

Biomarqueurs au fil du temps; tryptase: methodologie et interpretation

M.A.Boussahel. Laboratoire central EPH Djelfa

Que detecte-t-on quand on mesure la tryptase?

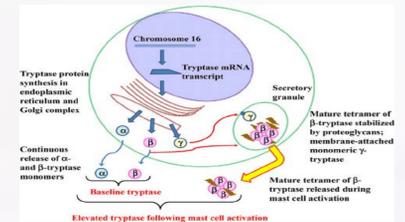
La tryptase est une enzyme virtuellement spécifique du mastocyte, elle est sécrétée par ce dernier sous deux formes: des tétramères de tryptase mature (forme enzymatique active); reléguée suite à l'activation et dégranulation du mastocyte, et les monomères (forme inactive ou pro tryptase), sécrétée par le mastocyte au repos et qui correspond à la tryptasémie basale mesurée en dehors de tout événement anaphylactique [1]

α tryptase : sécrétion continue (reflet de la masse mastocytaire), et augmentée dans une tryptasémie héréditaire par copie (s) supplémentaire (s) du gène TPSAB1 : la majorité de la population a une tryptasémie basale autour de 5 ng/ml

β tryptases (TPSAB1 et TPSAB2) : stockées dans les granules des mastocytes (libération lors de l'activation des mastocytes)

La **tryptase active** est un tétramère associant de manière non covalente soit $0\alpha:4\beta$, soit $1\alpha:3\beta$ soit $2\alpha:2\beta$, Sa demi vie est courte : 1,2 à 2,5 h

Multiplés activités biologiques, en particulier activation de collagénases (remodelage tissulaire), clivage des kininogènes et du fibrinogène, clivage du C3 en C3a, chimiokine, et activation de la prolifération des fibroblastes.



Dans quel contextes est-il utile de mesurer la tryptase?

La **tryptase aigue** "per critique" est un marqueur biologique d'une dégranulation mastocytaire, indiquée au cours d'une anaphylaxie ou d'un SAMA, ou même l'allergie au venin d'hyménoptères.[2]

La **tryptase basale** est un indicateur de la masse mastocytaire (nombre de mastocytes présent chez l'individu), et c'est un critère mineur pour le diagnostic de la mastocytose systémique avec un cut-off de 20 ng/ml en absence d'une alphas tryptasémie héréditaire (HAT)[3]

En cas de HAT, ce cut off de 20 ng/ml est adapté en fonction des copies supplémentaires de gènes (mutation gain de fonction), elle est aussi utilisée pour interpréter une tryptasémie aigue suivant la formule de Valent [4].

La tryptase peut aussi être utilisée pour le suivi de certaines hémopathies malignes

Baseline pour l'interprétation d'une tryptasémie per critique[4]:

Proposed Refined Major and Minor SM Criteria.	
Major criterion:	Multifocal dense infiltrates of mast cells (>15 mast cells in aggregates) in bone marrow biopsies and/or in sections of other extracutaneous organs[1]
Minor criteria:	a. >25% of all mast cells are atypical cells (type I or type II) on bone marrow smears or are spindle-shaped in mast cell infiltrates detected in sections of bone marrow or other extracutaneous organs? ^a
	b. KIT-activating KIT point mutation(s) at codon 816 or in other critical regions of KIT ^b in bone marrow or another extracutaneous organ
	c. Mast cells in bone marrow, blood, or another extracutaneous organ express one or more of CD2 and/or CD25 and/or CD39 ^c
	d. Baseline serum tryptase concentration >20ng/ml. In the case of an unrelated myeloid neoplasm, an elevated tryptase does not count as an SM criterion. In the case of a known HAT, the tryptase level should be adjusted ^d
	If at least 1 major and 1 minor or 3 minor criteria are fulfilled → the diagnosis is SM

$$\text{Tryptase aigue} = \text{tryptase basale} * 1.2 + 2\text{ng/ml}$$

Algorithm	Adequate timing (n = 85)				
	Se	Sp	PPV	NPV	Y
>1.35 × sBT	0.81	0.52	0.84	0.48	0.33
>1.2 × sBT + 2 μg/L	0.75	0.86	0.94	0.53	0.61
>sBT + 3 μg/L	0.72	0.86	0.94	0.50	0.58
>11.4 μg/L	0.53	0.95	0.97	0.40	0.48

Principe méthodologique et conditions pré-analytiques

- Le prélèvement de la tryptase se fait sur tube sec ou EDTA (en cas d'anaphylaxie, l'heure du prélèvement est à indiquer sur le tube).
- Le prélèvement est réfrigéré, après centrifugation et transporté à (+2, +8 °C),
- La congélation se fait à -20 °C
- Rejoindre fiche de renseignements cliniques, et penser à faire prélever la tryptamine basale au patient a posteriori.
- Le dosage se fait globalement avec techniques immunoenzymofluorométriques FEIA, ImmunoCAP (Thermo-Fisher, Waltham, MA, USA) est la méthode la plus utilisée mondialement, utilisant des anticorps monoclonaux qui reconnaissent les deux formes de tryptase. [13]
- Selon E Enrique & al les niveaux de tryptasémie supérieurs à 8.23 par FEIA sont suffisants pour identifier l'anaphylaxie chez les patients avec des symptômes se développant durant moins de 6 heures, et la pertinence de ce dosage est corrélée au taux basal de la tryptasémie[14].
- Les valeurs basales de la tryptase étaient entre 10-20 ng/ml chez les sujets avec antécédents anaphylactiques
- Chez les sujets avec mastocytose systémique, la valeur de la tryptasémie est estimée à 20ng/ml [13].

