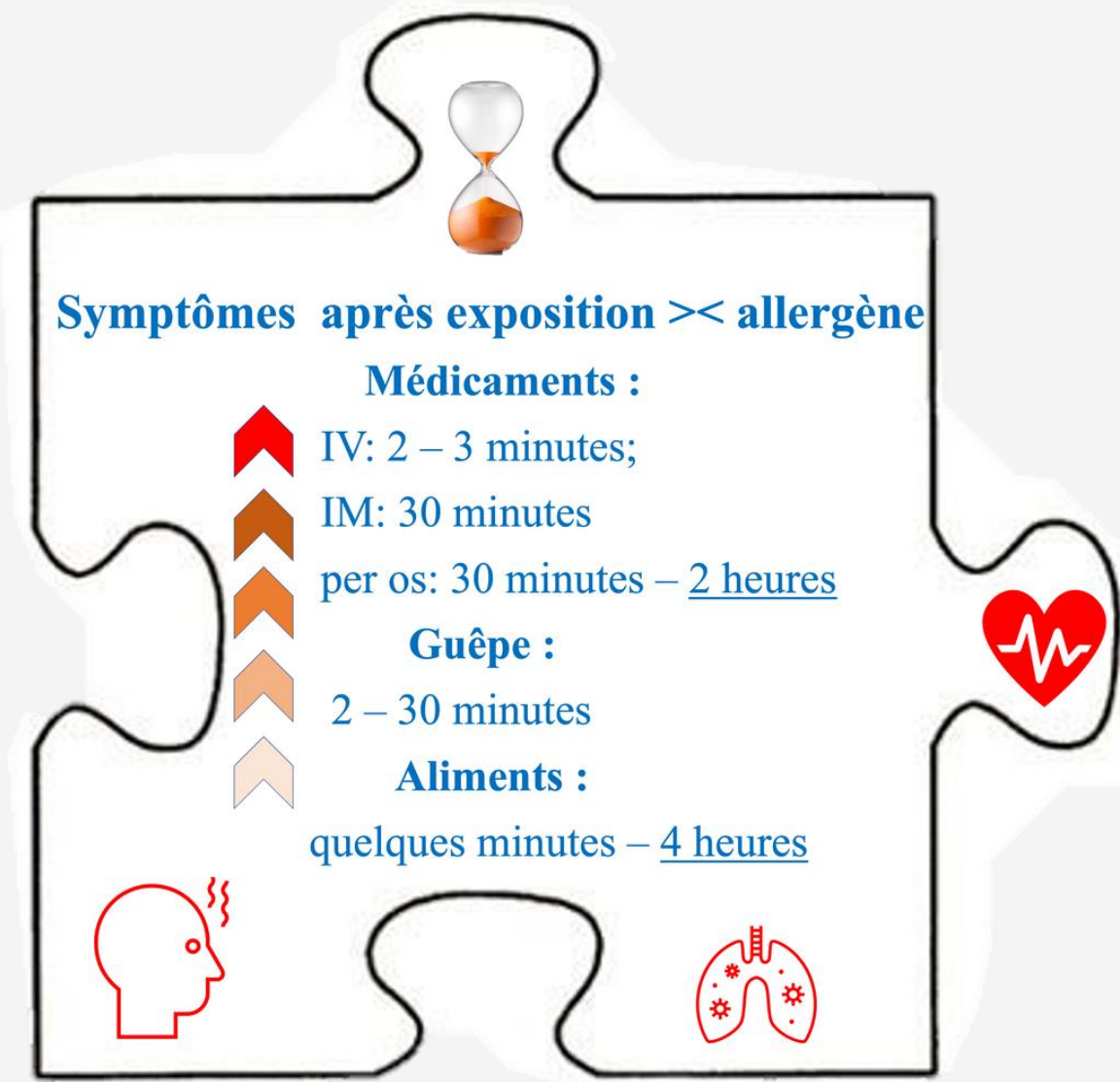
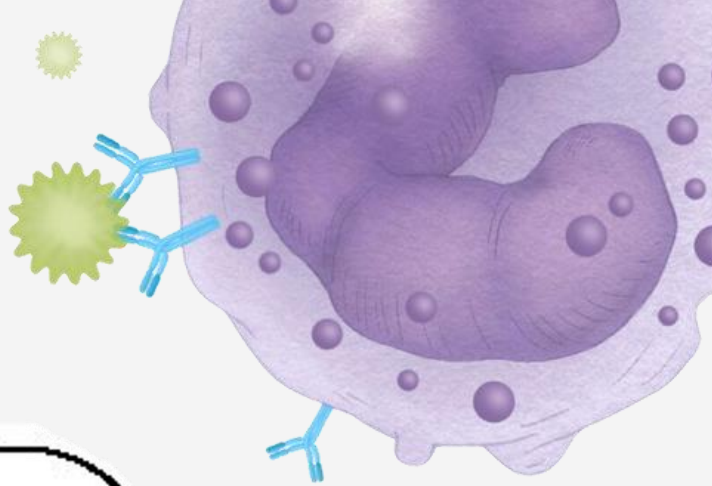
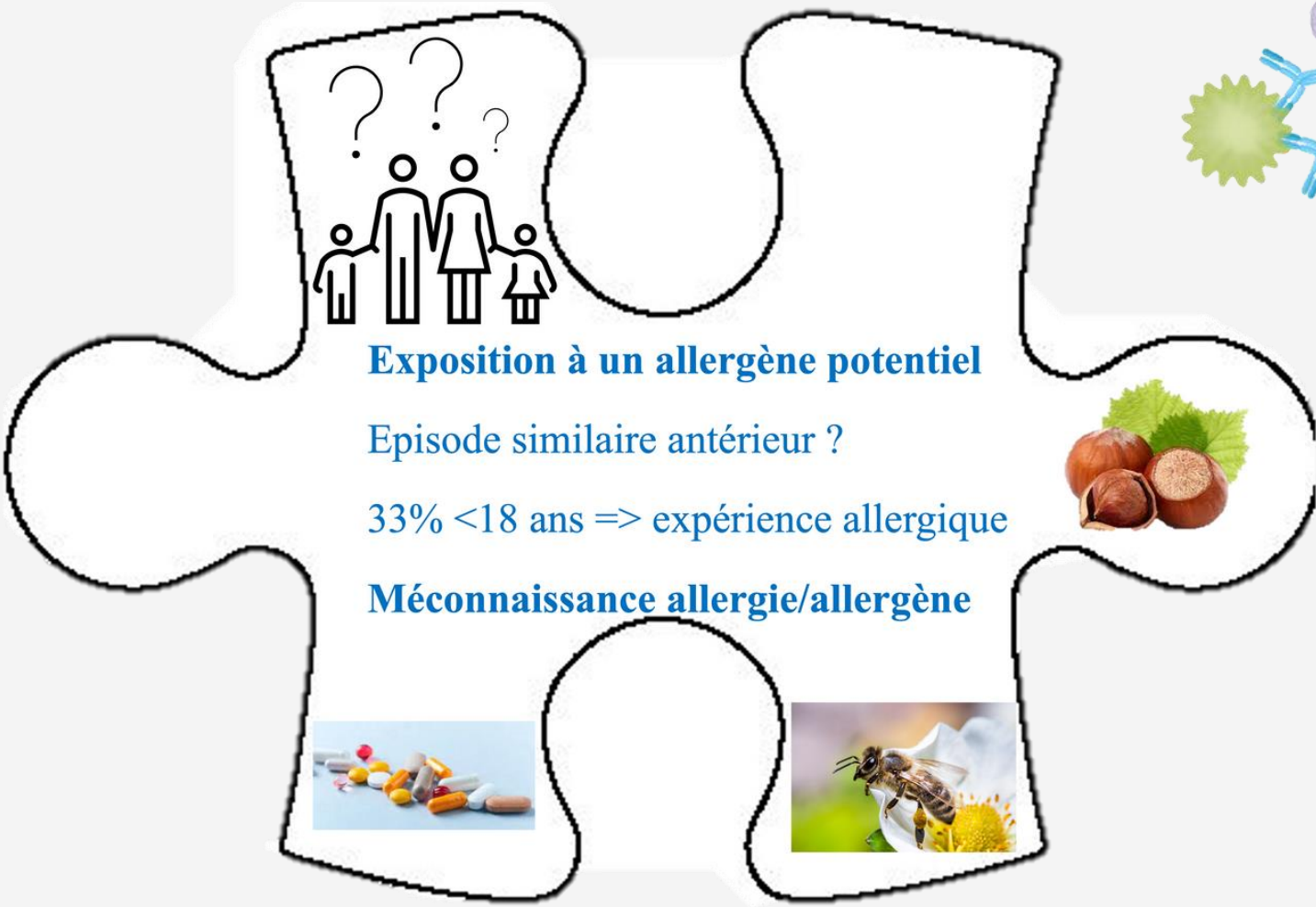
Worm M et al (2014) Allergy 69:1397–404

