

Comment utiliser les recombinants en allergie alimentaire ?

Dr Jean-François Fontaine - Reims

Allergènes recombinants

Molécules disponibles pour dosage d'IgE spécifiques
Trophallergènes

- **Arachide :** r Ara h 1, r Ara h 2, r Ara h 3, rAra h 8, rAra h 9
- **Blé :** rTri a 19
- **Poissons**
 - **Carpe :** rCyp c 1
 - **Morue :** rGad c 1
- **Céleri :** rApi g1.01
- **Crevette :** rPen a 1
- **Noix Brésil :** rBer e1
- **Noisette :** rCor a 1, rCor a 8
- **Pêche :** rPru p 1, rPru p 3, rPru p 4
- **Soja :** rGly m 4

Allergènes recombinants

Molécules disponibles pour dosage d'IgE spécifiques
Allergènes croissants

■ Pneumallergènes

- Bouleau : rBet v 1, rBet v 2
- Phléole : rPhl p 12



■ Latex

- rHev b 6.02
- rHev b 8
- rHev b11

Intérêt potentiel des allergènes recombinants diagnostique de l'allergie alimentaire

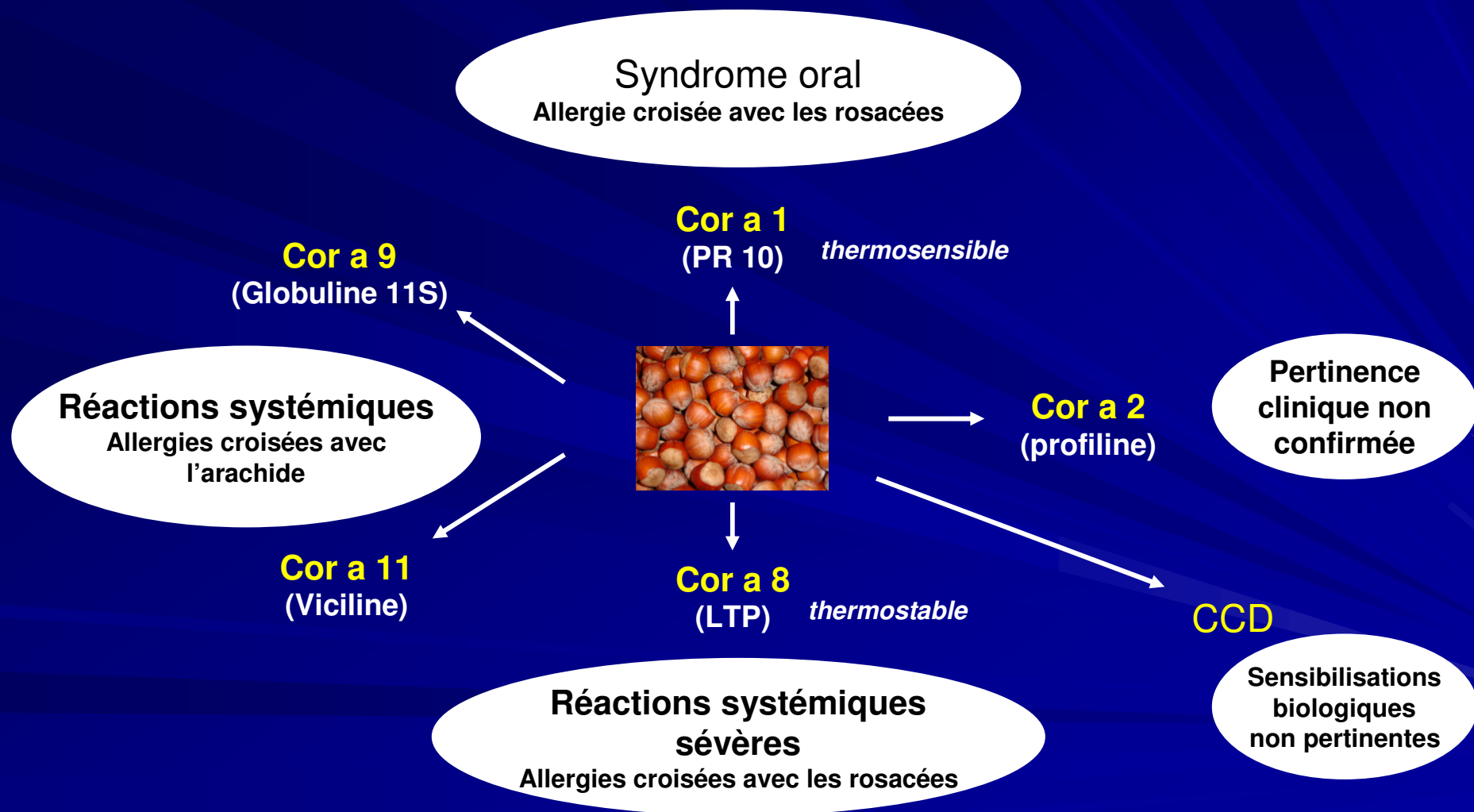
- **Standardisation des extraits allergéniques**
 - Teneur en protéines quantifiable et stable
 - Optimisation de la sensibilité (Reuter, Clin Exp Allergy, 2006)
rMIX (rPru av 1 + rPru av 3 + rPru av 4) > extrait naturel de cerise
 - Exclusion des sensibilisations aux CCD

- **Détermination du profil allergénique d'un patient**
 - Allergénicité et gravité des manifestations cliniques associées sont souvent déterminées par les propriétés physico-chimiques
 - Panallergènes responsables de réactions croisées
 - Symptomatiques
 - Tropomyosine
 - Parvalbumines
 - Asymptomatiques ou pauci-symptomatiques : profilines

