



PLACE DES RECOMBINANTS EN ALLERGIE RESPIRATOIRE

Frédéric de Blay

**Unité de pneumologie, d'allergologie et de pathologie
respiratoire de l'environnement**

Pôle de Pathologie thoracique

Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Université de Strasbourg

Utilisation des recombinants

- ◆ **Raisonnement en terme de « familles moléculaires »**
 - **Sensibilisation à l'allergène majeur ou mineur ?**
- ◆ **Interprétation des polysensibilisations**
 - **Expliquer les tests cutanés ou les IgE positives avec pertinence clinique faible**
- ◆ **Analyse des réactivités croisées**
 - **Entre allergènes inhalés, inhalés et alimentaires, alimentaires**
- ◆ **Aide à la décision de mise en place d'une immunothérapie**

Les PR-10

- ◆ Responsables des signes cliniques des pollinoses aux pollens de bétulacées : allergène majeur du bouleau
- ◆ Protéines de stress thermolabiles
- ◆ Responsables d'allergie croisée entre pollen de bouleau et fruits (rosacées, noisette, soja ou arachide) : syndrome oral le plus souvent
- ◆ Fruits cuits bien tolérés chez les patients sensibilisés dans le Nord de l'Europe
- ◆ Bet v 1, Mal d 1, Pru p 1, Cor a 1, Ara h 8, Gly m 4

ALLERGIES RESPIRATOIRES	
PR 10	
Bouleau	Bet v 1
Fléole	-
Olivier	-
Frêne	-
D pter	-

ALLERGIES ALIMENTAIRES	
PR 10	
POMME	Mal d 1
PECHE	Pru p 1
NOISETTE	Cor a 1
ARACHIDE	Ara h 8
SOJA	Gly m 4
NOIX DU BRESIL	-
CELERI	Api g 1
SOJA	-

LTP (Lipid Transfert Protein)

- ◆ Protéines de défense contre les agressions bactériennes et mycosiques
- ◆ Résistantes à la chaleur et à la digestion
- ◆ Panallergène : présent dans de nombreux fruits et légumes
- ◆ Responsables d'allergie alimentaire sévère tant aux fruits crus que cuits dans le Sud de l'Europe
- ◆ Pru p 3, Cor a 8, Mal d 3, Ara h 9
- ◆ Allergène majeur de la pariétaire : Par j 1 et Par j 2 (faible homologie de séquence avec Pru p 3)
- ◆ Allergène mineur de certains pollens (olivier, platane, cyprès)

ALLERGIES RESPIRATOIRES	
	LTP
Bouleau	-
Fléole	-
Olivier	Ole e 7
Frêne	-
D pter	-

ALLERGIES ALIMENTAIRES	
	LTP
POMME	Mal d 3
PECHE	Pru p 3
NOISETTE	Cor a 8
ARACHIDE	Ara h 9

Les Profilines

- ◆ Protéines du cytosquelette des cellules eucaryotes
- ◆ Panallergène présent dans de nombreux pollens et autres végétaux
- ◆ Allergène mineur. Sensibilisation chez 20% des patients polliniques
- ◆ Multiples réactions croisées
 - Entre pollens de familles éloignées sur le plan taxonomique
 - Entre pollens et aliments
- ◆ Souvent responsables de sensibilisations peu ou pas symptomatiques, tant sur le plan respiratoire qu'alimentaire
- ◆ Bet v 2, Phl p 12, Pru p 4, Hev b 8, Ara h 5

ALLERGIES RESPIRATOIRES	
	Profilines
Bouleau	Bet v 2
Fléole	Phl p 12
Olivier	Ole e 2
Frêne	Fra e 2
D pter	-

ALLERGIES ALIMENTAIRES	
	Profilines
POMME	Mal d 4
PECHE	Pru p 4
NOISETTE	Cor a 2
ARACHIDE	Ara h 5
SOJA	-
NOIX DU BRESIL	-
CELERI	-
SOJA	-

Les Polcalcines

- ◆ Protéines de liaison du calcium (EF Hand calcium binding proteins)
- ◆ Allergène mineur, panallergène
- ◆ Sensibilisations croisées entre pollens
- ◆ Bet v 4, Aln g 4, Ole e 3, Cyn d 7, Phl p 7, , Ole e 8, Fra e 3

