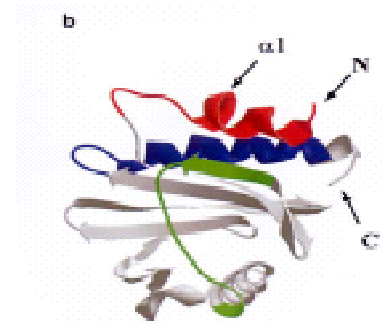


Les allergènes recombinants dans le diagnostic de l'allergie au latex

F.Bienvenu, L.Selman
Laboratoire d'Immunologie
CHLS



Allergie au latex

- Fréquence:
 - 1 à 2 % de la population générale
 - 5 % chez le personnel soignant (12% du personnel des blocs et réa)
 - 20% des chocs anaphylactiques per-opératoires chez l'adulte, 80% chez l'enfant

Facteurs de risque :

Expositions répétées au latex :

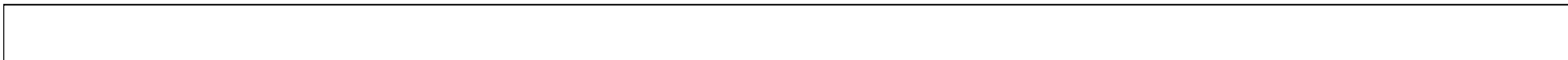
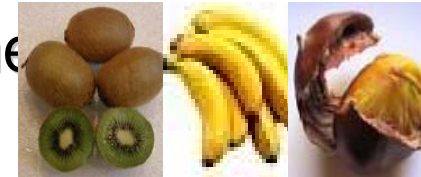
- Professionnels de santé (5-15%),
- Musiciens (10-20%),



Risque de sensibilisation au latex

Atopie
(Facteur × 2-5)

Sensibilisation
(Banane, Ficus...)



Les protéines du latex

- 240 protéines
- 13 allergènes ont été identifiés, séquencés et peuvent être reproduits par technique recombinante
- Désignation selon une nomenclature officielle, précédée de « n » pour l'allergène naturel purifié, et « r » pour recombinant :

r Hev b n

Hevea brasiliensis

Ordre de découverte

- Nom : Fonction, famille moléculaire,...

Hev b 1 = Facteur d'élongation du latex

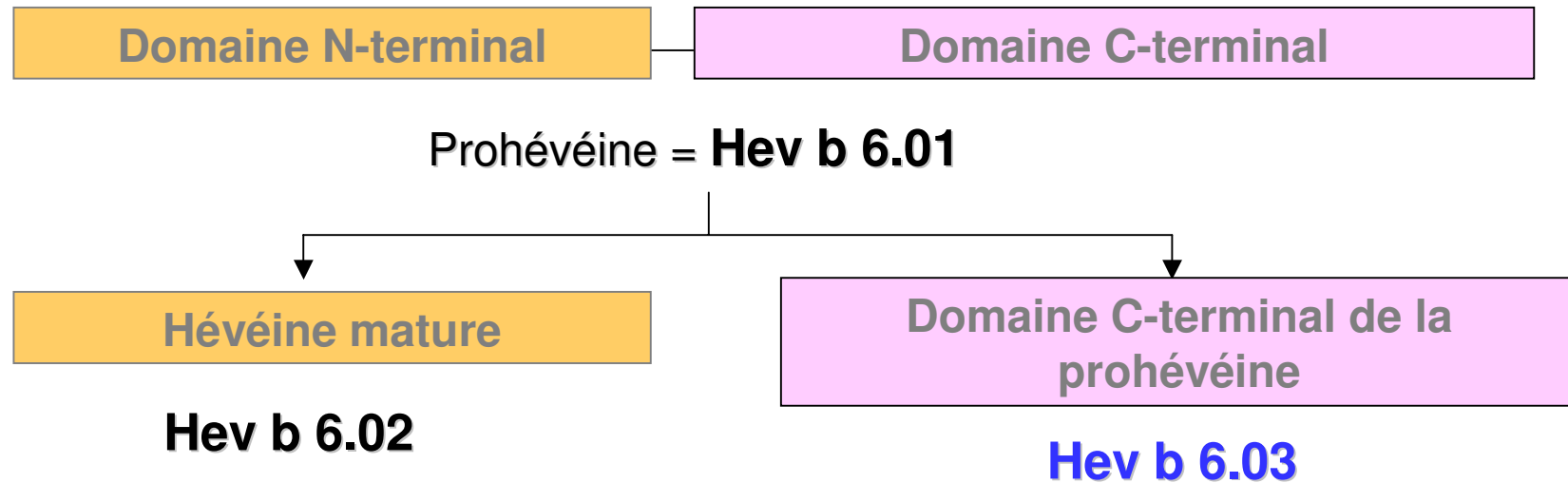
Hev b 2 = Endo- β -1,3-Glucanase ou Endo- β -1,3-glucosidase