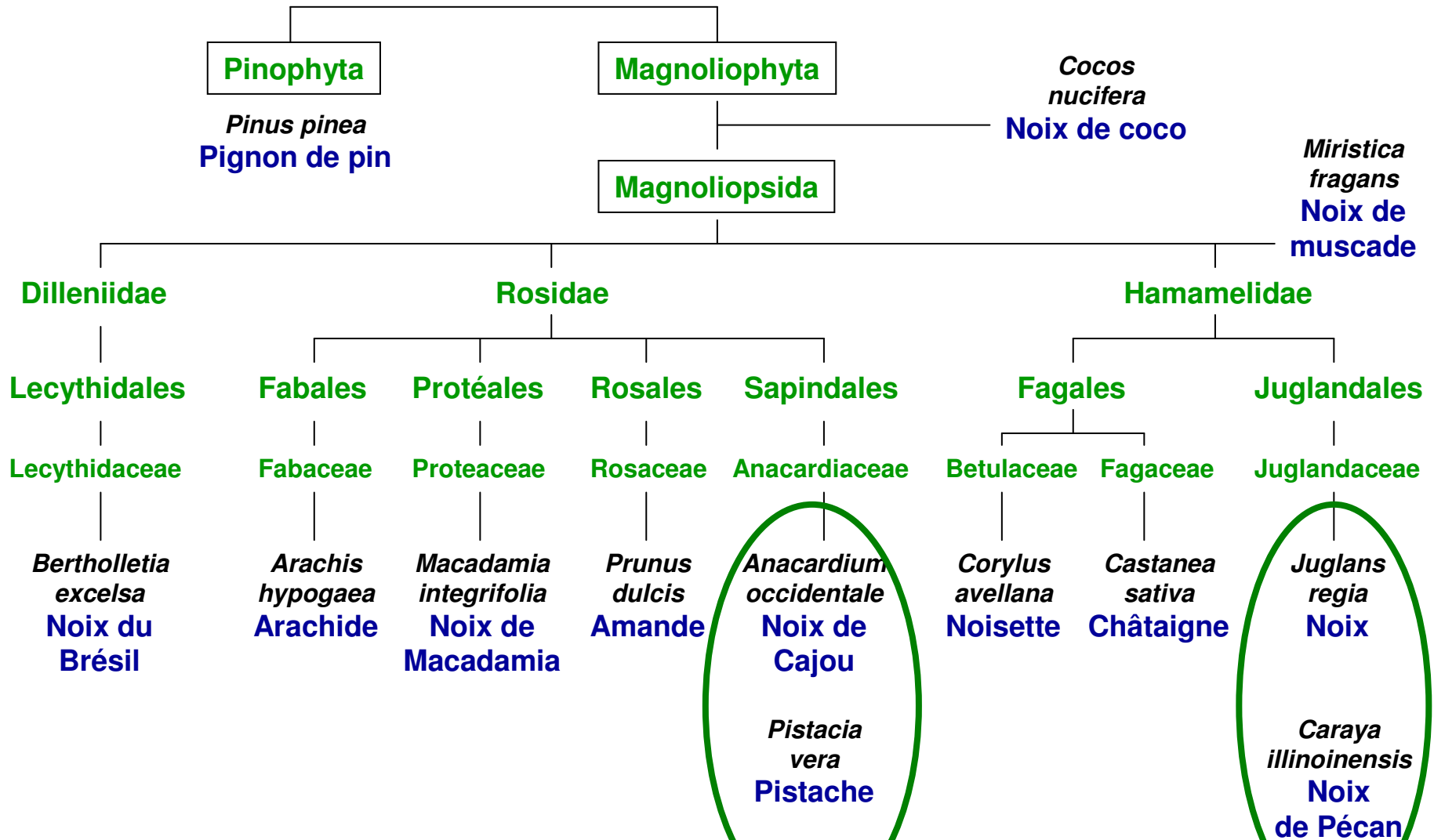
- **Intérêt clinique**
 - Prédiction de sévérité
 - Risque de réactions croisées
 - Adaptation du régime d'éviction