ALLERGIES RESPIRATOIRES	
Polcalcines	
Bouleau	Bet v 4
Fléole	Phl p 7
Olivier	Ole e 3 Ole e 8
Frêne	Fra e 3

Tropomyosine

- ◆ Protéine de la contraction musculaire commune aux crustacés, mollusques, blattes, acariens
- ◆ Réaction allergique alimentaire pouvant être sévère
- ◆ Der p 10, Pen a 1

En pratique si réaction clinique à la crevette :

- ◆ Dosage d'IgE spécifiques de DP, DF, crevette et r Pen a 1
- ◆ si r Pen a 1 + ou r Pen a 1 - :
désensibilisation aux acariens possible

ALLERGIES RESPIRATOIRES	
Tropomyosine	
D pter	Der p 10
ALLERGIES ALIMENTAIRES	
Tropomyosine	
CREVETTE	Pen a 1

Protéines de stockage : albumines, globulines, gliadines

- ◆ Présentes dans les graines et contribuent à la croissance de la plante
- ◆ Stables et thermo-résistantes
- ◆ Provoquent des allergies alimentaires potentiellement sévères
- ◆ Présentes dans arachide, noisette, soja, blé..
- ◆ Ara h 2, Ara h 3, Cor a 9, Tri a 19

ALLERGIES ALIMENTAIRES			
	Albumines 2S	Vicilines	Légumine 11S
POMME	-	-	-
PECHE	-	-	-
NOISETTE	-	Cor a 11	Cor a 9
ARACHIDE	Ara h 2	Ara h 1	Ara h 3
SOJA	-	-	-
NOIX DU BRESIL	Ber e 1	-	-

Protéines de stockage : vicilines

- ◆ Protéines de réserve des graines de légumineuses et fruits à coque
- ◆ Risque de réactions sévères
- ◆ Présents dans arachide, noisette, noix de Cajou, noix
- ◆ Ara h 1, Cor a 11

ALLERGIES ALIMENTAIRES			
	Albumines 2S	Vicilines	Léguminees 11S
POMME	-	-	-
PECHE	-	-	-
NOISETTE	-	Cor a 11	Cor a 9
ARACHIDE	Ara h 2	Ara h 1	Ara h 3
SOJA	-	-	-
NOIX DU BRESIL	Ber e 1	-	-

Cas particulier des CCD (déterminants glucidiques)

- ◆ **Sucres présents sur des protéines**
- ◆ **Polysensibilisation biologique (*in vitro*) avec tests cutanés négatifs**
- ◆ **Rarement symptomatique sur le plan clinique**
- ◆ **Dosage Ig E spécifiques anti broméline Ana c 2* (protéine de l'ananas riche en déterminants glucidiques)**

* Mux FS, Immuno Cap spécial sucres (Phadia). MUXF (Siemens)

Cas clinique: Inès 9 ans

- ◆ **A consulté son médecin pour des réactions violentes aux piqûres de guêpes, de moustiques**
- ◆ **Elle se plaint de façon peu précise d'une rhinorrhée très légère matinale perannuelle sans autre symptômes.**
- ◆ **Celui-ci a réalisé un premier bilan de dépistage**

Recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis de pneumallergènes (CLA 30)

Les résultats sont exprimés en classe.

Pollens d'arbres :

Aulne (t2)	4
Bouleau (t3)	4
Chêne (t7)	4
Frêne (t15)	4

Pollens de graminées fourragères :

Paturin des prés (g8)	4
Phléole des prés (g6)	4

Pollens de graminées céréalières :

Blé (g15)	4
Avoine (g14)	4

Pollens d'herbacées et divers :

Chénopode blanc (w10)	4
Armoise commune (w6)	4
Fausse ambroisie (w4)	4

Phanères :

Chat (e1)	0
Cheval (e3)	2

Acariens :

D. pteronyssinus (d1)	3
-----------------------	---

Moisissures :

Alternaria alternata (m6)	4
Candida albicans (m5)	3

Divers :

Mélange de blattes (l6)	4
-------------------------	---

Allergènes professionnels :

Latex (hevea brazillensis) (K82)	4
----------------------------------	---

Hêtre (t5)	4
Olivier (t9)	4
Platane (t11)	4

Dactyle pelotonné (g3)	4
Chiendent digité (g2)	4

Seigle (g12)	4
--------------	---

Plantain (w9)	4
Pariétaire (w21)	4
Ambroisie (w1)	4

Chien (e5)	0
------------	---

D. farinae (d2)	4
-----------------	---

Aspergillus fumigatus (m3)	3
----------------------------	---

Ces résultats sont à confronter impérativement à la clinique.

