



Tryptase sérique : le sommet de l'iceberg

Serum tryptase: The tip of the iceberg

J. Vitte^{a,b,*}

^a Laboratoire d'immunologie, hôpital de la Conception, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^b Inserm UMR 600/CNRS UMR 6212, campus scientifique et technologique de Luminy, 13009 Marseille, France

Résumé

Les tryptases sont des protéases du mastocyte et du basophile, libérées de manière continue sous forme immature et de manière brutale lors de la dégranulation, sous forme mature. Le dosage de la tryptase sérique mesure la somme des formes matures et immatures, avec une demi-vie d'environ deux heures. Il est utilisé aujourd'hui pour le diagnostic des chocs anaphylactiques/anaphylactoides, le diagnostic et le suivi des mastocytoses systémiques, le suivi de certaines hémopathies malignes, l'évaluation du risque clinique en cas d'anaphylaxie chez des patients allergiques aux venins d'hyménoptères. Pourtant, la physiologie des tryptases reste largement méconnue : nous ignorons tout ou presque de leur rôle biologique, de leur métabolisme, de leur élimination, ainsi que de leur place dans les fonctions mastocytaires de défense anti-infectieuse et de présentation de l'antigène. Nous discutons ici la tryptase sérique en tant qu'unique paramètre mastocytaire accessible en pratique quotidienne et proposons un résumé des modalités pratiques de son utilisation actuelle.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Tryptase ; Mastocyte ; Basophile ; Choc anaphylactique ; Mastocytose ; Allergie

Abstract

Tryptases are mast cell and basophil trypsin-like proteases, permanently produced by these cells and released both spontaneously as zymogens and during granule exocytosis as mature enzymes. The serum tryptase assay measures the sum of mature and immature forms, with an approximate half-life of two hours. It is currently employed in the laboratory work-up of anaphylaxis, systemic mastocytosis, various myeloproliferative disorders and as a predictive marker of the severity of systemic reactions in hymenoptera allergic patients. Still, tryptase physiology is all but well-known: biological roles, metabolism, excretion as well as putative contribution to host defense and antigen presentation by mast cells. We review here current knowledge about the serum tryptase assay as the only mast cell parameter within easy reach in current practice and summarize take-home guidelines for tryptase use in clinics.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Tryptase; Mast cell; Basophil; Anaphylactic shock; Mastocytosis; Allergy

1. Les tryptases, constellation enzymatique mastocytaire

Les tryptases forment un groupe de sérine-peptidases très abondantes dans les granules des mastocytes humains et animaux [1–4]. Les deux principales tryptases humaines sont la tryptase alpha et la tryptase bêta, cette dernière étant de loin la plus importante en termes d'expression et de fonction. En effet, sur le chromosome 16 humain se trouvent deux loci, l'un

occupé par un gène invariable de bêta-tryptase et l'autre par des formes alléliques soit de bêta, soit d'alpha tryptases. La combinaison des haplotypes correspondants $\beta\beta$ et $\beta\alpha$ dans les populations étudiées conduit à 50 % de sujets $\beta\beta/\beta\alpha$, 25 % de $\beta\beta/\beta\beta$ et 25 % de $\beta\alpha/\beta\alpha$ [4]. Par ailleurs, seules les tryptases bêta semblent capables de donner des formes matures in vivo. La maturation des tryptases bêta comporte deux étapes : une protéolyse spontanée de la protryptase, de préférence en milieu acide et en présence d'héparine, suivie par un clivage attribué à la dipeptidyl-peptidase I [4]. La forme mature de la bêta tryptase ainsi obtenue correspond à l'enzyme active, qui tend à former des tétramères et à s'associer à des polyanions comme

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: jvitte@hotmail.fr, jvitte@ap-hm.fr.