Intérêt potentiel des allergènes recombinants

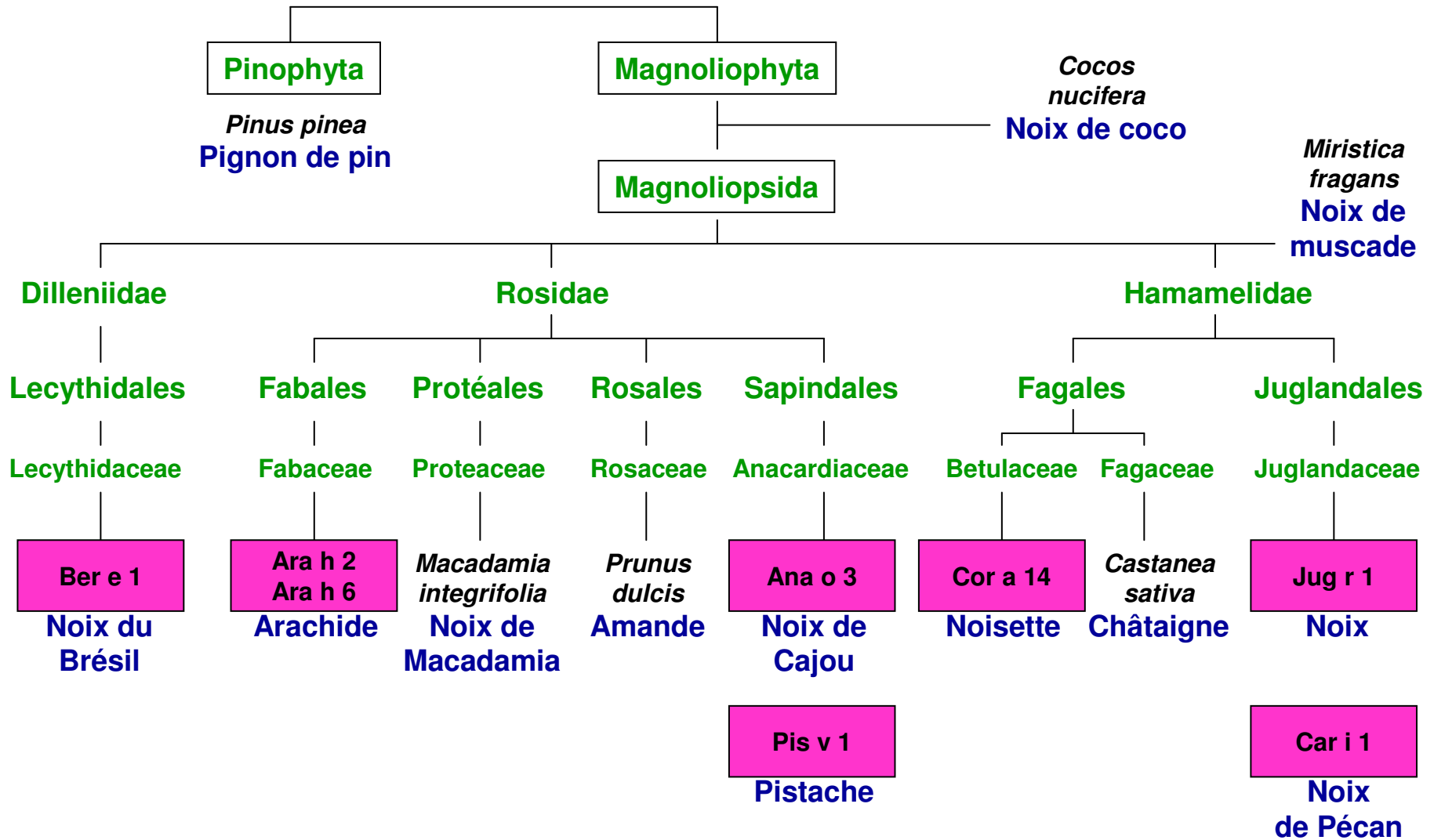
Exemple de l'allergie à la noisette



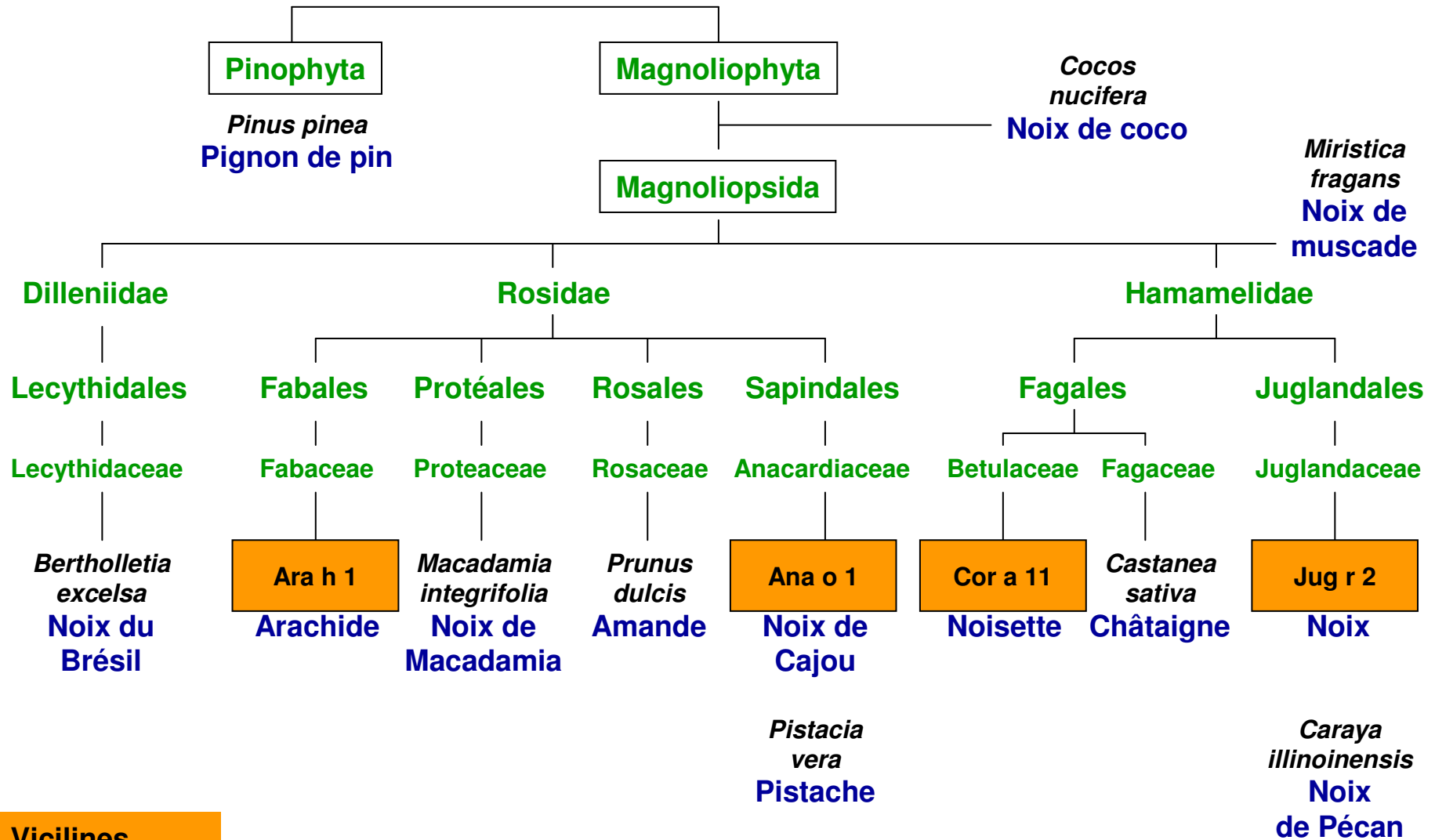
Fruits à coque



Fruits à coque



Fruits à coque

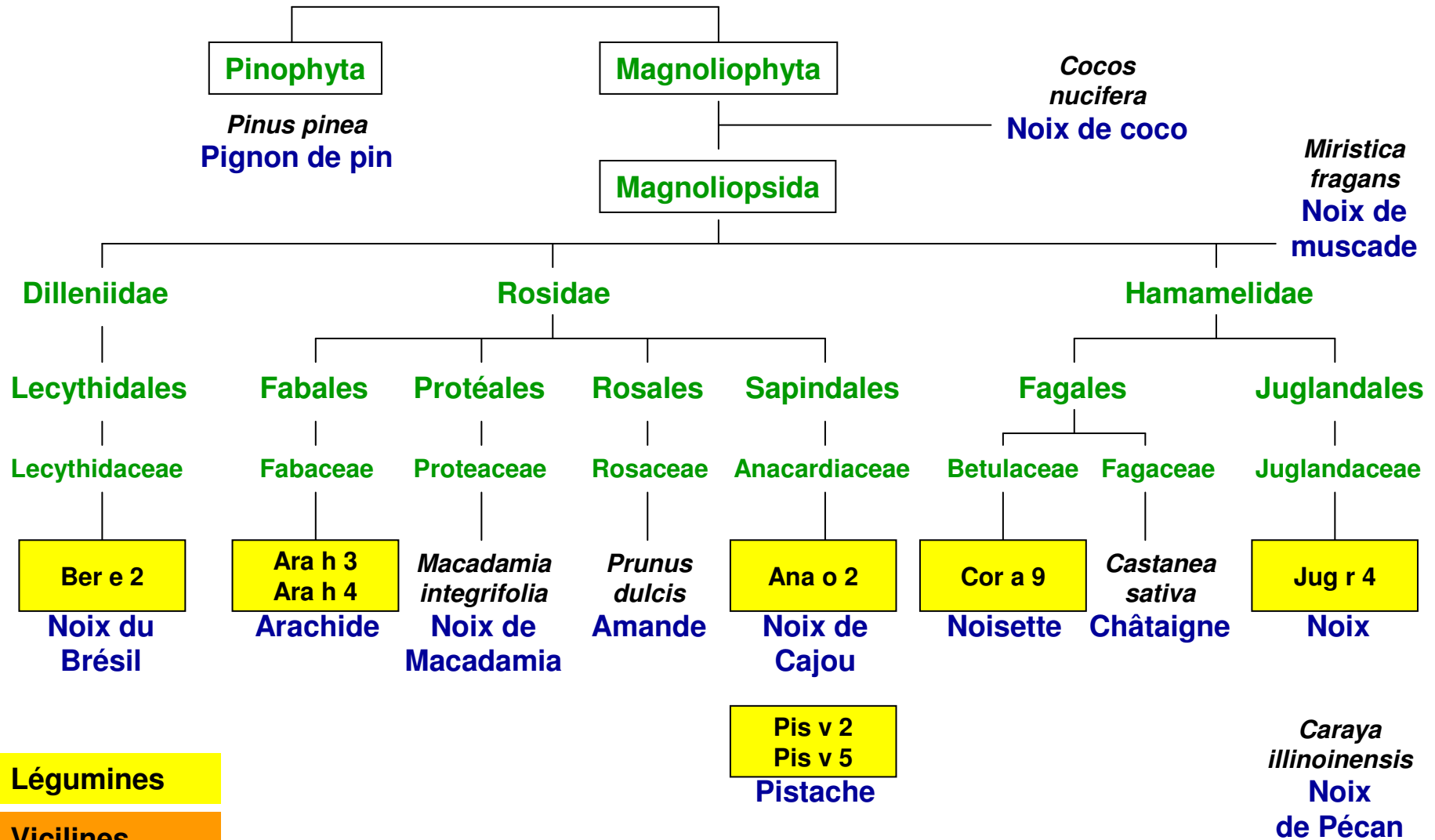


Vicilines

Albumines 2S

D'après : Jacquenet S., Moneret-Vautrin D.A.- Rev Fr Allergol 2007, 47, 487-491

Fruits à coque



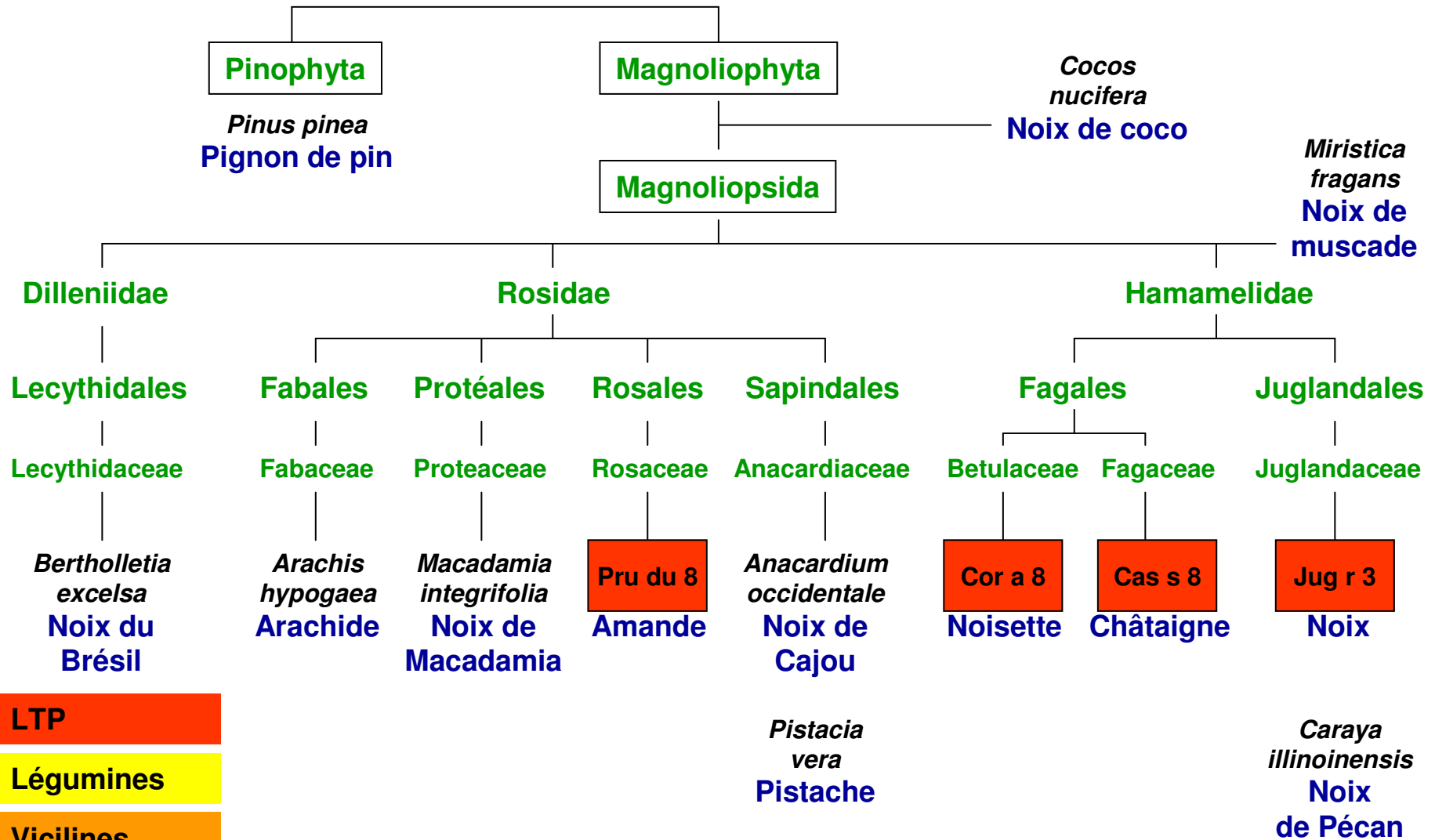
Légumineuses

Vicilines

Albumines 2S

D'après : Jacquenet S., Moneret-Vautrin D.A.- Rev Fr Allergol 2007, 47, 487-491

Fruits à coque



LTP

Légumine

Vicilines

Albumines 2S

D'après : Jacquenet S., Moneret-Vautrin D.A.- Rev Fr Allergol 2007, 47, 487-491

Les allergènes recombinants

Nouvel outil diagnostique

Cas clinique n°1

Camille L., 14 ans, urticaire généralisée et choc

■ Antécédents

- Asthme avec allergie aux acariens – désensibilisation entre 8 et 11 ans
- Diarrhées et douleurs abdominales après consommation de fruits
- Eruptions cutanées épisodiques

■ Histoire de la maladie

- Urticaire généralisée, gêne à la déglutition et chute de TA à 70 mmHg
- 30 mn après repas comprenant six crevettes, mayonnaise industrielle, salade de tomates avec vinaigrette industrielle, gâteau

■ Examen clinique normal

■ EFR : syndrome obstructif distal réversible