L'absence d'IgE spécifiques n'exclut pas une allergie, et leur présence ne traduit qu'une sensibilisation, pas une allergie. Ce test nécessite la reprise de la démarche diagnostique pour identifier les allergènes réellement responsables de la symptomatologie.

Concentration en IgE spécifiques

Classe 0	Non détectable	Classe 3	Positif fort
Classe 1	Douteux	Classe 4	Positif très fort
Classe 2	Positif modéré		

Clinique / tests cutanés / biologie

◆ Pas de signe au contact du latex

- Ballon de baudruche
- Non opérée

◆ Prick-test

- (-) extrait Allerbio
- (-) extrait Stallergènes
- (-) gant ménager

◆ TPL négatif

(ballon de baudruche)

◆ CLA : classe 4

◆ IgE sp. latex 5,91 kU/L

● IgE spécifiques

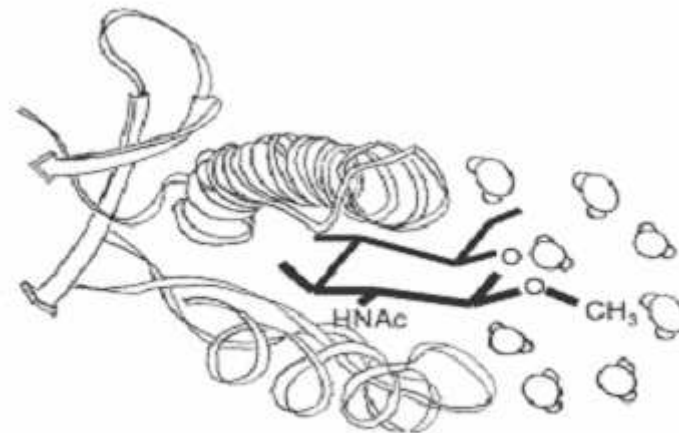
rHevb1	0,15 kU/L
rHevb5	0,15 kU/L
rHevb6.01	0,19 kU/L
rHevb6.02	0,13 kU/L