**Demande un trajet de soin particulier
Méconnaissance de l'allergologie**



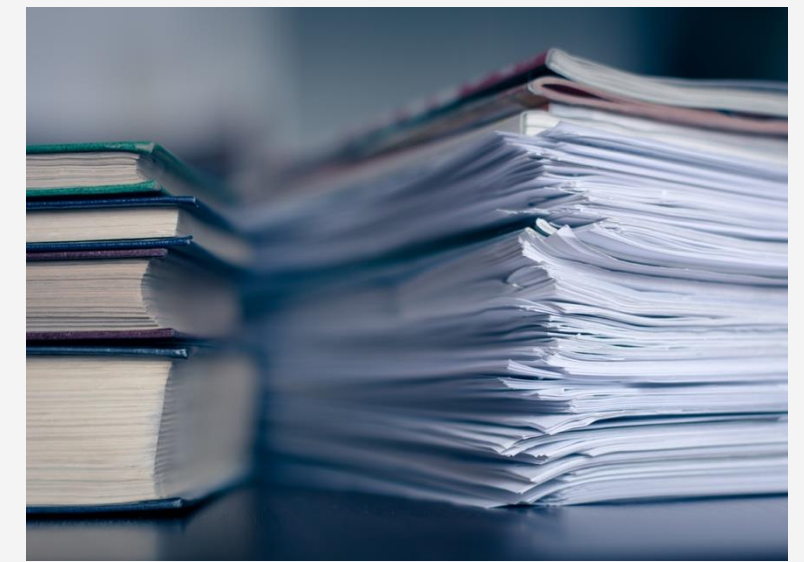


Le diagnostic de l'anaphylaxie





Ce que les registres nous rapportent...



Iatrogénique
1011
(63%)
18 enfants

Age médian H/F
63/77



Insectes
220
(13,7%)
217 adultes
3 enfants

Age médian
H/F
58/60



Aliments
8
(0,5%)
6 adultes
2 enfants

<32 ans
28/17,5



Non spécifié
164
(22,7%)
348 adultes
16 enfants

Age médian
H/F
64/67,5

(Pouessel et al, *Pediatr. Allergy Immunol.*2017)

Registre National du Royaume Uni

Paul J. Tuner et al., JACI 2015

- **Décès par anaphylaxie alimentaire :**
=> **adolescents , adultes jeunes.**
– Comportement - prises de risque ?

=> Adultes +/- quarantaine :
anaphylaxies due aux **cofacteurs**
(alcool, exercice physique)...

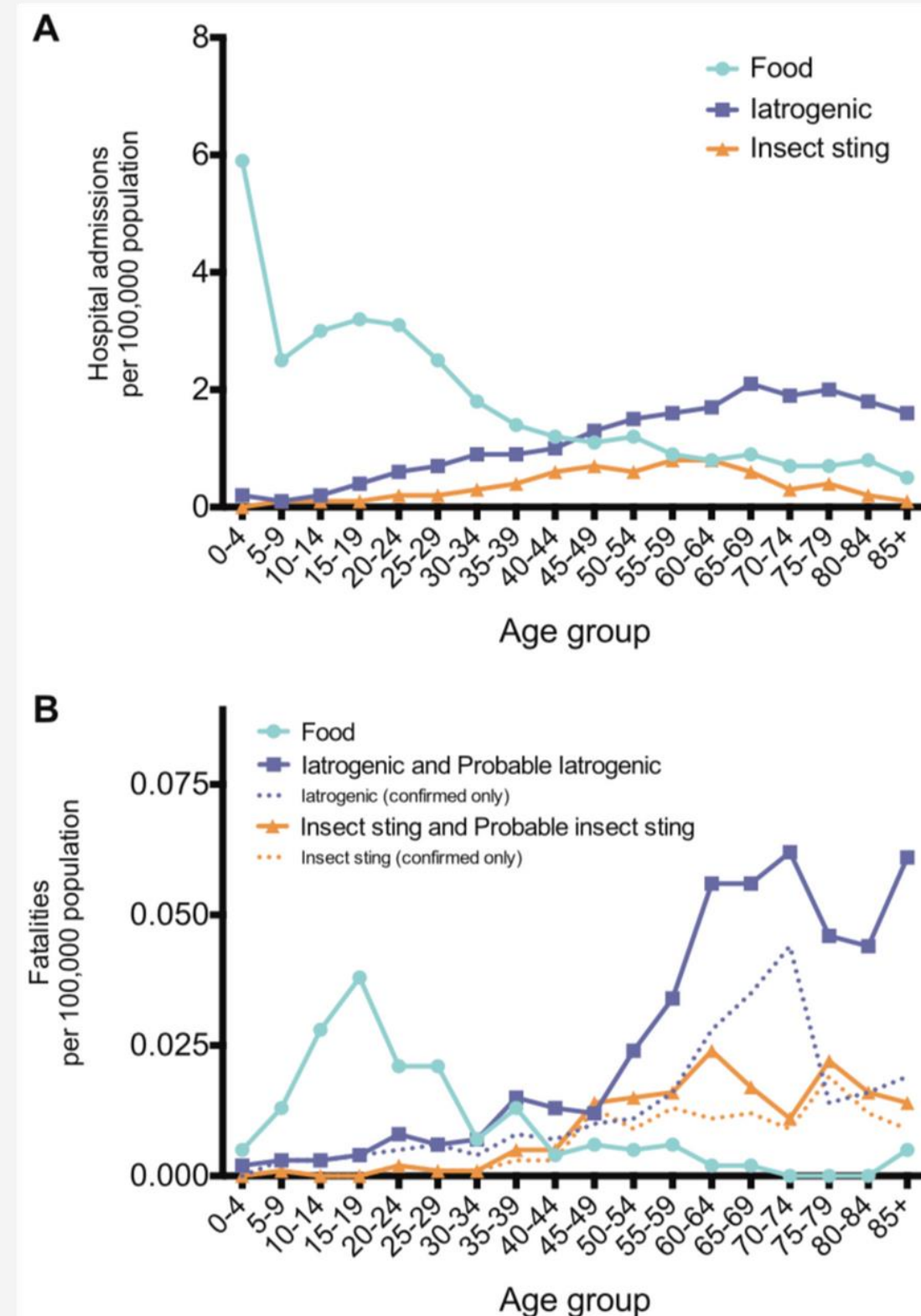
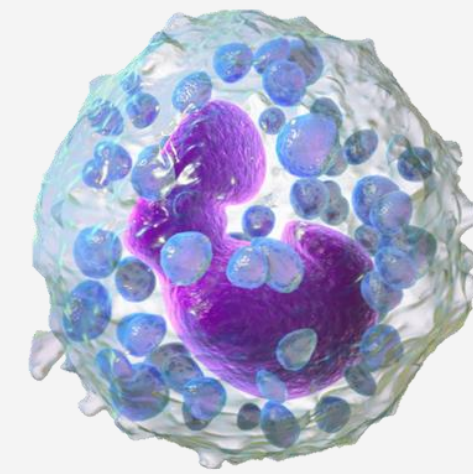