Hev b 3 = Cis-prényltransférase

Hev b 4 = Protéine acide du complexe protéique en micro-hélice

Hev b 5 = Protéine acide du sérum C

Hev b 6 =



Hev b 7 = Protéine patatine-like

Hev b 8 = Profiline

Hev b 9 = Enolase (2-phospho-D-glycérate hydrolase)

Hev b 10 = Manganèse superoxyde dismutase (MnSOD)

Hev b 11 = Chitinase de classe I

Hev b 12 = Protéine lipidique de transfert

Hev b 13 = Early Nodule Specific Proteins

Diagnostic positif

- Il se fait par l'interrogatoire et la clinique
- Il se confirme par :
 - Les tests cutanés
 - La biologie : détermination des IgE *spécifiques*

Objectifs de l'étude

- Optimiser le diagnostic de l'allergie au latex par l'utilisation des allergènes recombinants du latex (ARL)
- Cibler les ARL d'intérêt diagnostique

Population étudiée

- Population :
 - 98 patients sensibilisés au latex :
 - k82 de 0.10 à >100 kU/L
 - 74 femmes
 - 2 groupes :
 - Allergie au latex confirmée (82 patients)
 - Sensibilisation biologique sans allergie clinique au latex (16 patients)

Bilan biologique

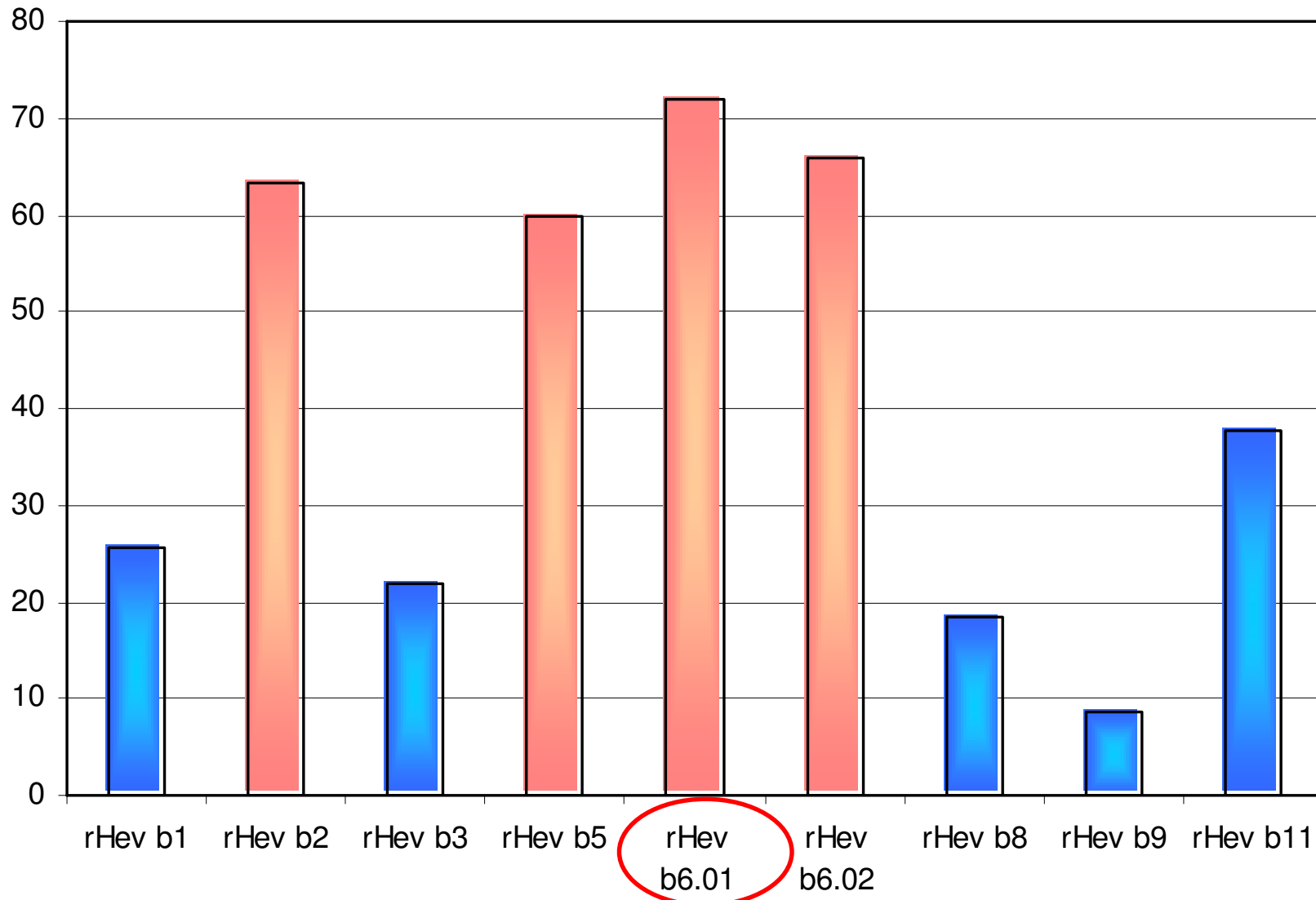
- Détermination des IgE spécifiques pour 9 allergènes recombinants du latex :
 - rHev b1, rHev b2, rHev b3, rHev b5, rHev b6.01, rHev b6.02, rHev b8, rHev b9, rHev b11
- Détermination des IgE spécifiques de la broméline :
 - Mise en évidence des IgE anti carbohydrates
- Sur Immunocap[®]250

Résultats

- Allergènes les plus fréquents dans la population allergique
- Corrélation entre ces allergènes
- Corrélation avec les tests cutanés
- Particularité de rHev b5
- Particularités de la population ayant présenté un choc opératoire
- Population non allergique