Une hypothèse

**IgE spécifiques vis-à-vis de la broméline :
6,35kU/l**

anti-carbohydate

Structure antigénique :
Structure épitopique monovalente
1,3 fucose
1,2 xylose

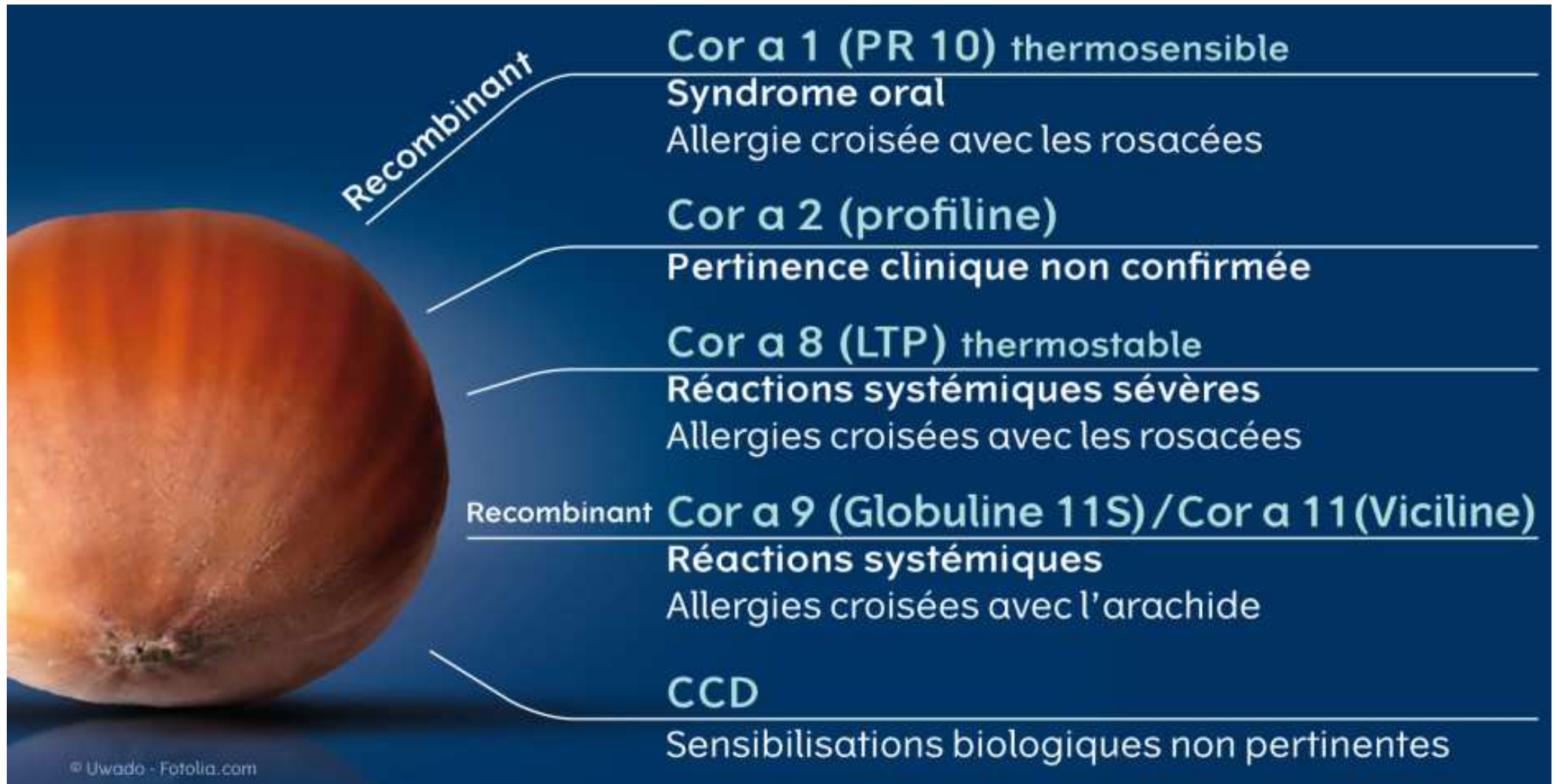


protein and carbohydrate complex

Allergie au latex

Allergène	Famille	Tableau clinique	Risque allergique
Hev b 1	Facteur d'élongation	Multi-opéré	Oui
Hev b 3		Multi-opérés	Oui
Hev b 5		Personnel médical Marqueur allergie au latex	Oui
Hev b 6.01	Protéine de défense	Personnel médical	Oui fort
Hev b 6.02	Hévéine	Personnel médical Allergies croisées avec fruits	Oui fort
Hev b 8	Profiline	Réactivités croisées avec fruit et pollen	Faible
Hev b 9	Enolase	Réactivités croisées avec moisissures	
Hev b 11	Chitinase	Allergie croisées avec fruits famille latex : kiwi, banane, avocat	Probable
Hev b 12	LTP	Possibles réactions croisées avec fruit et pollen	

Exploration d'une allergie alimentaire à la noixette



Recombinant

- Cor a 1 (PR 10) thermosensible**
Syndrome oral
Allergie croisée avec les rosacées
- Cor a 2 (profiline)**
Pertinence clinique non confirmée
- Cor a 8 (LTP) thermostable**
Réactions systémiques sévères
Allergies croisées avec les rosacées
- Recombinant Cor a 9 (Globuline 11S) / Cor a 11 (Viciline)**
Réactions systémiques
Allergies croisées avec l'arachide
- CCD**
Sensibilisations biologiques non pertinentes