Le taux de la tryptase basale pourrait-il être influencé ? Interprétations

- Il est important de souligner les facteurs de variabilité de la tryptasémie basale, les facteurs influençant la tryptase basale ont un impact sur la pertinence de celle-ci, notamment pour l'adaptation du cut-off pour chaque situation.
- EN CAS DE SUSPICION D'ANAPHYLAXIE:
 - Le dosage de la tryptase est à réaliser en PREMIERE INTENTION avec au minimum 2 prélèvements (intérêt médico-légal particulièrement en allerge-anesthésie) [4]
 - Le 1er prélèvement entre 30 minutes et 2 heures après le choc (avant 30 minutes : risque de faux négatif)
 - Le second prélèvement environ 24h après le choc (tryptase de base) : indispensable en raison des variations inter-individuelles de la tryptase basale, par contre il n'y a pas de variation notable avec l'âge (modification très légère[8]), de la tryptasémie et chez le même individu[7]
- En post mortem, le prélèvement de la tryptase peut être réalisé, le massage cardiaque externe serait un facteur d'élévation du taux de la tryptase.[9]
- Un choc de bas grade (1 ou 2 selon la classification de Ring et Meissner) peut ne pas entraîner d'élévation de la tryptase (la concentration est corrélée à la sévérité de la réaction)[5]
- les résultats sont à interpréter selon les données cliniques et à confronter à la tryptasémie basale, surtout si la valeur de la tryptasémie sont légèrement élevées ou au-dessus du cut-off, En effet une élévation de la tryptase à 1,2 x basale + 2μg/L est fortement suspecte d'une dégranulation mastocytaire[4],[6]
- Selon une étude[10], les valeurs de la tryptase seraient plutôt élevées chez les nouveaux-nés prématurés, les valeurs de la tryptasémie basale diminuent d'une manière mesurable au cours de la première année de vie, cette diminution semble continuer au cours de la première décennie, de la vie, et puis ça remonte progressivement au cours de la vie adulte [11]
- Chez les apiculteurs, qui ne sont pas allergiques au venin d'hyménoptères, les valeurs de la tryptasémie basale ont tendance à s'élever, ce qui est à prendre en compte pour l'interprétation de celle-ci [12]
- L'insuffisance rénale chronique stade VI ou V, les hémopathies malignes, (syndrome myélodysplasique, après 60ans) sont des facteurs d'augmentation de la tryptasémie basale[15]

Take home messages

- Une tryptasémie basale au-delà de 20ng/ml est un critère mineur reconnu pour le diagnostic de mastocytoses systémiques[15].
- C'est un biomarqueur nécessaire et important lorsqu'on suspecte ce spectre de pathologies
- Son augmentation n'est pas assez spécifique de l'activation mastocytaire, on peut l'observer dans le cadre d'un clone mastocytaire (hémopathie)
- Elle est également importante biologiquement pour confirmer l'activation mastocytaire dans le cadre de l'anaphylaxie.
- Lorsqu'on est face à un taux équivoque de tryptase (supérieur à 11.4 ng/ml, et inférieur à 20ng/ml), la réponse quant à l'étiologie est la biologie moléculaire pour éliminer une mastocytose et l'étude génétique de la mutation KIT.

Références bibliographiques

- 1-Vitte, Joana. (2014). Human mast cell tryptase in biology and medicine. Molecular immunology. 63. 10.1016/j.molimm.2014.04.001.
- 2-Gülen T, & al the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Nov;9(11):3918-3928
- 3-Valent P & al Paired acute baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: an observational study. Allergy. 2019;1-9
- 4-Valent P & al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. Hemasphere. 2021 Oct 13;5(11):e646.
- 5- Valent P, Akin C, Arock M et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(3):215-25.
- 6- Stone JACI 2009
- 7- Madsen & al. "Short-term biological variation of serum tryptase" Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), vol. 62, no. 4, 2024
- 8- Slot MC, & al. Tryptase reference ranges are age-dependent in a large population-based cohort. Allergy. 2022 Sep;77(9):2833-2834
- 9- Garland, Jacky, et al. "Post mortem tryptase: a review of literature on its use, sampling and interpretation in the investigation of fatal anaphylaxis." Forensic science international 314 (2020): 110415.
- 10- Paysal, J et al. Influence of Perinatal Factors on Blood Tryptase and Fecal Calprotectin Levels in Newborns. Children 2023, 10, 345.
- 11- Sahiner, Umit Murat, et al. "Serum basal tryptase levels in healthy children: correlation between age and gender." Allergy Asthma Proc. Vol. 35. No. 5. 2014.
- 12-Carballeda, F., et al. "Serum tryptase concentrations in beekeepers with and without Hymenoptera venom allergy." J Invest Allergol Clin Immunol 23.1 (2013): 30-36.
- 13- Valent P: Diagnostic Evaluation and Classification of Mastocytosis. Immunol Allergy Clin N Am 2006;26:515-534.
- 14- Enrique, E., et al. "Usefulness of UniCAP-Tryptase fluorimunoassay in the diagnosis of anaphylaxis." Allergy 54.6 (1999): 602-606.
- 15- Lobbes, Hervé, et al. "Dosage de la tryptase: un guide d'utilisation pour le clinicien." La Revue de Médecine Interne 41.11 (2020): 748-755.