

Allergologie moléculaire : ce que l'on peut retenir pour une pratique courante



→ **J.M. RENAUDIN**

Service d'Allergologie,
Centre hospitalier Emile Durkheim,
Maison de Santé Saint Jean,
EPINAL.

Les moyens diagnostiques d'une allergie IgE-dépendante requièrent encore des tests cutanés vis-à-vis d'extraits issus de sources naturelles telles que pollens, acariens, etc. Ceux-ci contiennent plusieurs molécules allergéniques et non allergéniques. Alors que la qualité de chaque extrait dépend de la matière première, de son origine ainsi que des procédés de stockage, d'extraction et de purification, les progrès des biotechnologies appliquées aux allergènes ont permis leur meilleure connaissance et le développement de dosages d'IgE spécifiques standardisés vis-à-vis de protéines [1].

Comprendre

Ainsi, les apports de la biologie moléculaire ont changé la prise en charge des maladies allergiques. **L'allergène majeur des acariens (Der p 1) fut le premier à être cloné en 1988.** D'autres allergènes suivirent : en 1989, ce fut le clonage de Bet v 1, de la famille des PR-10, (*pathogenesis related*), allergène majeur du bouleau ; puis, en 1991, Bet v 2, la profiline du bouleau, panallergène végétal – homologue de Phl p 12, de fléole. Depuis cette période, un grand nombre d'allergènes ont été produits sous forme de protéines recombinantes.

La protéine allergénique, une fois séquencée et caractérisée, est nommée selon une nomenclature comportant les trois premières lettres du genre, la première lettre d'espèce et un chiffre, correspondant à son ordre d'enregistrement par l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie.

Entre les pollens et les fruits ou légumes par exemple, on observe d'importantes réactivités croisées. Certaines, sans signification pathologique, sont attribuées à la présence de résidus de glycosylation sur les allergènes végétaux [2]. Les allergènes recombinants, synthétisés dans *E. coli*, s'affranchissent de ce problème.

L'ensemble de ces connaissances spécifiques a été à l'origine d'une nouvelle discipline – l'allergologie moléculaire – indispensable actuellement à la compréhension des réactions allergiques IgE médiées. Le passage de l'observation

d'une allergie à un produit allergénique (ex. du venin d'abeille) à l'étude de la sensibilisation moléculaire à un allergène (ex. d'Api m 1) permet au clinicien une meilleure connaissance du phénotype d'IgE réactivité du patient. C'est une aide à la prise en charge diagnostique, notamment en cas de réactivités croisées entre sources allergéniques. Cette démarche est nommée par les Anglo-Saxons *component-resolved diagnosis*. Elle est basée sur un raisonnement par familles moléculaires d'allergènes.

>>> Parmi **les sources naturelles**, certaines, comme par exemple le venin d'abeille, sont des mélanges complexes protéiques dans lesquels on isole de multiples allergènes. Pour un même allergène, plusieurs isoformes peuvent également avoir été identifiées, selon le type de glycosylation de cette protéine. Dans le cas d'Api m 1, phospholipase A2, on dénombre 23 isoformes. Cette protéine, spécifique des apidés, n'est pas présente dans la composition du venin de vespides : c'est un marqueur spécifique de sensibilisation de genre, à la différence de la hyaluronidase, allergène commun entre ces insectes.

>>> **La fréquence de sensibilisation permet de définir un allergène dit majeur**, lorsque plus de 50 % des patients allergiques présentent des anticorps IgE capables de reconnaître cette protéine. A l'inverse, cet allergène est dit mineur, quand les IgE spécifiques dirigées contre cette molécule sont observées dans moins de 50 % de la population allergique.

MISES AU POINT INTERACTIVES

>>> **L'identité et l'homologie de séquences d'acides aminés entre allergènes** expliquent l'IgE réactivité croisée. L'homologie correspond à la ressemblance des épitopes conformationnels (exposés à la surface de la molécule) par rapport à l'identité qui implique une similarité des séquences d'acides aminés (épitopes linéaires). Par exemple, l'identité de séquences entre l'allergène majeur du bouleau (Bet v 1) et l'allergène majeur de la pomme (Mal d 1) est de 56 %, mais l'homologie des épitopes conformationnels est de 71 %.

Plus de 1 000 allergènes sont référencés : ils ont été regroupés au sein de familles moléculaires de protéines homologues, à l'origine de toutes les réactivités croisées observées entre allergènes.