© Uwado - Fotolia.com

Exploration d'une allergie alimentaire à l'arachide

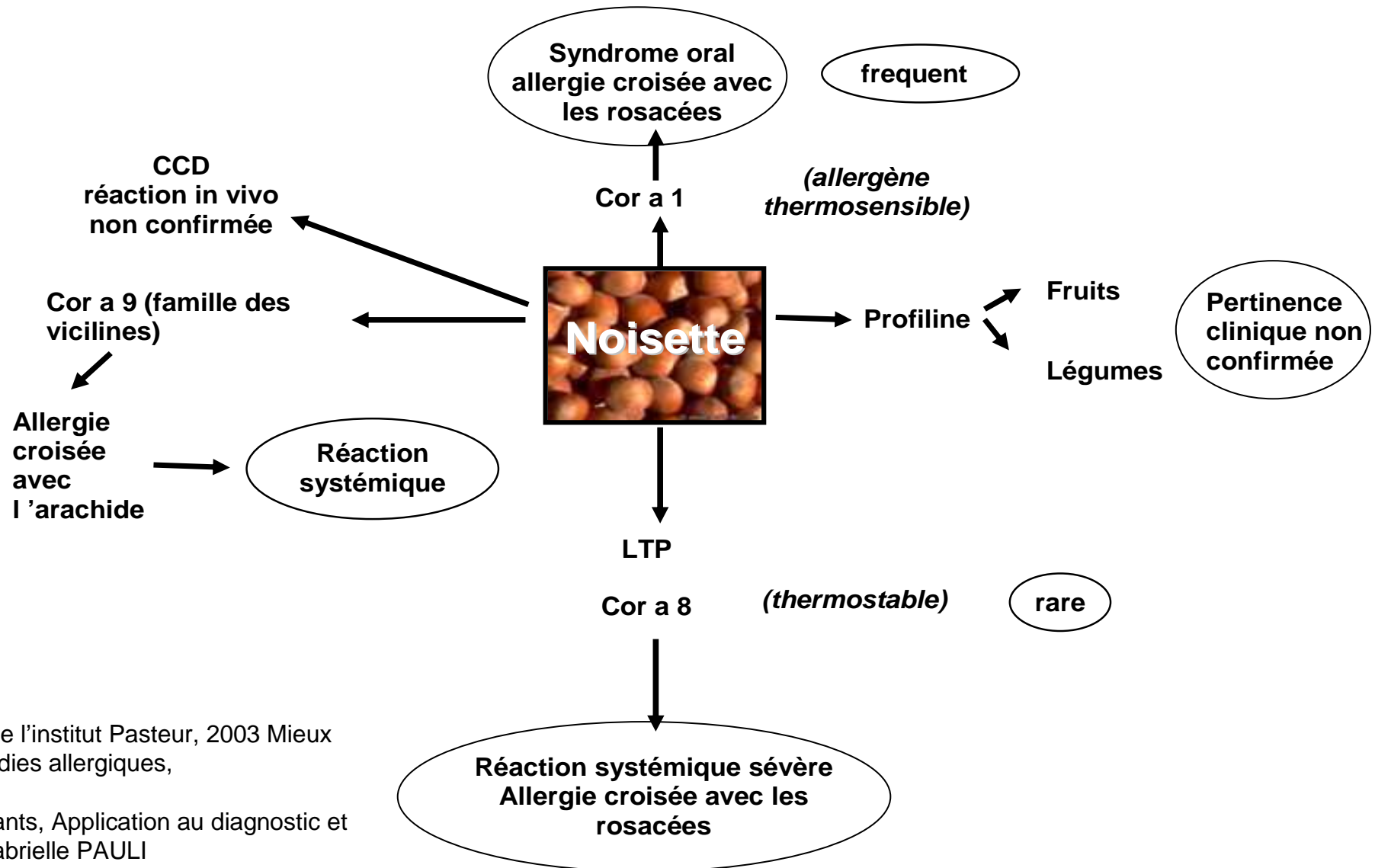
◆ Possibilité de rechercher les IgE sériques spécifiques pour différents allergènes de l'arachide

- Ara h 1 : vicilline
- Ara h 2 : albumine 2 S
- Ara h 3 : globuline 11 S
- Ara h 8 : PR 10
- Ara h 9 : LTP
- Ara h 5 : profiline (non encore commercialisée)

**Allergènes
majeurs**



Allergie à la noisette



Extrait des Annales de l'institut Pasteur, 2003 Mieux comprendre les maladies allergiques,

Allergènes recombinants, Application au diagnostic et au Traitement, Pr. Gabrielle PAULI

Cas clinique:

- ◆ **Patient de 15 ans**
- ◆ **D'avril à juin: Rhino-Conjonctivite persistante sévère et Asthme**
 - ◆ **S'aggrave depuis 3 ans**
 - ◆ **Plus marquée en mai et juin**
- ◆ **Pas d'allergie alimentaire**