FIG 2. Age distribution of ASRs for admissions (1998-2012; **A**) and fatalities (1992-2012; **B**) caused by anaphylaxis by triggering agent (food, iatrogenic causes, and insect stings).

Et la biologie dans tout ça ? les mastocytes



- Grandes cellules retrouvées dans tous les tissus du corps humain.
 - Présentes en plus grande quantité dans la peau, les muqueuses intestinales et les voies aériennes, la moelle osseuse => cellule déterminante de la réaction allergique.



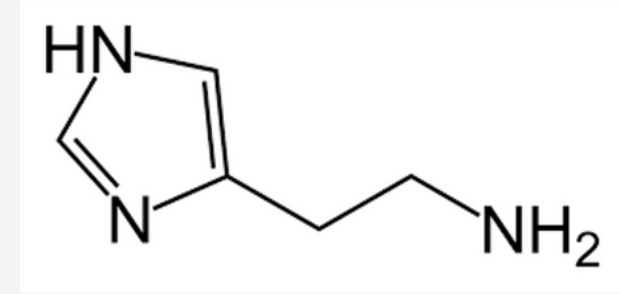
- **À l'état d'activation, les mastocytes libèrent une variété de médiateurs qui conditionnent les signes de l'allergie.**

1. L'histamine plasmatique s'élève très rapidement en cas d'anaphylaxie

2. La Tryptase marqueur très spécifique de l'activation mastocytaire

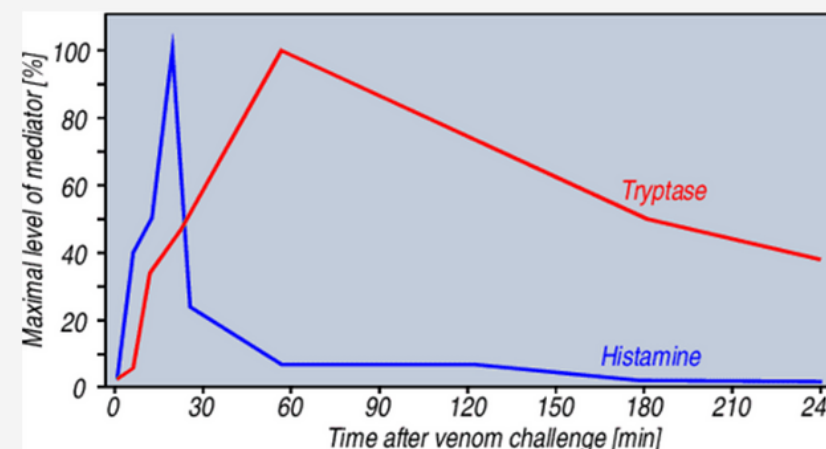
- Parmi les nombreux produits de sécrétion mastocytaire, les tryptases sont **quasi-spécifiques** de ce type cellulaire.

Dosage de l'histamine ?



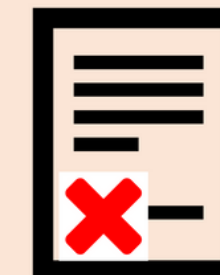
- Histamine plasmatique augmentée durant les 15 à 60 minutes suivant les premiers symptômes.

- Demi-vie très courte (2min) => prélèvement rapide et prise en charge du plasma par le laboratoire...
- Endéans 15 min après une réaction cutanéomuqueuse isolée (grade 1)
- Endéans 30 min après une réaction de grade 2
- Endéans 120 min après une réaction plus sévère
- Dosage non-automatisé...