Apprendre

Il est utile de connaître les principales familles d'allergènes moléculaires.

>>> Les **PR10** sont présentes dans les pollens d'arbres du groupe des fagales (noisetier, aulne, bouleau, etc.), avec pour marqueur Bet v 1, mais également dans les fruits rosacées (Mal d 1 de la pomme, Pru p 1 de la pêche, Cor a 1 de la noisette), dans les apiacées (Dau c 1 de la carotte, Api g 1 du céleri) ou des fabacées (Gly m 4 du soja, Ara h 8 de l'arachide) [3].

>>> Les **profilines** sont retrouvées dans la quasi totalité des pollens et fruits : ont été identifiés Bet v 2 du bouleau, Phl p 12 de la fléole, Pru p 4 de la pêche, Cor a 2 de la noisette, Hev b 8 du latex, ou Mal d 4 de la pomme.

>>> Les **LTP** (*lipid transfer protein*) sont des allergènes particulièrement étudiés du fait de leur stabilité à la chaleur, à la digestion. Cette famille moléculaire, présente dans les fruits, les légumes et dans quelques pollens comme l'armoise, semble être impliquée dans la survenue de réactions sévères d'anaphylaxie alimentaire.

>>> Pour l'**arachide**, les allergènes majeurs appartiennent à 3 familles de protéines de stockage : Ara h 1 (viciline), Ara h 2 (albumine 2S), Ara h 3 (glycine). Une étude française [5] – réalisée dans une population de 30 patients allergiques à l'arachide testés par *prick tests* et dosages d'IgE spécifiques vis-à-vis de rAra h1, rAra h2 et rAra h 3 – a montré que tous réagissaient à rAra h 2, 40 % à rAra h 1 et 27 % à rAra h 3. Elle a permis par ailleurs de définir un profil de gravité clinique. La monosensibilisation à Ara h 2 est corrélée à un score de gravité moindre que la polysensibilisation à Ara h 2 et Ara h 1 et/ou Ara h 3 [4].

Ces données rejoignent l'observation clinique : dans une population d'adolescents danois, le taux de sensibilisation à l'arachide atteint 5,8 % par détection des IgE spécifiques vis-à-vis de l'arachide totale (Cap - FEIA, Phadia, Suède) et 3,4 % pour les *prick tests*, alors que le diagnostic d'allergie alimentaire vraie n'est posé que dans 0,5 % ; 96 % de ces adolescents sont sensibilisés aux pollens de graminées [5]. La viciline explique la réactivité croisée avec d'autres légumineuses telles que lentilles et pois [6]. La glycine expliquerait les réactions croisées avec le soja, le petit pois, ou certains fruits à coques (noix, noisette).

>>> Les **allergènes majeurs des poissons** appartiennent à la famille des parvalbumines : celle de carpe (Cyp c 1) et celle de morue (Gad c 1) sont disponibles commercialement pour dosages d'IgE spécifiques. Thermostables, ces protéines expliquent de nombreuses réactivités croisées entre espèces de poissons [7]. La tropomyosine de crevette, rPen a 1, permet de détecter l'allergie croisée entre divers crustacés et certains coquillages, voire entre la crevette et les acariens.

Utiliser

La connaissance du profil de sensibilisation moléculaire vis-à-vis des familles

d'allergènes permet de préciser certaines situations cliniques observées. Ainsi, en cas d'allergie aux pollens de bouleau, la sensibilisation à Bet v 1 est un marqueur de sensibilisation aux autres pollens de fagales et indique un risque de réactivité croisée alimentaire avec les rosacées ou la noisette. La profiline Bet v 2 n'est pas spécifique d'espèce et peut impliquer une faible efficacité prévisible de désensibilisation. La polcalcine, Bet v 4, explique les réactions croisées entre pollens. L'isoflavone réductase, Bet v 6, quant à elle, explique la réactivité croisée avec poire, orange, litche, banane, pois, maïs, fraise [8].

>>> La **sensibilisation à Phl p 1 et Phl p 5 de la fléole** est spécifique des pollens de graminées, tandis que la sensibilisation à la polcalcine (Phl p 7) ou à la profiline (Phl p 12) explique les réactions croisées non spécifiques avec les pollens d'arbres ou d'herbacées : elles sont prévisibles d'une faible efficacité de désensibilisation.