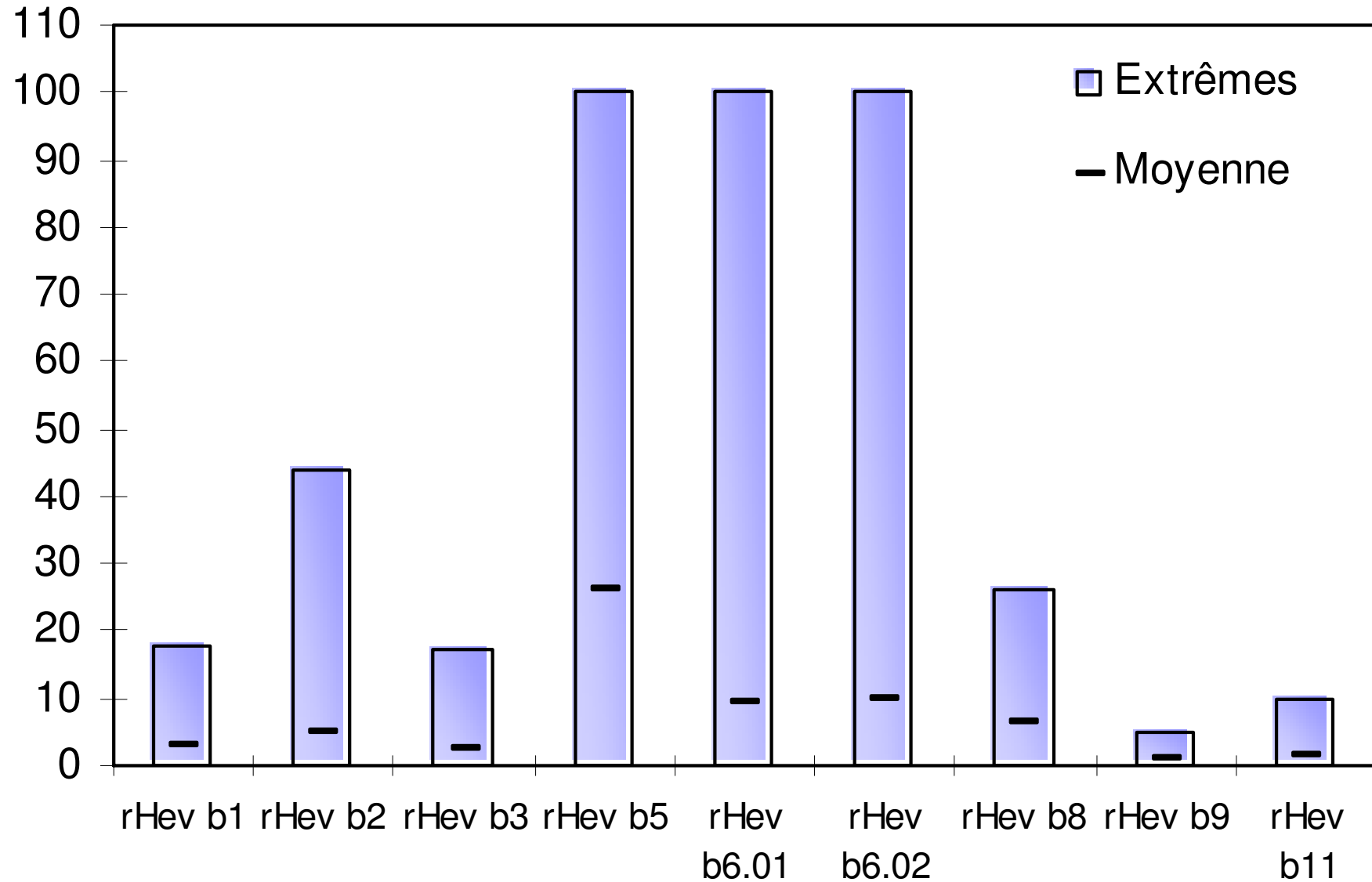
Fréquence des allergènes recombinants du latex dans la population allergique

Pourcentage



Amplitude de variation des allergènes dans la population allergique

kU/L



Résultats population allergique :

- **Forte corrélation entre rHev 6.01 et 6.02 :**
 - Sur 59 patients positifs pour rHev b6.01, 53 sont également positifs pour rHev b6.02 (1 seul patient est positif pour rHev b6.02 et négatif pour rHev b6.01)
- **Forte corrélation entre rHev b2 et rHevb 6.01/02 :**
 - Sur 52 patients positifs en rHev b2 :
 - 50 sont également positifs en rHev b6.01 et en rHev b6.02
 - 1 n'est positif qu'en rHev b6.02
 - 1 n'est positif qu'en rHev b2
 - *rHev b2 n'est plus commercialisé depuis Janvier 2007*

Résultats population allergique :

- Corrélation entre rHev b6.01/02 et tests cutanés :
 - Pour 53 patients positifs à la fois en rHev b6.01 et rHev b6.02, **48 tests** cutanés ont été réalisés :
 - 46 sont positifs en prick-test
 - 1 est négatif en prick-test mais positif au test au gant
 - **1 seul est négatif**

Cas clinique : Mme C. Michèle

- Aide soignante
- Terrain atopique :
 - Asthme à l'ambrosie depuis 1995
 - 2004 : allergie aux fruits exotiques
- 2005 : urticaire géante et œdème 15 min après la mise de gants en latex
- Tests cutanés au latex positifs
- K82 : 5.41 kU/L
- rHev b1 : <0.10
- rHev b2 : 1.47
- rHev b3 : <0.10
- rHev b5 : 2.60
- rHev b6.01 : 2.27
- rHev b6.02 : 2.27
- rHev b8 : <0.10
- rHev b9 : <0.10
- rHev b11 : <0.10
- Broméline : <0.10