Bilan allergologique initial

⇒ DPT (Stallergènes) ⚡	
⇒ DF (Stallergènes) ⚡	
⇒ Moisissures (Allerbio)	
Aspergillus ⚡	
Alternaria	
Stemphyllium	
⇒ Chat (Allerbio) ⚡	
⇒ Chien (Allerbio) ⚡	
⇒ Blattes (Stallergènes) ⚡	
⇒ Latex (Stallergènes)	
<u>Mai / Juin</u>	
Égène fin juillet / Août.	
	⇒ 3 Graminées (Stallergènes)
	()
	⇒ Arbres
	x Bouleau (Stallergènes)
	(0)
	<u>avril début</u> <u>et</u>
	x Fagacées (Stallergènes) (châtaignier, chêne, hêtre) (0)
	x Frêne (Allerbio) (0)
	x Platane (Stallergènes) (0)
	⇒ Marguerite (stallergènes)
	⇒ Pissenlit (stallergènes) (0)
	⇒ Armoise (Stallergènes) (0)
	⇒ Ambroisie (Stallergènes) (0)
	⇒ Ortie (Stallergènes) (0)
	⇒ Plantain (Stallergènes) ()

TEMOIN ⊕ (0)

Apport des allergènes recombinants

- ◆ rPhl P 1, 5b : 47 kU/l
- ◆ rPhl 7,12: 3,1 kU/l

- rBet v 1: <0,1 kU/l
- rBet v 2: 2,5 kU/l

- nOle 1 0, 67 kU/l
- r Art v 1 <0, 1 KU/l

Cas clinique:

- ◆ **Adolescent, 14 ans**
- ◆ **Consulte en raison d'une rhinite, d'une conjonctivite et d'un asthme en avril**
- ◆ **N'a jamais présenté de réactions vis-à-vis du latex**

TEMOIN ⊕

TEMOIN ⊖

⇒ DPT (Stallergènes) †

⇒ DF (Stallergènes) †

⇒ Moisissures (Allerbio)

* Groupe 1 :

Aspergillus †

Alternaria †

Cladosporium †

Penicillium †

* Groupe 2 †

Stemphylium †

* Groupe 3 †

* Groupe 4 †

⇒ Chat (Allerbio) †

⇒ Chien (Allerbio) †

⇒ Blattes (Stallergènes) †

⇒ Latex (Stallergènes) †

⇒ 3 Graminées (Stallergènes)

⇒ Arbres

* *Bouleau* (Stallergènes)

* *Fagacées* (Stallergènes)
(châtaignier, chêne, hêtre)

* *Frêne* (Allerbio)

* *Platane* (Stallergènes)

⇒ Composées (Stallergènes)
(solidage, pissenlit, lampourde,
marguerite)

⇒ Armoise (Stallergènes)

⇒ Ambroisie (Stallergènes)

⇒ Ortie (Stallergènes)

⇒ Plantain (Stallergènes) †

Quels conseils donnez vous pour la sensibilisation au latex ?

Raisonnement à l'échelle moléculaire

Marqueurs de l'allergie au latex

rHev b 5

rHev b 6.01, 6.02

Polysensibilisation = réactions croisées

rHev b 8

IgE anti-rBet v 1	50.2kU/L
Ig E anti-rBetv2	25 kU/L
IgE anti-rPhl p 1.5b	18.49kU/L
IgE anti-nOle e 1	<0.1kU/L
IgE anti-rHev b 8	22.6kU/L
IgE anti-rHev b 5	<0.1kU/L
IgE anti-rHev b 6.01b 6.02	<0.1kU/L
IgE anti-rBet v 4	<0.1kU/L

Cas clinique:

- ◆ **Enfant de 10 ans**
- ◆ **Syndrome dermo-respiratoire, Allergie alimentaire aux protéines du lait de vache et à l'œuf guéries. Il a présenté une urticaire à l'âge de 20 mois en mangeant un gâteau contenant de l'œuf et de la noisette.**
- ◆ **Sensibilisation cutanée à la noisette depuis le début de la prise en charge, éviction de la noisette, pas d'accident allergique depuis**
- ◆ **Sensibilisation à la l'arachide , TPO négatif**
- ◆ **Aurait une rhinorrhée plus marquée en avril.**

Bilan allergologique de première intention

◆ Tests cutanés positifs:

- La noisette 2010 : 5 x le témoin positif
- Pollen de bouleau, graminées.

◆ IgE spécifiques vis-à-vis de la noisette:

- En 2007: 8,2 kU/l
- En 2010: 44,10 kU/l.

Apport des recombinants

◆ IgE spécifiques :

- Cor a 1: 0,60 kU/l
- Cor a 9: <0,1 kU/l
- Cor a 8: <0,1 kU/l
- rBet v 1 : 3,64 kU/l
- rPhl p 1, 5b: 3,32 kU/l
- n Ole e 1: <0,1 kU/l

◆ Conclusions ? TPO ? Comment ?