>>> En cas de **polysensibilisation aux phanères de chat ou de chien** (40 à 70 % des situations cliniques rencontrées), l'allergologie moléculaire permet de distinguer l'allergie spécifique des IgE réactivités non spécifiques. Fel d 1 est le marqueur allergénique spécifique du chat. Les lipocalines (Can f 1, Can f 2 du chien et Fel d 4 du chat) ont une homologie basse entre espèces (21 %) : cela n'entraîne pas de réaction croisée, à la différence des albumines Can f 3 et Fel d 2.

>>> **Au niveau alimentaire**, Bos d 8 (caséine) est l'allergène majeur du lait de vache (> 90 % de sensibilisation). Ayant une forte homologie avec le lait d'autres espèces de mammifères, il explique les réactions cliniques observées, alors que Bos d 6 (*bovine serum albumin*) est l'allergène associé à l'allergie aux viandes. Pour l'œuf, une sensibilisation à Gal d 1 l'ovomucoïde est prédictif de persistance de l'allergie alimentaire.

Conclusion

Provenant de l'application des techniques de biologie moléculaire, la caractérisation des molécules allergéniques impliquées dans la réaction allergique a permis :

- d'améliorer le diagnostic des allergies IgE médiées,
- de prédire la sévérité de l'allergie dans certains cas
- et de choisir les mesures thérapeutiques (régime d'éviction, immunothérapie) les plus adaptées au patient.

Pour le praticien, la possibilité de pouvoir prescrire des dosages d'IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes moléculaires a facilité l'étude du profil immunologique des patients polysensibilisés et la caractérisation des phénotypes allergiques.

L'allergologie moléculaire est devenue un outil utile au développement d'une médecine personnalisée.

Bibliographie

1. CROMWELL O, SUCK R, KAHLERT H *et al.* Transition of recombinant allergens from bench to clinical application. *Methods*, 2004; 32: 300-312.
2. VAN REE R. Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002; 129: 189-197.
3. MITTAG D, AKKERDAAS J, BALLMER-WEBER BK *et al.* Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 1410-1417.
4. ASTIER C, MORISSET M, ROITEL O *et al.* Predictive value of skin *prick tests* using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 118: 250-256.
5. MORTZ CG, ANDERSEN KE, BINDSLEV-JENSEN C. The prevalence of peanut sensitization and the association to pollen sensitization in a cohort of unselected adolescents – The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Disease and Dermatitis (TOACS). *Pediatr Allergy Immunol*, 2005; 16: 501-506.
6. WENSING M, KNULST AC, PIERSMA S *et al.* Patients with anaphylaxis to pea can have peanut allergy caused by cross-reactive IgE to vicilin (Ara h 1). *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 420-424.
7. SVOBODA I, BUGAJSKA-SCHRETTER A, VERDINO P *et al.* Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. *J Immunol*, 2002; 168: 4576-4584.
8. BOHLE B, VIETHS S. Improving diagnostic tests for food allergy with recombinant allergens. *Methods*, 2004; 32: 292-299.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Diplôme universitaire

Obésité de l'enfant et de l'adolescent

Directeur de l'enseignement: Professeur P. Tounian

Comité pédagogique : Prs J.Ph. Girardet, A. Basdevant
Drs B. Dubern, S. Coudreau
Mme M. Dreyfus (Docteur en psychologie), Mlle H. Chantereau (diététicienne)

Organisation

Enseignement d'octobre à juin,
à raison d'une ou deux journées par mois.
→ 70 heures d'enseignement théorique

Droits

Tarif étudiant ou médecin REPOP : 495 €*
Tarif normal : 690 €*
Tarif industriel : 1 000 €*
* + droits universitaires
Financement possible par les organismes de formation continue.

Validation

Examen écrit de 2 heures (coefficient 3) – Examen oral de 15 minutes (coefficient 1)

Renseignements

Mme A. Guichard, Secrétariat du Pr P. Tounian – Service de Nutrition Pédiatrique
Hôpital Armand-Trousseau – 26, avenue du Dr Arnold-Netter – 75571 Paris Cedex 12
Tél. : 01 44 73 64 46 – Fax : 01 44 73 62 28 – arielle.guichard@trs.aphp.fr
Site Internet : www.obesite-pediatrie-trousseau.fr