→ Allergie professionnelle au latex : réorientation de l'agent dans un service sans latex

Résultats population allergique :

- **rHev b5 :**
 - 4 patients sur 82 ont un **rHev b5 isolément positif** et une clinique évocatrice d'une allergie au latex :
 - 2 **tests cutanés** sur 3 réalisés sont **négatifs**

Cas clinique : M. Z. Oualid

- Externe en médecine
- Clinique très évocatrice d'une allergie au latex :
 - Rhinoconjonctivite à l'arrivée dans le service
- K82 : 4.39 kU/L
- Mais :
 - Prick-test négatif
- rHev b1 : <0.10
- rHev b2 : <0.10
- rHev b3 : <0.10
- **rHev b5 : 1.84**
- rHev b6.01 : <0.10
- rHev b6.02 : <0.10
- rHev b8 : <0.10
- rHev b9 : <0.10
- rHev b11 : <0.10
- Broméline : <0.10

Cas clinique M. C. François

- Jeune homme de 19 ans
- **Choc** 40 min après induction de l'anesthésie générale
- Aucune allergie signalée
- Interrogatoire latex positif :
 - Œdème palpébral avec ballons de baudruche
 - Eczéma poignets avec gants MAPA
- **Test cutané très faiblement positif**
- **K82 : 17.4 kU/L**
- rHev b1 : <0.10
- **rHev b2 : 0.58**
- rHev b3 : <0.10
- **rHev b5 : 20.30**
- **rHev b6.01 : 3.66**
- **rHev b6.02 : 2.4**
- rHev b8 : <0.10
- rHev b9 : <0.10
- rHev b11 : 0.15
- Broméline : <0.10

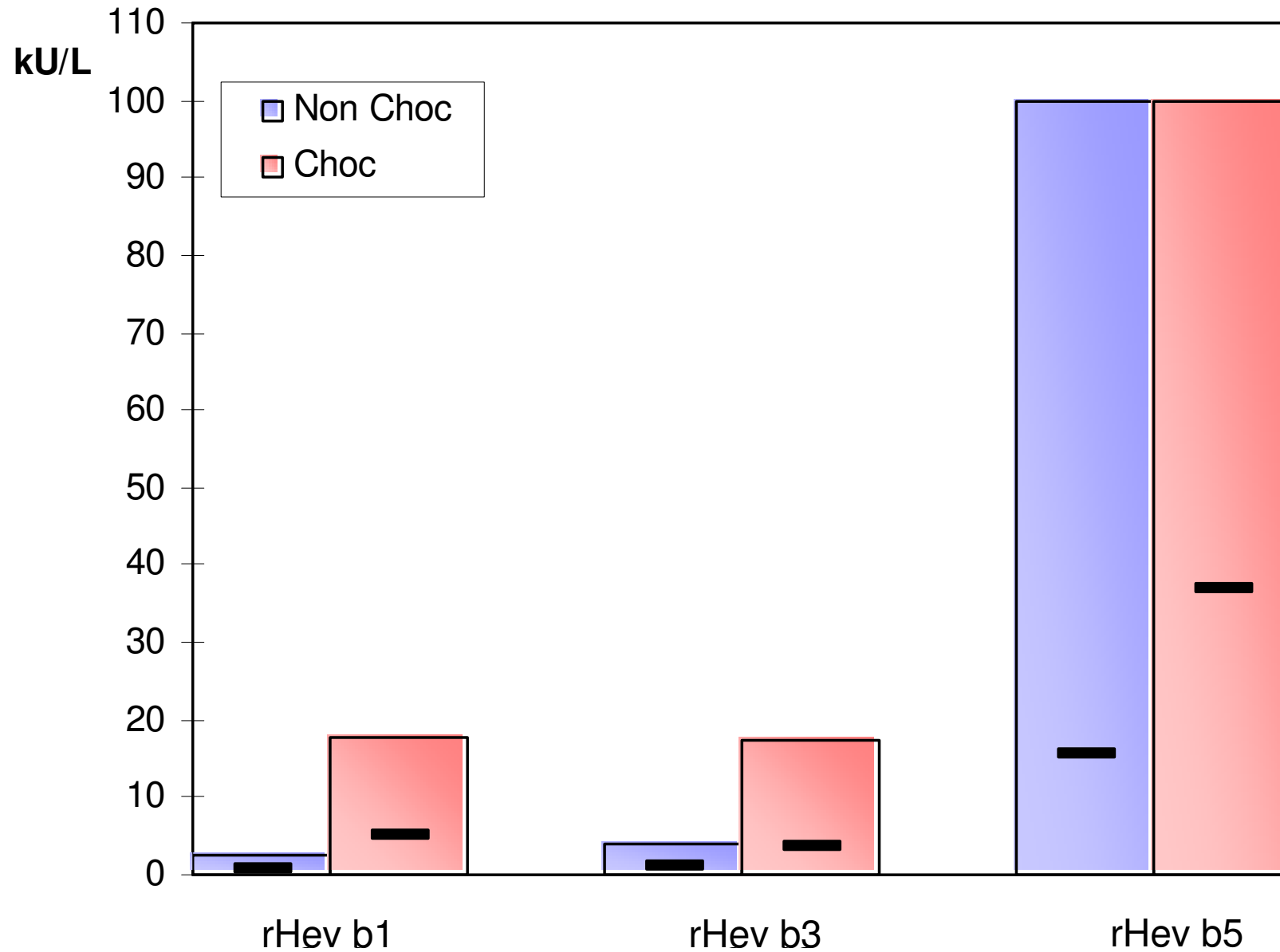
Choc dû au latex (sensibilisation lors du port d'une contention dentaire avec caoutchouc pendant 4 ans)