Escribano 2007

Pas de dosage au
CHU de Liège



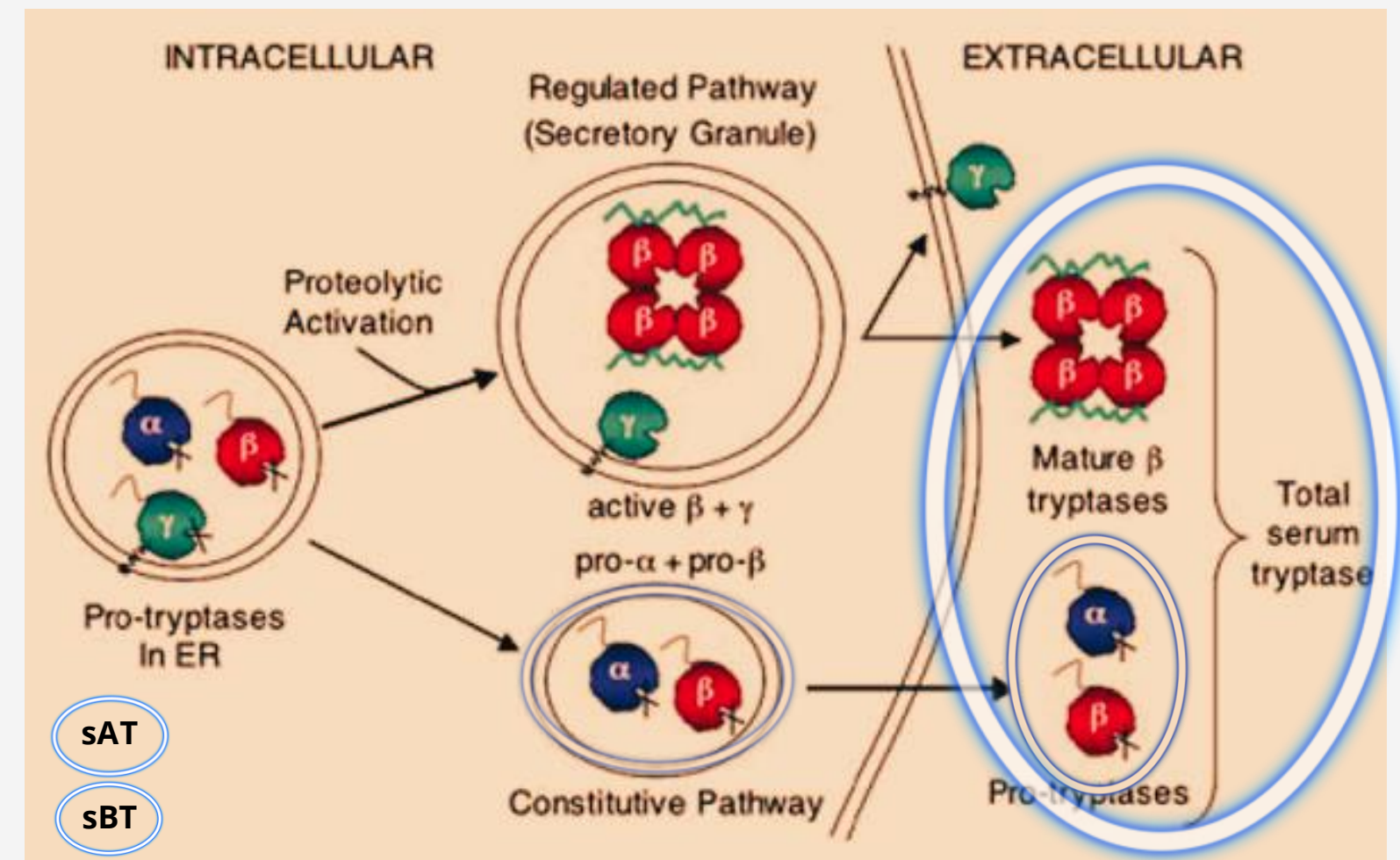
03 Introduction Tryptase

Dosage de la Tryptase

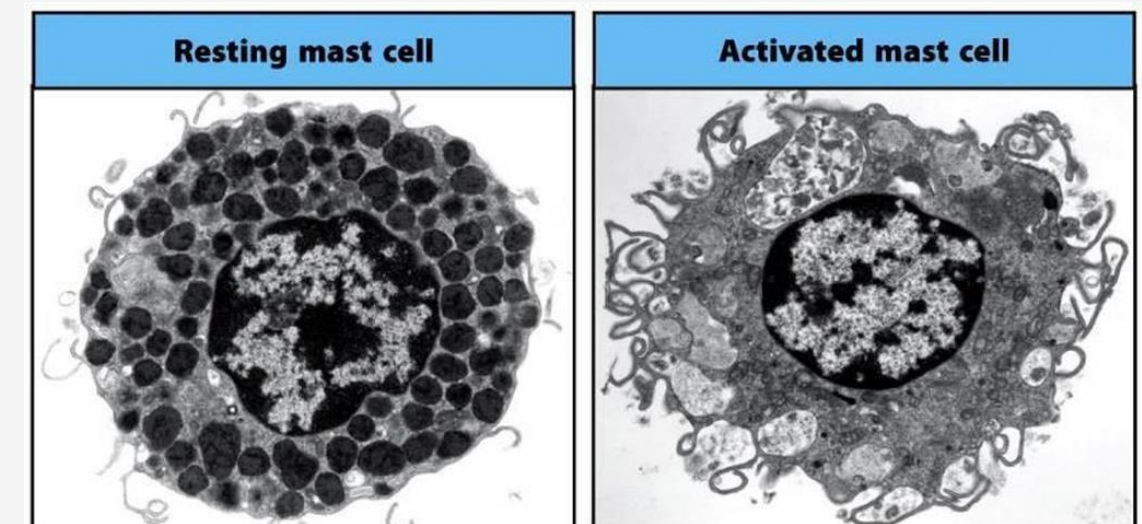
Groupe de sérine-peptidases (protéases) très abondantes dans les granules des mastocytes
Un dosage automatisé – Thermofischer dosage fluoro-immuno-enzymatique (FEIA) de la tryptase TOTALE = monomères (α et β inactives) et tétramères (β active)

Tryptase basale (sBT):
formes monomères α ou monomère β libérées par les mastocytes et détectées dans le sang circulant

Tryptase aigue (sAT)
Forme α et β en monomère
+ Forme tétramérique β_4
=> dégranulation des mastocytes

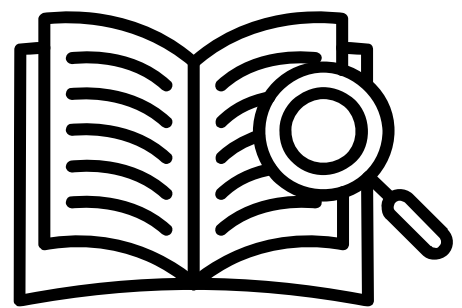
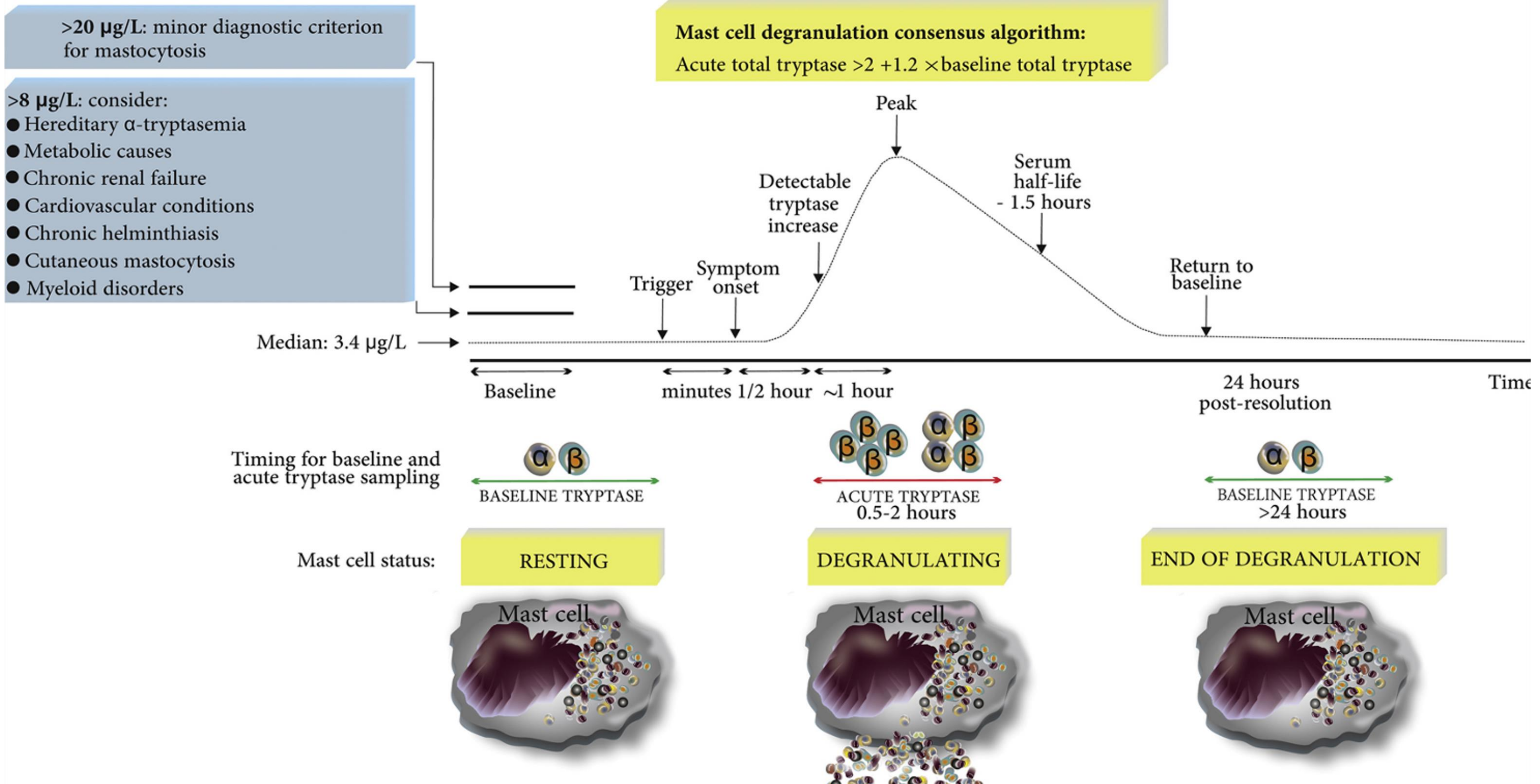