l'héparine [5]. Pour cette raison, la forme mature des tryptases est maintenue dans les granules mastocytaires après couplage aux protéoglycanes. À l'état basal, de faibles taux de zymogènes (alpha ou bêta protryptases) sont libérés par les mastocytes et détectés dans le sang circulant. De son côté, le contenu des granules mastocytaires est rapidement libéré après activation de la cellule, par des mécanismes dépendants (anaphylaxie, allergie) ou indépendants (stimuli bactériens, certains médicaments) des immunoglobulines E [3,6]. La dégranulation mastocytaire provoque la libération de tryptase active en même temps que d'autres médiateurs comme l'histamine et la sérotonine et des cytokines préformées stockées dans les granules, *tumor necrosis factor- α* et interleukine-4. La diffusion des tryptases matures à travers les tissus est plus lente que celle de l'histamine, probablement du fait du couplage à l'héparine : ainsi s'expliquerait le décalage temporel des pics d'histamine (cinq à 15 minutes) et de tryptase (15 minutes à deux heures) en cas d'anaphylaxie [4].

Après leur libération, les tryptases matures seraient impliquées dans la dégradation et le remodelage des matrices extracellulaires, dans la production de médiateurs pro-inflammatoires [7], dans le recrutement par chimiotactisme des neutrophiles et des éosinophiles [8], dans l'activation des monocytes et des macrophages, la prolifération fibroblastique et la synthèse de collagène [2]. Plus troublant, pour une enzyme qui était souvent présentée comme un simple témoin de dégranulation mastocytaire sans réelle importance à la phase aiguë, le taux maximal de tryptase sérique atteint au cours de certains chocs anaphylactiques est corrélé avec l'amplitude de la baisse de pression artérielle [9].

Le rôle des mastocytes en tant que cellules de l'immunité innée, situées aux frontières de l'organisme et capables de présenter l'antigène [10,11], est de description plus récente que le mécanisme de dégranulation en présence de l'allergène multivalent correspondant à des IgE préformées portées par le Fc ϵ RI. Les mastocytes prédominent aux interfaces organisme-environnement, détectent les agents pathogènes, les phagocytent et initient des réponses inflammatoires et immunes adaptées. La maturation des mastocytes est dépendante de leur microenvironnement, ce qui leur permet d'induire des réponses immunes d'une grande diversité. En attendant l'avènement de paramètres mastocytaires plus ciblés mais tout aussi faciles d'accès, l'analyse des taux de tryptase sérique peut apporter des informations dans un certain nombre de situations cliniques.

2. La tryptase sérique totale, marqueur du nombre et de l'activité mastocytaire

Il existe actuellement une seule méthode commerciale pour doser la tryptase sérique ou plasmatique (ImmunoCAP tryptase, Phadia). Cette méthode mesure sans les distinguer les tryptases alpha et bêta matures et immatures, d'où le nom de « tryptase sérique totale ». Le seul anticorps monoclonal reconnaissant spécifiquement les formes matures (donc, les formes libérées au moment de la dégranulation mastocytaire) n'est pas disponible en dehors du laboratoire de sa mise au point [4]. Néanmoins, la mesure du taux de tryptase totale est une

méthode convenable d'évaluation du nombre de mastocytes et de leur état d'activation.

Premièrement, parmi les nombreux produits de sécrétion mastocytaire participant au recrutement et à l'activation d'autres cellules immunitaires, les tryptases ont l'avantage d'être quasi-spécifiques de ce type cellulaire. En effet, bien que les basophiles en produisent aussi, la teneur cellulaire moyenne en tryptase y est 100 fois moindre [12]. Rappelons ici qu'un mastocyte renferme entre dix et 35 picogrammes de tryptases [13]. Du fait de la double sécrétion continue et brutale des différentes formes de tryptase, le dosage de la tryptase sérique renseigne de manière globale sur la richesse en mastocytes d'un individu donné et sur le degré d'activité de ceux-ci : peu de mastocytes peu actifs et peu réceptifs aux stimulations donnent des taux de tryptase plutôt bas, alors que des mastocytes nombreux, actifs et facilement stimulables induiront des taux de tryptase sérique élevés (pour la réceptivité à la stimulation des mastocytes, se référer à l'excellente revue de Galli et Tsai [6]).