Population ayant présenté un **choc au latex**

- **rHev b1, rHev b3 et rHev b5** sont retrouvés :
 - Plus fréquemment
 - À des valeurs (en kU/L) plus élevées

	rHev b1 (%)	rHev b3 (%)	rHev b5 (%)
Non choc (48)	19	15	52
Choc (34)	35	32	71

rHevb1,b3,b5 : plus élevés en cas de choc



Cas clinique : S. Gaëlle

- Mme S. Gaëlle :
 - Choc lors d'une rachianesthésie pour césarienne :
 - Œdème de Quincke face et bouche, hypotension, tachycardie
 - 4 anesthésies générales + 2 rachianesthésies pour césariennes antérieures → RAS
 - Interrogatoire :
 - Terrain atopique :
 - Rhinoconjonctivite pollinique, eczéma de contact au nickel, intolérance à la pénicilline
 - Interrogatoire latex positif :
 - Prurit sur dos des mains + poignets quand port de gants MAPA ou gants en latex poudrés
 - Réaction cutanée après gonflement ballons baudruche

Cas clinique : S. Gaëlle

– Tests réalisés :

- Pas d'allergie aux produits utilisés pendant la rachianesthésie
- Allergie au latex confirmée par :
 - Prick-tests positifs.
 - K82 : 68 kU/L
 - **rHev b1 : 3.83**
 - rHev b2 : 2.56
 - **rHev b3 : 6.82**
 - **rHev b5 : 57.60**
 - rHev b6.01 : 8.09
 - rHev b6.02 : 7.50
 - rHev b8 : <0.10
 - rHev b9 : <0.10
 - rHev b11 : 0.41
 - Broméline : 0.53

Population **non allergique**

- Latex positif / **rHev b8 isolé** (14 patients)
 - 13 **tests cutanés négatifs** sur 13 testés
 - Tous les patients sont **polliniques**
 - A noter :
 - Dans la population « allergique et non pollinique », rHev b8 est retrouvé chez 1 seul patient sur 38.
- ***Chez certains patients polliniques sensibilisés à la profiline : latex « faussement positif »***