Adapted from Caughey G,J Allergy Clin Immunol. 2006 Jun; 117(6): 1411–1414.



03 Interprétation

Dosage de la Tryptase



Recommandations récentes

AAAAI Work Group Report



AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management

 Check for updates

Catherine R. Weiler, MD, PhD,^{a*} K. Frank Austen, MD,^{b*} Cem Akin, MD, PhD,^{c*} Marla S. Barkoff, MD,^d Jonathan A. Bernstein, MD,^e Patrizia Bonadonna, MD,^f Joseph H. Butterfield, MD,^a Melody Carter, MD,^g Charity C. Fox, MD,^h Anne Maitland, MD, PhD,ⁱ Thanai Pongdee, MD,^a S. Shahzad Mustafa, MD,^j Anupama Ravi, MD,^k Mary C. Tobin, MD,^l Harissios Vliagoftis, MD,^m and Lawrence B. Schwartz, MD, PhD^{n*} *Rochester, Minn; Boston, Mass; Ann Arbor, Mich; Chicago, Ill; Cincinnati and Columbus, Ohio; Verona, Italy; Bethesda, Md; New York and Rochester, NY; Edmonton, Alberta, Canada; and Richmond, Va*



Recommandations récentes

AAAAI Work Group Report



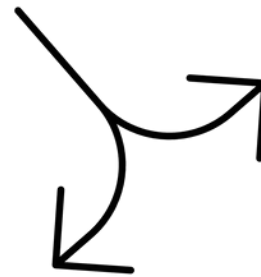
AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management

Check for updates

Catherine R. Weiler, MD, PhD,^{a,*} K. Frank Austen, MD,^{b,*} Cem Akin, MD, PhD,^{c,*} Marla S. Barkoff, MD,^d Jonathan A. Bernstein, MD,^e Patrizia Bonadonna, MD,^f Joseph H. Butterfield, MD,^g Melody Carter, MD,^g Charity C. Fox, MD,^h Anne Maitland, MD, PhD,ⁱ Thanai Pongdee, MD,^g S. Shahzad Mustafa, MD,^j Anupama Ravi, MD,^k Mary C. Tobin, MD,^l Harissios Vliagoftis, MD,^m and Lawrence B. Schwartz, MD, PhD^{n,*}
^aAnn Arbor, Mich; ^bChicago, Ill; ^cCincinnati and Columbus, Ohio; ^dVerona, Italy; ^eBethesda, Md; ^fNew York and Rochester, NY; ^gEdmonton, Alberta, Canada; and ^hRichmond, Va

TABLE III. Tryptase algorithm for diagnosing systemic anaphylaxis^{1,11,93-95}: $sAT > (1.2 * sBT) + 2$

1. Neither an sBT nor an sAT by itself has sufficient sensitivity to assess an MC activation event, regardless of whether it is outside of or within the normal range.
2. Sensitivity increases with clinical severity, primarily correlating with hypotension.
3. The optimal time to collect an acute blood sample based on experimental insect sting-triggered anaphylaxis is 30 to 120 minutes after onset of symptoms; sensitivity diminishes outside of this range.
4. The optimal time to collect a baseline blood sample is either before the event or at least 24 hours after all signs and symptoms have resolved.
5. This test has high specificity (>90%), whereas sensitivity varies with time of collection, clinical severity, and trigger.



Consigner :

- Heure du début des symptômes
- Heure du prélèvement pour sAT
- Date et heure du prélèvement de la sBT

+ IgEs sur la bio si facteur déclenchant suspecté

Ne pas oublier que >50% des sAT est en-deçà de 11,4 µ/L !!

Recommandations récentes

Received: 12 June 2021 | Accepted: 31 July 2021

DOI: 10.1111/all.15032



GUIDELINES



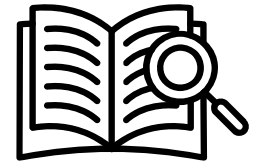
EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update)

Antonella Muraro¹ | Margitta Worm² | Cherry Alviani³ | Victoria Cardona⁴ |
Audrey DunnGalvin^{5,6} | Lene Heise Garvey^{7,8} | Carmen Riggioni⁹ |
Debra de Silva¹⁰ | Elizabeth Angier¹¹ | Stefania Arasi¹² |
Abdelouahab Bellou^{13,14,15} | Kirsten Beyer¹⁶ | Diola Bijlhout¹⁷ |
Maria Beatrice Bilò^{18,19} | Carsten Bindslev-Jensen²⁰ | Knut Brockow²¹ |
Montserrat Fernandez-Rivas²² | Susanne Halcken²³ | Britt Jensen²⁰ |
Ekaterina Khaleva³ | Louise J. Michaelis^{24,25} | Hanneke N. G. Oude Elberink²⁶ |
Lynne Regent²⁷ | Angel Sanchez²⁸ | Berber J. Vlieg-Boerstra²⁹ |
Graham Roberts^{3,30,31} | European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food
Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group





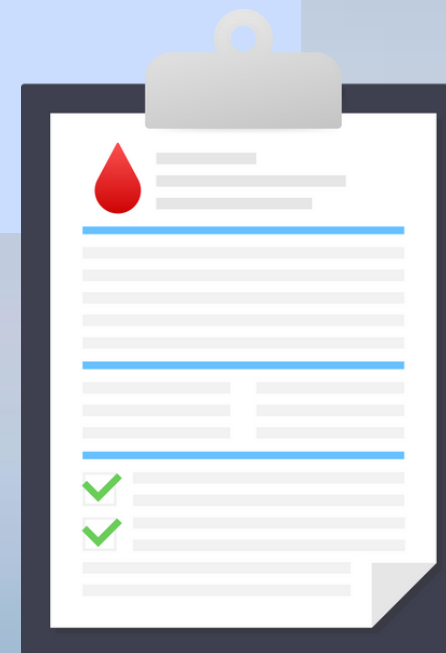
EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update)