Cas clinique n°1

Camille L., 14 ans, urticaire généralisée et choc

■ Tests cutanés

- Positifs pour D. Pteronyssinus, frêne, crevette, crabe
- Douteux pour curry, isolats de blé et noisette

■ RASTs

- Noisette < 0,10 kU/l
- Curry < 0,10 kU/l
- Blé : 0,12 kU/l
- D Pter. : 4,67 kU/l
- Crevette : 3,21 kU/l

Allergie à la crevette probablement liée à une sensibilisation croisée avec les acariens

Cas clinique n°1

Camille L., 14 ans, urticaire généralisée et choc

■ Tests cutanés

- Positifs pour D. Pteronyssinus, frêne, crevette, crabe
- Douteux pour curry, isolats de blé et noisette

■ RASTs

- Noisette < 0,10 kU/l
- Curry < 0,10 kU/l
- Blé : 0,12 kU/l
- D Pter. : 4,67 kU/l
- Crevette : 3,21 kU/l

Co-sensibilisation crevette – acariens ?

Allergie aux crustacés

Allergènes

- Au moins 13 allergènes
 - dont certains spécifiques d'espèce (Morgan, JACI, 1989)
- Tropomyosine (Pen a 1) = allergène majeur
 - 80 % des patients allergiques (Jeoung, JACI, 1997 – Reese, Clin Exp Allergy, 2006)
 - Thermostable
- Tropomyosines allergéniques
 - crustacés : crevette (Pen a 1), homard (Hom a 1), crabe (Ch f 1)
 - Mollusques : calmar (Tod p 1), escargot (Tur c 1), huître (Cra g 1)
 - Acariens : Der p 10, Der f 10
 - Blatte : Per a 7
- Réactivité croisée +++

Cas clinique n°1