Population non allergique

- Latex positif / recombinants négatifs (2 patients) :
 - Broméline isolément positive
 - → présence d'IgE anti carbohydrate (faux positifs)

Exemples :

- B. Marie :
 - Terrain atopique :
 - Rhinite allergique saisonnière
 - Œdème des lèvres avec kiwi, ananas et banane
 - **K82 : 2.60 kU/L**
- R. Marilynne :
 - Aide soignante
 - Terrain atopique :
 - Rhinite allergique
 - Allergie aux pollens de graminées
 - **K82 : 2.51 kU/L**

- B. Marie :

- rHev b1 : <0.10
- rHev b2 : <0.10
- rHev b3 : <0.10
- rHev b5 : <0.10
- rHev b6.01 : <0.10
- rHev b6.02 : <0.10
- **rHev b8 : 3.12**
- rHev b9 : <0.10
- rHev b11 : <0.10
- Brom : <0.10

- Prick test : négatif

- Conclusion :

- **K82 faussement positif chez une patiente pollinique**

- R. Marilynne :

- rHev b1 : <0.10
- **rHev b2 : 0.36**
- rHev b3 : <0.10
- **rHev b5 : 1.65**
- **rHev b6.01 : 0.96**
- **rHev b6.02 : 0.96**
- rHev b8 : <0.10
- rHev b9 : <0.10
- rHev b11 : <0.10
- Brom : <0.10

- Prick test : positif

- Conclusion :

- **Allergie professionnelle au latex**

Résultats

- Allergènes les plus fréquents dans la population allergique : Hev b6.01, 6.02, 5, 2
- Corrélation entre ces allergènes : 6.01, 6.02, 2
- Corrélation avec les tests cutanés
- Monosensibilisation à rHev b5 : TC négatif
- Particularités de la population ayant présenté un choc opératoire : Hev b1, Hev b3 (Hev b5)
- Population non allergique : rHev b8 isolé / TC nég

Conclusion

- Trois allergènes recombinants **rHev b6.01**, **rHev b5** et **rHev b8** apparaissent particulièrement intéressants :
 - rHev b6.01 et rHev b5 pour confirmer le diagnostic d'allergie au latex dans la majorité des cas (68 patients sur 82 soit 83 %)
 - rHev b8 pour comprendre les réactions croisées (k82 faussement positif) chez certains patients polliniques.

- L'établissement du profil de sensibilisation apporte des informations complémentaires au dosage d'IgE spécifiques « traditionnel », et aide :
 - À mieux comprendre l'histoire clinique (ex réactions croisées)
 - Proposition de désensibilisations ou **immunothérapies individuelles** adaptées à chaque patient par rapport à son profil de reconnaissance cutané et biologique des allergènes recombinants (préambule au ↗ de stratégies vaccinales)

Immunothérapie spécifique / aide à l'indication

1 Allergie IgE-médiée confirmée à la source allergénique

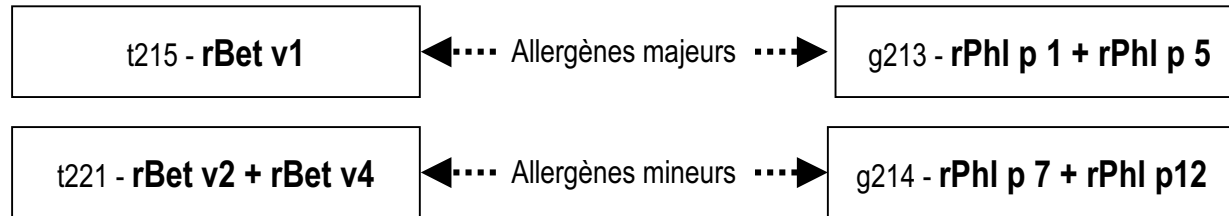


BOULEAU

PHEOLE



2 IgE spécifiques des allergènes recombinants



3 Indication de l'immunothérapie

Allergènes majeurs Bet v 1 / Phl p 1 + 5	Négatifs	Positifs	Positifs
Allergènes mineurs Bet v 2 + 4 / Phl p 7 + 12	Positifs / Négatifs	Positifs	Négatifs