Antonella Muraro¹ | Margitta Worm² | Cherry Alviani³ | Victoria Cardona⁴ | Audrey DunnGalvin^{5,6} | Lene Heise Garvey^{7,8} | Carmen Riggioni⁹ | Debra de Silva¹⁰ | Elizabeth Angier¹¹ | Stefania Arasi¹² | Abdelouahab Bellou^{13,14,15} | Kirsten Beyer¹⁶ | Diola Bijlhout¹⁷ | Maria Beatrice Bilò^{18,19} | Carsten Bindslev-Jensen²⁰ | Knut Brockow²¹ | Montserrat Fernandez-Rivas²² | Susanne Halken²³ | Britt Jensen²⁰ | Ekaterina Khaleva³ | Louise J. Michaelis^{24,25} | Hanneke N. G. Oude Elberink²⁶ | Lynne Regent²⁷ | Angel Sanchez²⁸ | Berber J. Vlieg-Boerstra²⁹ | Graham Roberts^{3,30,31} | European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group

- Tryptase
- Un des 2 piliers du diagnostic de l'anaphylaxie !
- Recommander la Tryptase pour tout grade > ou = 2
- 1. Temps 1 : t+30 minutes - 2h après réaction = sAT
- 2. Temps 2 : t+24h - établir la valeur basale = sBT

**Delta/différence significative =
1,2 x Taux basal + 2 µg/L**



Réalisation au
CHU de Liège



sBT

Outil de diagnostic



1. Pour confirmer un choc anaphylactique présumé = Taux sérique dépendant de la β -Tryptase
2. Evaluation du risque de survenue et de sévérité des réactions allergiques.
3. Mesure de la masse mastocytaire : Taux sérique dépendant d' α -Tryptase
 - Identifier les patients à risque d'une pathologie hématologique maligne.

- Facteurs influençant fortement la valeur de sBT

Category	Inherited or acquired	Condition	Effect on serum tryptase level	Expected serum baseline tryptase ($\mu\text{g/L}$)	References
Major	Inherited	Hereditary α -tryptasemia	Increase	8-50	Lyons et al, ¹⁷ Robey et al, ¹⁸ Sprinzl et al, ¹⁹ Glover et al, ²⁰ Lyons et al, ²¹ Valent et al, ³⁵
	Acquired	Indolent systemic mastocytosis	Increase	15-200	Glover et al, ²⁰ Valent et al, ³⁵
	Acquired	Advanced systemic mastocytosis	Increase	100-1000	Glover et al, ²⁰ Valent et al, ³⁵
	Acquired	Myeloid dysplasia, myeloid neoplasms ^a	Increase	10-1000	Glover et al, ²⁰ Valent et al, ³⁵
	Acquired	Chronic kidney disease	Increase	10-30	Glover et al, ²⁰ Valent et al, ³⁵
	Acquired	Helminthiasis	Increase	10-20	Glover et al, ²⁰ Valent et al, ³⁵

Michel M et al, Ann Allergy Asthma Immunol 2022



Réalisation au
CHU de Liège




03 Les cut-offs



Tryptase basale (sBT)

- 8,4 µg/L (95ème percentile) – P50 = 3,4 µg/L
- > 8 µg/L : Alpha-tryptasémie héréditaire (2 prélèvements)

- 6,5 – 8 µg/L (zone grise)

Histoire clinique et/ou examen évoquant une maladie mastocytaire ?

sBT > 8 µg/L chez autres membres de la famille ?

A génotyper si nécessaire !

- >11,4 µg/L : Evocateur d'une pathologie mastocytaire clonale en l'absence de facteurs d'augmentation de la sBT
- >20 µg/L : un des critères diagnostiques pour Mastocytose
- >200 µg/L : Néoplasie hématologique - Mastocytose systémique



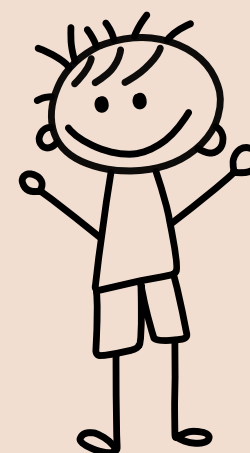
Dosage de la Tryptase

Valeurs de référence à uniformiser !



ATH est un trait génétique !

=> pas une maladie ni un syndrome



6 mois à 18 ans, la valeur médiane = 3,5 µg/L

L'anaphylaxie aiguë est rare chez l'enfant. Son diagnostic est difficile surtout quand il s'agit d'une manifestation inaugurale.



Cas clinique

Homme, 24 ans

- Pâtes aux scampis puis football.
- Piqûre de guêpe pendant le jeu,
- Symptômes 5 minutes + tard :
 - » prurit généralisé, urticaire, puis rapidement difficultés respiratoires.

• Admission aux urgences.

- Résolution après Phenergan, Solumédrol IV, Aérosols d'adrénaline.



Question



Que recommandez-vous comme biologie aux urgences ?

- 1. Une biologie d'urgence traditionnelle**
- 2. Un dosage de la tryptase aigue**
- 3. Des IgE spécifiques blé, crustacés, venin de guêpe, si anamnèse possible**
- 4. Le prélèvement doit se faire rapidement mais après stabilisation de l'état du patient**
- 5. *Aucune des propositions***
- 6. *Toutes les propositions***



REPONSE : Que recommandez-vous comme biologie aux urgences ?

1,2,3,4 Toutes les réponses sont bonnes



–Prélèvement pour tryptase effectué après stabilisation du patient
–Anamnèse allergologique de base – cofacteurs identifiés
–Ajout sIgE crevette, blé, venins

} non utile pour
l'urgentiste mais
prise en charge future

–Retour à domicile contre avis,
–Lettre au traitant => RDV allergologue conseillé
–Remise d'une demande pour Tryptase à J+1,
–Remise d'une ordonnance double épipen, Medrol/anti-histaminiques.