Camille L., 14 ans, urticaire généralisée et choc

■ Tests cutanés

- Positifs pour D. Pteronyssinus, frêne, crevette, crabe
- Douteux pour curry, isolats de blé et noisette

■ RASTs

- Noisette < 0,10 kU/l
- Curry < 0,10 kU/l
- Blé : 0,12 kU/l
- D Pter. : 4,67 kU/l
- Crevette : 3,21 kU/l

RAST r Pen a 1 : 1,86 kU/l

Allergie croisée crustacés - acariens

Cas clinique n°2

Solène P., 16 ans, urticaire généralisée

■ Antécédents

- Rhino-conjonctivite saisonnière de mai à juillet

■ Histoire de la maladie

- Urticaire généralisée à deux reprises, sur le trajet du lycée effectué à pied, en octobre et en novembre
- Second épisode accompagné d'un œdème et d'une sensation de malaise mal définie
- Aucun facteur déclenchant évident, notamment alimentaire ou médicamenteux

– Nature des repas précédents

- 1^{er} épisode : chocolat au lait, pain, confiture d'abricot, cake
- 2^{ème} épisode : pizza jambon fromage, yaourt nature

Cas clinique n°2

Solène P., 16 ans, urticaire généralisée

■ Tests cutanés

- Très positif pour graminées
- Positifs pour blé et farine de blé native
- Négatifs pour tous les autres pneumallergènes et trophallergènes courants

■ Biologie

- RAST phléole : 35 kU/l
- RAST blé : 4,2 kU/l

Allergie au blé ou simple sensibilisation croisée aux graminées ?