↓
faible

↓
Moyenne

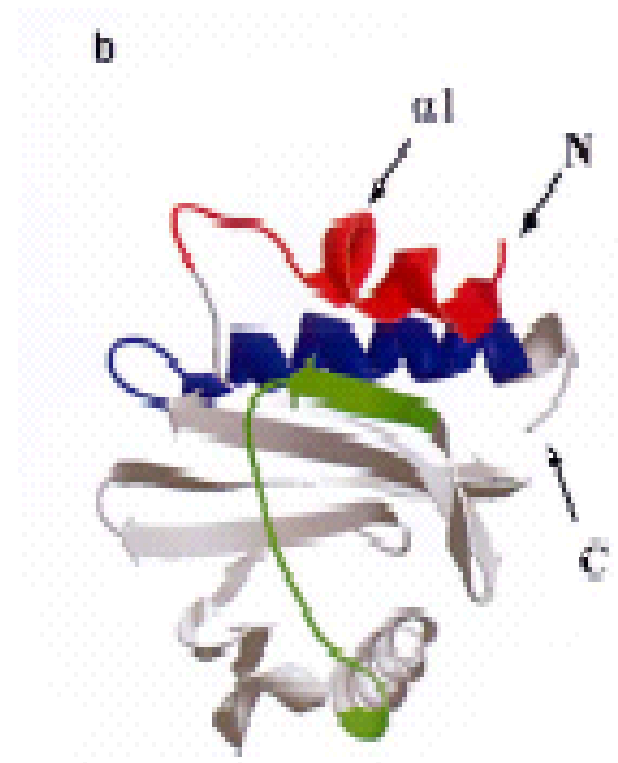
↓
forte

Résultats population allergique :

- Population ayant présenté un **choc au latex** :
 - **rHev b1**, **rHev b3** et **rHev b5** sont retrouvés :
 - Plus fréquemment
 - À des valeurs (en kU/L) plus élevées

	rHev b1			rHev b3			rHev b5		
	% pos	Intervalle (kU/L)	Moyenne (kU/L)	% pos	Intervalle (kU/L)	Moyenne (kU/L)	% pos	Intervalle (kU/L)	Moyenne (kU/L)
Choc (34)	35	0.13 – 17.9	5.2	32	0.14 – 17.3	3.7	71	0.10 - >100	39.7
Autres (48)	19	0.12 – 2.41	0.6	15	0.22 - 4	1.0	52	0.14 - >100	21.8

NOTION DE FAMILLES MOLECULAIRES



Résultats population allergique :

- Fréquence de sensibilisation :
 - rHev b**6.01** :
 - 59 patients sur 82 soit **72 %**
 - Valeurs de 0.13 à >100, moyenne : 9.5 kU/L
 - rHev b**6.02** :
 - 54 patients sur 82 soit **66 %**
 - Valeurs de 0.14 à >100, moyenne : 10.0 kU/L
 - rHev **b2** :
 - 52 patients sur 84 soit **63 %**
 - Valeurs de 0.13 à 43.8, moyenne : 5.1 kU/L
 - rHev **b5**
 - 49 patients sur 82 soit **60 %**
 - Valeurs de 0.10 à >100, moyenne : **25.9 kU/L**

Résultats population allergique :

	Broméline	rHev b1	rHev b2	rHev b3	rHev b5	rHev b6.01	rHev b6.02	rHev b8	rHev b9	rHev b11
Nombre	24	21	52	18	49	59	54	15	7	31
% pos	29	26	63	22	60	72	66	18	9	38
Intervalle (kU/L)	0.14 - 12	0.12 – 17.9	0.13 – 43.8	0.14 – 17.3	0.10 - >100	0.13 - >100	0.14 - >100	0.13 – 25.9	0.18 – 4.85	0.11 – 9.86
Moyenne (kU/L)	3.6	3.2	5.1	2.7	25.9	9.5	10.0	6.6	1.2	1.3