–Polyclinique le lendemain pour prélèvement





Tryptase = 18 µg/L au pic (t+1h40min)



ALLERGIE					
ALIMENTS					
IgE anti-Froment (blé), f4	<0.1	kUA/L	<0.35		GADR
IgE anti-Crevette, f24	<0.1	kUA/L	<0.35		GADR
VENINS D'INSECTES					
IgE anti-Abeille, venin, i1	* 1.1	kUA/L	<0.35		GADR
IgE anti-Guêpe, venin, i3	* 5.21	kUA/L	<0.35		GADR
IgE spécifiques <0.10 kUA/L : absence d'IgE spécifiques dirigées contre les allergènes ou les mixtures testés.					
ANAPHYLAXIE					
Tryptase totale (méthode Phadia 1000)	* 18.0	µg/L	<8.0	* 13.2	17/04/23 GADR
Tryptase de base sérique (sBT)					
=====					
Percentile 95 = 8.4 µg/L					
Percentile 50 = 3.3 µg/L					
Cut-off :					

6.5 - 8 µg/L zone grise					
Histoire/examen clinique évoquant une pathologie mastocytaire ?					
Membre de la famille avec Tryptase Basale sérique (sBT) > 8µg/L					
(à génotyper, si nécessaire)					
> 8 µg/L Alpha-Tryptasémie Héritaire					
> 11.4 µg/L Evocateur d'une pathologie mastocytaire clonale en l'absence de					
facteurs d'augmentation de la sBT					
> 20 µg/L Critère diagnostique pour une mastocytose (consensu OMS, 1 des 3					
critères majeurs)					
> 200 µg/L Néoplasie hématologique - Mastocytose systémique					
Tryptase aigüe sérique (sAT)					
=====					
Dans le cas d'une suspicion d'anaphylaxie chez l'adulte, il est indispensable d					
collecter 2 échantillons :					
1) 30 min - 2 h (sAT)					
2) > 24h après résolution des symptômes et signes d'anaphylaxie (sBT)					
Cut-off :					

> 5 µg/L Réaction sévère au venin d'hyménoptère					
Algorithme pour diagnostiquer une anaphylaxie (dégranulation mastocytaire): sAT					
(1.2 x sBT) + 2 µg/L					
Consigner l'heure de prélèvement pour la sAT et les date/heure de prélèvement p					
la sBT					



Tryptase t+24h = 5,1 µg/L

Anaphylaxie => >>> (1,2 x 5,1) + 2 = 8,12 µg/L

t+4 semaines = 4,5 µg/L

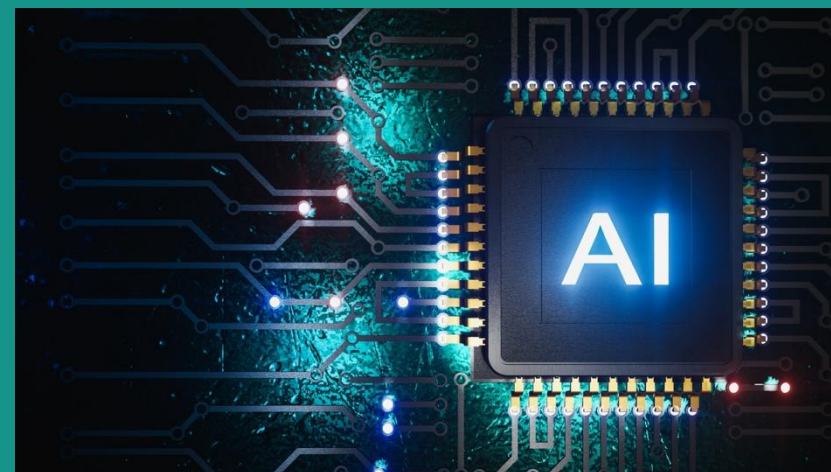


ANAPHYLAXIE

Tryptase totale	5.1	µg/L	<8.0	* 13.2
(méthode Phadia 1000)				

Artificial Intelligence: the issue of data challenges

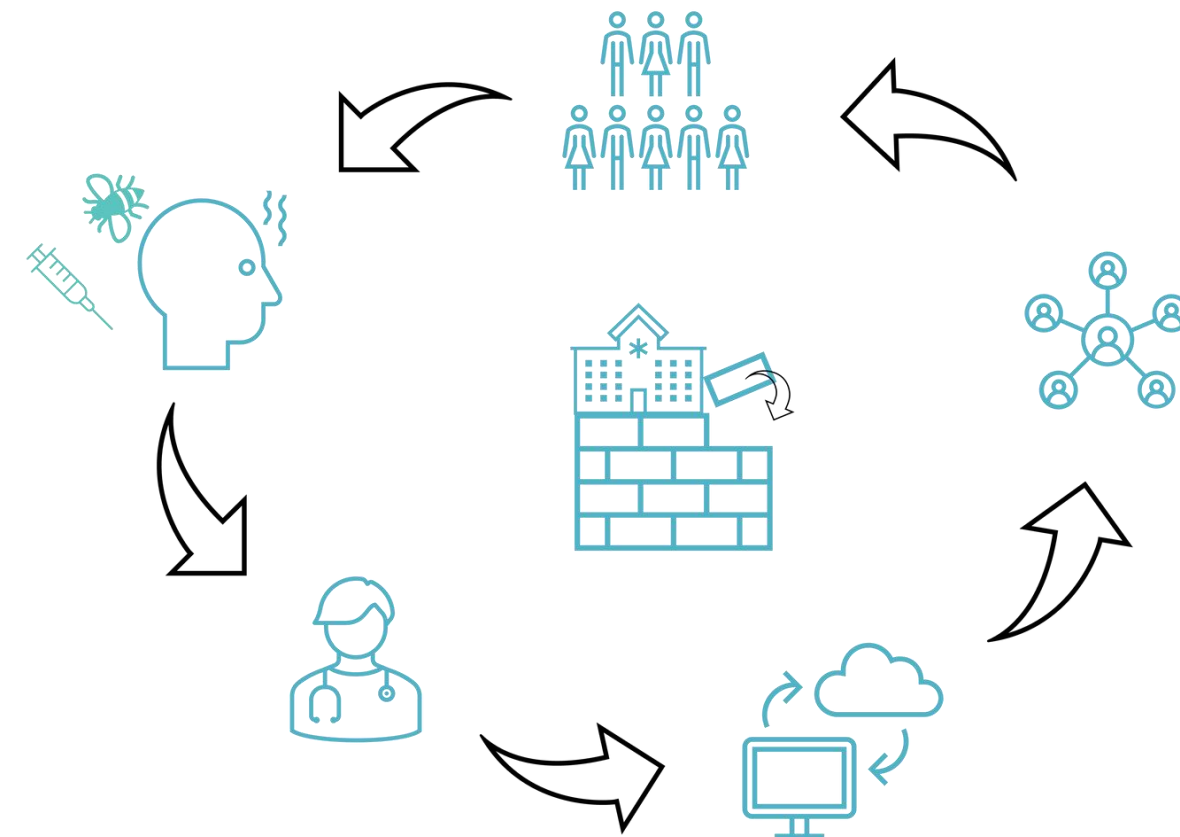
- Allergy -
! significant mass of data !
Requires a lot of knowledge
to interpret results.



Clinical Decision Support - CDS



Collaboration à saisir avec les cliniciens
Spécialistes ↔ Médecin traitant

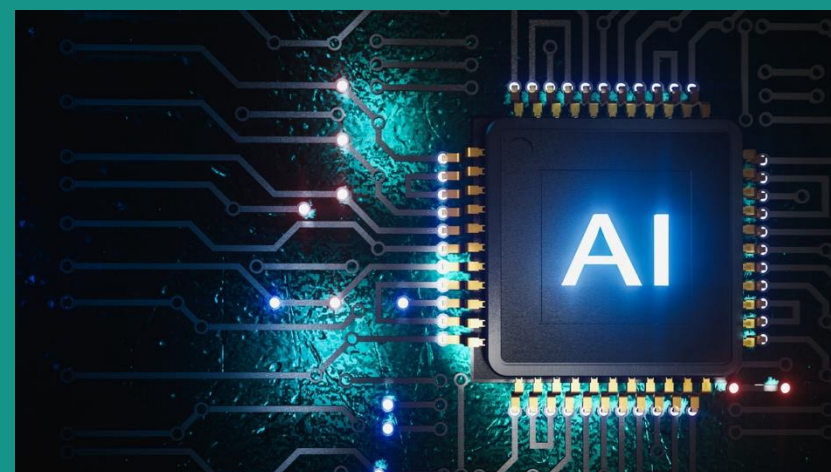


Capable to find patients with potential food allergies, SPT ,sIgE results...
Capable to investigate the EMR => refer clinical cases of allergy to allergists...
Possible automatic clinical cases of allergies to declare it...
No Belgian Reseau of allergovigilance, time consuming to declare cases... Probably that we could use the AI to help us...