RAST rTri a 19 : 3,79 kU/l

Anaphylaxie d'effort au blé (oméga-5-gliadine)

Allergènes du blé

■ Protéines du gluten

- Gliadines (monomériques)
 - α/β gliadines
 - γ gliadines
 - ω gliadines
- Gluténines (polymériques)
 - Haut poids moléculaire
 - Bas poids moléculaire

■ Autres protéines : >1000

- α amylases
- β amylases
- Protéinases
- LTP
- Puroindolines
- Inhibiteurs d'alpha-amylase ...

Réactions croisées entre pollens de graminées et blé :

- Donovan GR.
Clin Exp Allergy 1990, 20: 501-509
- Jones SM.
JACI 1995; 96 : 341-351
- Sander I.
Int Arch Allergy Immunol 1997; 112: 378- 385



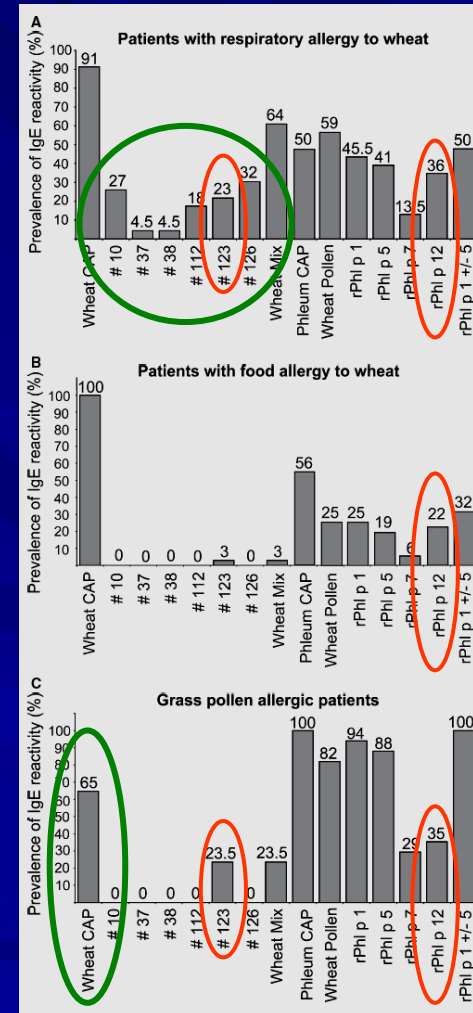
Allergènes du blé

Protéines du gluten

- Gliadines (monomériques)
 - α/β gliadines
 - γ gliadines
 - ω gliadines
- Gluténines (polymériques)
 - Haut poids moléculaire
 - Bas poids moléculaire

Autres protéines : >1000

- α amylases
- β amylases
- Protéinases
- LTP
- Puroindolines
- Inhibiteurs d'alpha-amylase ...

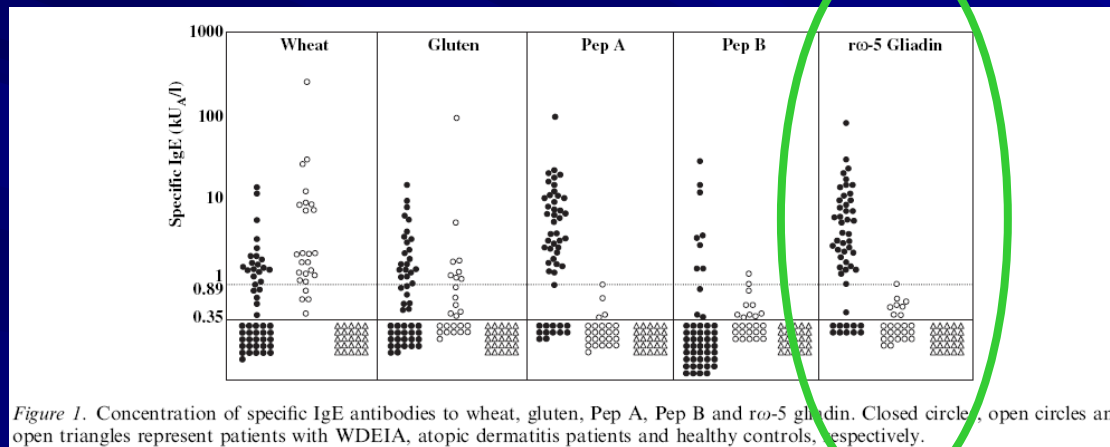


Anaphylaxie induite par l'exercice

Rôle de l'oméga-5-gliadine

■ Matsuo H. Allergy 2008; 63: 233-236

- 50 patients AIE, 25 patients présentant une dermatite atopique avec IgE anti-blé asymptomatiques, et 25 sujets sains
- Sensibilité immuno-CAP : 80 %



■ Jacquenet S. Int Arch Allergy Immunol 2008; 149: 74-80

- 61 patients : AIE, allergie immédiate et dermatite atopique
 - Immuno-CAP + pour AIE : 78 %
 - Immuno-CAP + pour autres allergies au blé : 30 %
 - VPP = 37,5 %
- VPN = 91 %**

Cas clinique n°3

Mme G. Ethel, 44 ans, rhino-conjonctivite saisonnière

- Rhino-conjonctivite saisonnière se manifestant en mars et avril
efficacité des antihistaminiques

- Allergie alimentaire noisette, pomme

- Tests cutanés
 - très positifs pour bétulacées
 - positifs pour fagacées, frêne, graminées, plantain, noisette
 - négatifs pour acariens, chat, alternaria, armoise

- RASTs
 - Bouleau : 20,1 kU/l
 - Dactyle : 6 kU/l

**Allergie au pollen de bouleau
Allergie croisée pomme-noisette**

Cas clinique n°3

Mme G. Ethel, 44 ans, rhino-conjonctivite saisonnière

- Prurit endobuccal et œdème des lèvres après consommation de kiwi
- Infirmière en service de chirurgie – RAST latex : 1,57 kU/l
- Absence de signes cliniques d'allergie au latex

- Tests cutanés positifs pour latex et kiwi, négatifs pour banane et avocat

■ RASTs :