Résultats:

- ◆ **Test de provocation oral à l'arachide:**
 - **Prudent**
 - **Malgré la sensibilisation uniquement à Bet v 1 et Cor a 1.**
 - **Douleur abdominale et asthme pour 200 mg de noisette**

Prudence sur la valeur clinique des Ig E vis-à-vis des allergènes recombinants

Conclusion

- ◆ **Les allergènes recombinant sont une aide au diagnostic dans les allergies respiratoires surtout en cas de co-sensibilisation clinique et cutanée pollen de bouleau, pollen de frêne et pollen de graminées.**

Conclusion

- ◆ Ils sont d'une aide plus précieuse dans l'allergie alimentaire:
 - Permettent de suspecter une éventuelle réaction grave chez les enfants ayant toujours été en éviction vis-à-vis des fruits à coque.
 - Cependant, il garder un œil critique

L'allergologie: c'est d'abord l'histoire clinique

Cas clinique:

- ◆ **Patient de 65 ans**
- ◆ **Plusieurs épisodes d'urticaire dans les 2 ou 3 heures après la consommation de viande rouge +/- profenid, +/- alcool**
- ◆ **Pas d'antécédent d'atopie personnel**

Bilan allergologique initial

◆ Sensibilisation cutanée

- Viande de bœuf, veau, agneau, porc

◆ Ig E spécifiques

- ✓ Viande de bœuf : 14kU/l
- ✓ Viande de porc : 6.38 kU/l
- ✓ Viande de poulet <0.10 kU/l

Apport de la biologie moléculaire

◆ IgE spécifiques

- albumine bovine = 0,42 kU/l
- IgE anti galactose-alpha1, 3-galactose > 100 kU/l
- Épitope de carbohydrate α -gal
 - ✓ Viande rouge
 - ✓ cetuximab

Cas clinique:

- ◆ **Garçon de 4 ans**
- ◆ **9 mois angio-œdème visage et poussée eczéma généralisée : gâteau : œuf, noix, noisette**
- ◆ **Bilan : sensibilisation à l'œuf (Blanc et jaune), noix, noisette**
- ◆ **2 ans : Rhinite, Conjonctivite et Asthme : saison pollinique bouleau**

Bilan à 3 ans

◆ Tests cutanés (novembre 2009):

- Noisette : 14mm
- Amande: 5 mm
- Noix: 5 mm
- Pollen de bouleau: 6 mm
- Pollen de graminées: 4 mm

◆ Janvier 2010: IgE spécifiques

- Noisette > 100 kU/l
- Cor a 8 et Cor a 1 <0,10 kU/l
- rBet v 1 > 100kU/l

Apport des recombinants

- ◆ Cora a 1 avril 2010 :
 - cora 1 >100 kU/l
 - noisette >100kU/l

- ◆ Conclusions ?

- ◆ CAT ?

- ◆ TPO ?

Apport des allergènes recombinants

◆ IgE spécifiques

- rPhl P 12 <0,1 kU/I
- rPhl P 7 : 9.12 kU/I
- Bet v 6 <0,1 kU/I

◆ Conclusions , CAT ??

Cas clinique:

- ◆ **Patient de 44 ans**
- ◆ **Choc anaphylactique en mangeant un paquet de fruit à coque**
- ◆ **Vient avec son diagnostic d'internaute :**
 - **Allergique au pollen de bouleau, à la pomme et à la noisette**

Bilan allergologique initial

◆ Tests cutanés :

- Bouleau, armoise
- Noisette, noix, amande, arachide, noix du Brésil
- Pomme, pêche

◆ IgE spécifiques

- Bouleau 0,81 kU/l
- Noisette 1, 57 kU/l
- Noix : 1.4kU/l
- Amande 0.11kU/l

Apport de la biologie moléculaire

◆ IgE spécifiques

- r Ara h 1, 2, 3 <0.1kU/l
- r Bet v 1, 2, 4, 6 <0.1kU/l
- Pru p 3 = 3.74 kU/l
- Cora 8 = 0.85kU/l
- rBer e 1 <0.1kU/l
- Art v 3 = 1.24 kU/l
- Ara h 9 = 3.73 kU/l

◆ TPN bouleau positifs

◆ Conclusions ??

◆ TPO ???