Artificial Intelligence: the issue of data challenges

- Allergy -

! significant mass of data !
Requires a lot of knowledge
to interpret results.



Machine learning – French group

AI algorithm to predict allergic reactions

Generation of comments, recommendations



Clinical Decision Support – BE, LIEGE

Tool to interpret and help with diagnosis

Manage to highlight the most relevant results

Integrated reasoning.

Imagine algorithms to aid interpretation via: EMR data
(demographic data - age, sex, place of living, clinic, TC, TPO)

laboratory data (IgE, Tryptase), date of collection

Generate allergo advisories –

refer a patient to a clinician (TPO)

LIEGE CHU: implementation 2025-26

ALLERLIST project – BE, MARLOYE

Use of EMR, in-vivo/in-vitro tests, anamnesis, evaluate risk
potential cross-reactivities and new allergens, link to the
protein structure, epitopes of allergy databases

Conclusions

Molecular allergology = complex, perpetual evolution => improve the biological diagnosis of allergies.

2 allergenic multiplexes : ISAC / ALEX providing nearly 300 results to be interpreted depending on the clinic !

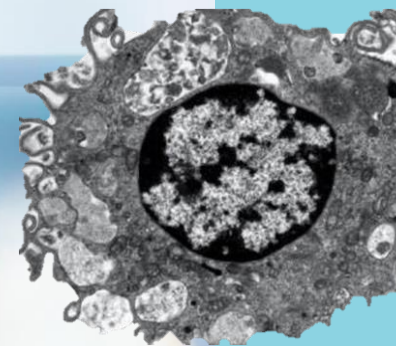
Close collaboration between allergists and biologists is necessary to optimize the diagnosis and patients care.



IgE

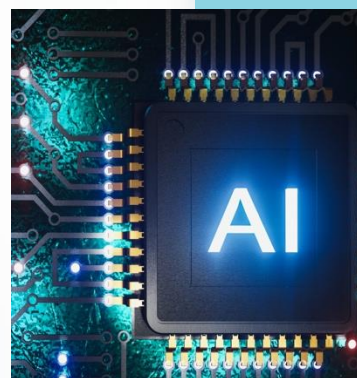
Presence of sIgE of an allergen only allows us to conclude that there is sensitization. The diagnosis of allergy remains with the clinic.

ImmunoCAP ISAC or ALEX = comparable performance, allergens unique to ALEX



Tryptase

Adapt the reference values to the latest literature data Consensus 2024



Artificial Intelligence

Diagnostic assistance is possible

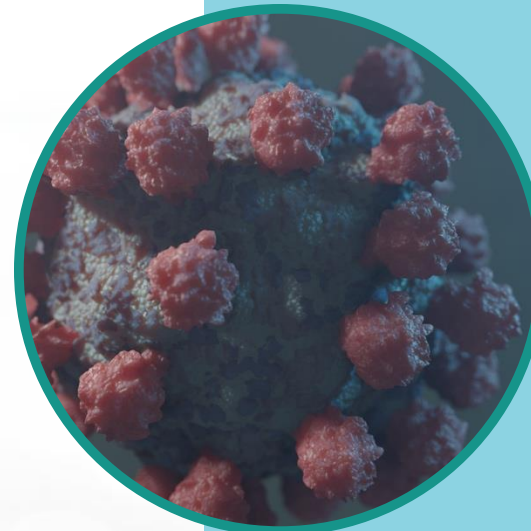
Optimization of diagnosis and support thanks to numerous multiplex data, SPT..

04 Conclusions

L'allergologie moléculaire = complexe, perpétuelle évolution => améliorer le diagnostic biologique des allergies.

Une collaboration étroite entre les allergologues et biologistes est nécessaire pour optimiser le diagnostic et la prise en charge des patients.

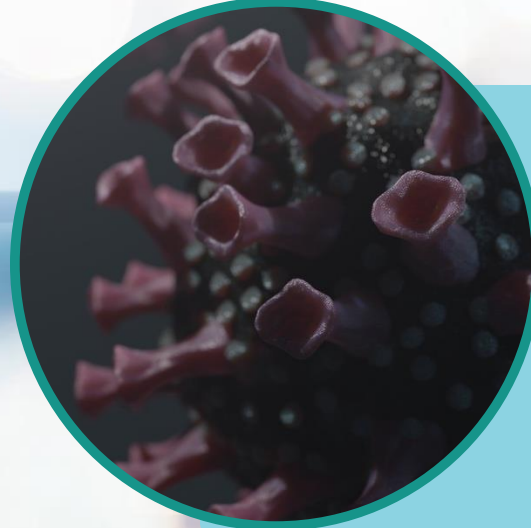
Ceci est d'autant plus vrai actuellement avec les 2 multiplex allergéniques, ALEX fournissant près de 300 résultats à interpréter en fonction de la clinique !



IgE

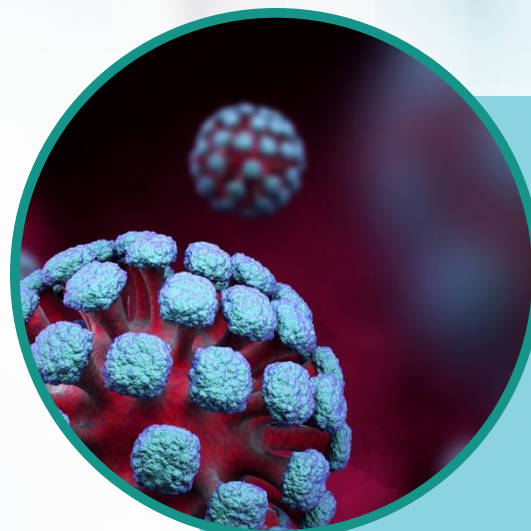
la mise en évidence d'IgEs d'un allergène ne permet de conclure qu'à une sensibilisation. Le diagnostic d'allergie reste retenu avec la clinique.

ImmunoCAP ISAC ou ALEX = performance comparable, allergènes uniques à ALEX



Tryptase

Adapter les valeurs de référence aux dernières données de la littérature



Intelligence Artificielle

Une aide au diagnostic est envisageable
Optimisation du diagnostic et prise en charge grâce aux nombreuses données multiplex, TC...

MERCI

Contactez nous

Service de Chimie Clinique

- Labo d'allergologie
- 04/323.45.21 - 76.65
- romy.gadisseur@chuliege.be