- latex : 1,57 kU/l banane : 0,77 kU/l
- kiwi : 0,94 kU/l avocat : 2,84 kU/l

■ RASTs

- rBet v 1 : 4,86 kU/l
- rBet v 2 : 16,30 kU/l

- rHev b 1 : < 0,10 kU/l
- rHev b 3 : < 0,10 kU/l
- rHev b 5 : < 0,10 kU/l
- rHev b 6.02 : < 0,10 kU/l
- rHev b 8 : 4,57 kU/l

Allergie alimentaire croisée au kiwi dans le cadre de la pollinose au bouleau
Sensibilisation croisée au latex impliquant les profilines

Allergènes recombinants

Molécules disponibles pour dosage d'IgE spécifiques

■ Latex

	Identification	Poids moléculaire	Réactivité croisée
Hev b 1	Facteur d'élongation du latex	15 kD	-
Hev b 2	Endo-1,3-b glucosidase	36 kD	-
Hev b 3		24 kD	-
Hev b 4		50-57 kD	-
Hev b 5			Homologie avec la protéine pKIWI 501
Hev b 6.01	Pro-héveïne	16 kD	Avocat, banane, kiwi
Hev b 6.02	Héveïne	4,7 kD	Avocat, banane, kiwi, ... +++
Hev b 6.03	Domaine C de la prohéveïne	14 kD	Homologie avec protéines de stress
Hev b 7	Protéine patatine like	42,9 kD	Homologie avec les protéines de stockage des solanaceae
Hev b 8	Profiline	13,9 kD	Homologie avec d'autres profilines
Hev b 9	Enolase	47,7 kD	Homologie de séquence avec les émolases de la tomate et de cladosporium
Hev b 10	Mn superoxyde dismutase	22,9 kD	Moisissures
Hev b 11	Chitinase de classe I	33 kD	Homologie avec chitinasés d'autres sources
Hev b 12	LTP	9,3 kD	Fruits
Hev b 13	Esterase	43 kD	Pomme de terre

Cas clinique n°4

Margaux, 8 ans, suspicion d'allergie à l'arachide

■ Antécédents

- Rhinite saisonnière en mars-avril depuis deux ans
- Œdème des lèvres après consommation de noisette

■ Histoire de la maladie

- Prurit pharyngé sans signes systémiques après consommation de cacahuètes et de M&M's
- Consomme des aliments contenant de petites quantités d'arachide sans incident

■ Tests cutanés

- Positifs pour bétulacées, graminées, fagacées, armoise, noisette, arachide
- Négatifs pour tous les autres pneumallergènes courants, et les autres fruits à coque

■ RASTs

- Bouleau : 15 kU/l
- Noisette : 9,6 kU/l
- Arachide : 8,7 kU/l



Cas clinique n°4

Margaux, 8 ans, suspicion d'allergie à l'arachide

■ RASTs allergènes recombinants

- rBet v 1 : 12,3 kU/l
- rBet v 2 : 6,4 kU/l
- rAra h 1 : < 0,10 kU/l
- rAra h 2 : 0,15 kU/l
- rAra h 3 : < 0,10 kU/l
- rAra h 8 : 8,76 kU/l

**Allergie au pollen de bouleau
avec allergie alimentaire croisée à la noisette,
et sensibilisation à l'arachide (PR 10, profiline)**

Recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes recombinants d'arachide

Intérêt diagnostique

	CAP-RAST Arachide (f13)	CAP-RAST rAra h 2	CAP-RAST rAra h 1	CAP-RAST rAra h 3	CAP-RAST rAra h 8
Allergie à l'arachide (n=94)	94	93	74	62	45
		18	12	62	
Allergie pollinique (n=39)	22	1	0	1	33
Non atopiques (n=50)	0	0	0	0	0

Recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes recombinants d'arachide

Sensibilité et spécificité dans la population atopique

	Sensibilité	Spécificité
Arachide (f13)	100 %	44 %
rAra h 1	79 %	100 %
rAra h 2	99 %	97 %
rAra h 3	6 %	97 %
rAra h 8	48 %	15 %

Recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes recombinants d'arachide

Dose réactogène en TPO

- **rAra h 2 :** 1876 +/- 2060 mg
- **rAra h 2 + rAra h 1 :** 1567 +/- 1883 mg
- **rAra h 2 + rAra h 1 + rAra h 3 :** 620 +/- 329 mg

Les recombinants des panallergènes polliniques

Intérêt diagnostique en allergie alimentaire

Cas clinique n°5

Virginie K., 17 ans, polysensibilisation

■ Antécédents

- Œdème des lèvres et des paupières après ingestion de pêche et de kiwi
- Prurit pharyngé à la consommation de banane et de melon

■ Bilan antérieur : polysensibilisation portant sur les pollens de graminées, d'arbres, d'armoise, le chat et le céleri

■ Absence de rhino-conjonctivite – asthme d'effort

■ Tests cutanés

- Très positifs pour : graminées et kiwi natif
- Positifs pour : bétulacées, frêne, armoise, plantain, chat, noisette
- Négatifs pour : acariens, alternaria, latex, avocat, banane, pomme, melon, céleri, pêche

■ RAST

- rBet v 1 : < 0,10 kU/l rBet v 2 : 7,86 kU/l rBet v 4 : < 0,10 kU/l
- rPhl p 1 : < 0,10 kU/l rPhl p 5 : 0,20 kU/l
- Latex : < 0,10 kU/l