Deuxièmement, la demi-vie de la tryptase sérique est d'environ deux heures après une dégranulation mastocytaire, ce qui facilite grandement le prélèvement initial en cas de choc d'allure anaphylactique [14].

Troisièmement, la stabilité rapportée de la tryptase dans un prélèvement sanguin est excellente, à +4 °C comme à température ambiante [15].

Ajoutons à ces qualités une bonne corrélation entre la libération d'histamine et celle de tryptase en cas d'anaphylaxie [9,15]. Ainsi, la mesure de la tryptase est désormais indispensable, voire suffisante en première intention devant une suspicion d'anaphylaxie (recommandations Académie de médecine 2009).

Mais la mesure de la tryptase sérique pourrait receler d'autres informations. Sans lien apparent avec les phénomènes allergiques, les taux basaux de tryptase sérique sont augmentés chez le très jeune enfant [16,17], chez la personne âgée [18] et en cas d'insuffisance rénale [19]—sans que la tryptase soit excrétée par l'urine, ce qui aurait fourni une explication facile aux deux dernières situations. Le rôle immunitaire extra-allergique des mastocytes pourrait être évalué à travers la tryptase sérique dans ces cas, notamment chez le jeune nourrisson au moment de la colonisation par la flore future commensale. Les relations fonctionnelles entre mastocytes et basophiles, des cellules d'origine hématopoïétique distincte mais partageant des récepteurs, des contenus granulaires et des modalités d'activation, restent obscures.

En conclusion, le dosage de la tryptase sérique totale représente un progrès indéniable dans certaines situations pathologiques impliquant les mastocytes : anaphylaxie, mastocytose, allergie aux venins d'hyménoptères. Il ouvre probablement la voie à l'exploration non invasive d'une cellule qui garde encore beaucoup de secrets, malgré sa découverte dès les débuts de l'histologie, au milieu du XIX^e siècle.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec l'article en référence.

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] Trivedi NN, Caughey GG. Mast cell peptidases. Chameleons of innate immunity and host defense. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:257–67.
- [4] Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:451–63.
- [5] Sakai K, Ren S, Schwartz LB. A novel heparin-dependent processing pathway for human tryptase: autocatalysis followed by activation with dipeptidyl peptidase I. *J Clin Invest* 1996;97:988–95.
- [6] Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulator cells in innate and adaptive immunity. *Eur J Immunol* 2010;40:1843–51.
- [7] Heutink KM, ten Berge IJM, Hack CE, et al. Proteases of the human immune system in health and disease. *Mol Immunol* 2010;47:1943–55.
- [8] MacLachlan JB, Shelburne CP, Hart JP, et al. Mast cell activators: a new class of highly effective vaccine adjuvants. *Nat Med* 2008;14:536–41.
- [9] Van der Linden PWG, Hack CE, Poortman J, et al. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:110–8.
- [10] Skokos D, Le Panse S, Villa I, et al. Mast cell-dependent B and T lymphocyte activation is mediated by the secretion of immunologically active exosomes. *J Immunol* 2001;166:868–76.
- [11] Kumar V, Sharma A. Mast cells: emerging sentinel innate immune cells with diverse role in immunity. *Mol Immunol* 2010;48:14–25.
- [12] Jogie-Brahim S, Min HK, Fukuoka Y, et al. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1086–92.
- [13] Schwartz LB, Irani AMA, Roller K, et al. Quantitation of histamine, tryptase and chymase in dispersed human T and TC mast cells. *J Immunol* 1987;138:2611–5.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Ibrahim Z, Bongrand P, Carayon P, et al. Détermination du taux sérique de tryptase dans une population pédiatrique. *Rev Fr Allergol* 2009;49:524–7.
- [17] Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 [accepté].
- [18] Blum S, Gunzinger A, Müller UR, et al. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy* 2011;66:222–8.
- [19] Sirvent AE, Gonzalez C, Enriquez R, et al. Serum tryptase levels and markers of renal dysfunction in a population with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010;23:282–90.