Bases moléculaires des réactions croisées entre pollens

		PR 10	PFL	EFP	LTP	IFR			
F A G A L E S	Bétulacées	Bouleau	Bet v 1	Bet v 2	Bet v 4		Bet v 6		
		Aulne	Aln g 1	Aln g pfl	Aln g 4				
	Corylacées	Charme	Car b 1	Car b 2					
		Noisetier	Cor a 1	Cor a 2					
	Fagacées	Chêne	Que a 1	Que a 2					
		Châtaignier	Cas s 1	Cas s 2					
Graminées		Phléole		Phl p 12	Phl p 7			Phl p 1	Phl p 5
		Chiendent		Cyn d 12	Cyn d 7				
Herbacées		Ambroisie		Amb a 8		Amb a 6			
		Armoise		Art v 4		Art v 3			
Oléacées		Olivier		Ole e 2	Ole e 3 Ole e 8	Ole e 7		Ole e 1	
		Frêne		Fra e 2	Fra e 3			Fra e 1	
		Lilas			Syr v 3			Syr v 1	
		Troene						Lig v 1	

rBet v 1 : < 0,10 kU/l
 rPhl p 1 : < 0,10 kU/l
 rPhl p 5 : 0,20 kU/l
 rBet v 2 : 7,86 kU/l
 rBet v 4 : < 0,10 kU/l

			PR 10	PFL	EFP	LTP	IFR		
F A G A L E S	Bétulacées	Bouleau	Bet v 1	Bet v 2	Bet v 4		Bet v 6		
		Aulne	Aln g 1	Aln g pfl	Aln g 4				
	Corylacées	Charme	Car b 1	Car b 2					
		Noisetier	Cor a 1	Cor a 2					
	Fagacées	Chêne	Que a 1	Que a 2					
Châtaignier		Cas s 1	Cas s 2						
Graminées		Phléole		Phl p 12	Phl p 7			Phl p 1	Phl p 5
		Chiendent		Cyn d 12	Cyn d 7				
Herbacées		Ambroisie		Amb a 8		Amb a 6			
		Armoise		Art v 4		Art v 3			
Oléacées		Olivier		Ole e 2	Ole e 3 Ole e 8	Ole e 7		Ole e 1	
		Frêne		Fra e 2	Fra e 3			Fra e 1	
		Lilas			Syr v 3			Syr v 1	
		Troene						Lig v 1	
Rosacées		Pomme	Mal d 1	Mal d 4		Mal d 3			
		Pêche	Pru p 1	Pru p 4		Pru p 3			
		Cerise	Pru av 1	Pru av 4		Pru av 3			
		Poire	Pyr c 1	Pyr c 4			Pyr c 5		
		Abricot	Pru ar 1						
Bétulacées	Noisette	Cor a 1	Cor a 2		Cor a 8				
Ombellifères		Carotte	Dau c 1						
		Céleri	Api g 1	Api g 4					
		Persil	PcPR1						
Solanacées		Tomate		Lyc e 1					
		Pomme de terre	pSTH2	Pfl					
Légumineuses		Soja	Gly m 4	Gly m 3					
		Cacahuète	Ara h 8	Ara h 5					
		Ananas		Ana c 1					
		Piment		Cap a 2					

Cas clinique n°5

Virginie K., 17 ans, polysensibilisation

- Sensibilisation aux profilines
 - Expliquant la polysensibilisation pollinique
 - Pouvant rendre compte des intolérances alimentaires

67 patients sur 71 allergiques aux végétaux comestibles sans allergie au latex

	Bet v 1 + / Bet v 2 – (n = 24)	Bet v 1 - / Bet v 2 + (n = 18)	Bet v 1 + / Bet v 2 + (n = 25)
Cucurbitacées	0	12	16
- Melon	0	10	16
- Pastèque	0	6	8
Agrumes	1	7	6
- Orange	1	6	5
Banane	2	12	9
Tomate	0	6	8
Kiwi	11	8	13

Cas clinique n°5

Virginie K., 17 ans, polysensibilisation

- Sensibilisation aux profilines
 - Expliquant la polysensibilisation pollinique
 - Pouvant rendre compte des intolérances alimentaires
- Test cutané positif pour la peau de pêche
- Sensibilisation aux LTP ?



			PR 10	PFL	EFP	LTP	IFR		
F A G A L E S	Bétulacées	Bouleau	Bet v 1	Bet v 2	Bet v 4		Bet v 6		
		Aulne	Aln g 1	Aln g pfl	Aln g 4				
	Corylacées	Charme	Car b 1	Car b 2					
		Noisetier	Cor a 1	Cor a 2					
	Fagacées	Chêne	Que a 1	Que a 2					
Châtaignier		Cas s 1	Cas s 2						
Graminées		Phléole		Phl p 12	Phl p 7			Phl p 1	Phl p 5
		Chiendent		Cyn d 12	Cyn d 7				
Herbacées		Ambroisie		Amb a 8		Amb a 6			
		Armoise		Art v 4		Art v 3			
Oléacées		Olivier		Ole e 2	Ole e 3 Ole e 8	Ole e 7		Ole e 1	
		Frêne		Fra e 2	Fra e 3			Fra e 1	
		Lilas			Syr v 3			Syr v 1	
		Troene						Lig v 1	
Rosacées		Pomme	Mal d 1	Mal d 4		Mal d 3			
		Pêche	Pru p 1	Pru p 4		Pru p 3			
		Cerise	Pru av 1	Pru av 4		Pru av 3			
		Poire	Pyr c 1	Pyr c 4			Pyr c 5		
		Abricot	Pru ar 1						
Bétulacées	Noisette	Cor a 1	Cor a 2		Cor a 8				
Ombellifères		Carotte	Dau c 1						
		Céleri	Api g 1	Api g 4					
		Persil	PcPR1						
Solanacées		Tomate		Lyc e 1					
		Pomme de terre	pSTH2	Pfl					
Légumineuses		Soja	Gly m 4	Gly m 3					
		Cacahuète	Ara h 8	Ara h 5					
		Ananas		Ana c 1					
		Piment		Cap a 2					

Cas clinique n°5

Virginie K., 17 ans, polysensibilisation

- Sensibilisation aux profilines
 - Expliquant la polysensibilisation pollinique
 - Pouvant rendre compte des intolérances alimentaires
- Test cutané positif pour la peau de pêche
- Sensibilisation aux LTP ?

RAST rPru p3 < 0,10 kU/l



Conclusion

■ Intérêt diagnostique

- Profil de sensibilisation allergénique
- Interprétation des réactions croisées

■ Adaptation des régimes d'éviction

■ Interprétation en fonction de la clinique +++

