



INTRODUCTION

Dans ce numéro, nous allons approfondir un peu la valeur ajoutée des tests allergiques basés sur des composants synthétiques recombinants. Vu leur forme extrêmement purifiée il devient possible de mieux comprendre les bases moléculaires à l'origine du processus allergique. Les caractéristiques de ces allergènes composants déterminent de façon importante le pronostic et les possibilités thérapeutiques.

Nous vous souhaitons une bonne lecture.

Les réactions et remarques sont toujours les bienvenues à notre adresse connue.

ALLERGÈNES RECOMBINANTS

NOUVELLES OPPORTUNITÉS EN DIAGNOSTIC ALLERGOLOGIQUE

Le diagnostic d'allergie in vitro à l'aide de tests allergiques (RAST, CAP) est toujours basé sur l'utilisation **d'extraits** allergéniques. Ces extraits contiennent outre un mélange de protéines naturelles (allergènes) aussi d'autres substances non significatives. Des extraits pareils peuvent compromettre l'interprétation correcte du test à cause de leur composition complexe et variable : des réactions faussement positives sont possibles.

Grâce à la biologie moléculaire, les protéines allergènes impliquées peuvent être produites à l'état pur (composants). Dès lors, la spécificité du diagnostic d'allergie in vitro augmentera. Les composants sont donc des protéines recombinantes permet-

tant d'aller au cœur du problème allergique. Le diagnostic basé sur ces composants ou l'approche moléculaire ne constitue pas seulement un atout diagnostique majeur mais donne aussi une indication pronostique concernant la thérapie par désensibilisation.

La dénomination des **composants** est déduite du nom latin de l'allergène. Les 3 premiers caractères du genre suivis par un espace, le premier caractère de l'espèce et un numéro d'ordre. Dans le cas de lait et d'œuf le nom latin de la source est employé (vache, poulet). Quelques exemples:

Nom	Latin	Composants
Bouleau	Betula verrucosa	Bet v1, Bet v2, Bet v10
Abeille	Apis mellifera	Api m1, Api m2, Api m3, Api m5, Api m10
œuf-Blanc d'œuf	Gallus domesticus	Gal d1, Gal d2, Gal d3, Gal d4
Noisette	Corylus avellana	Cor a1, Cor a8, Cor a9, Cor a14
Acariens	Dermatophagoïdes pteronyssinus	Der p1, Der p2, Der p10, Der p23
Chat	Felis domesticus	Fel d1, Fel d2, Fel d4
Latex	Hevea brasiliensis	Hev b1, Hev b3, Hev b6, Hev b8...
Lait	Bos domesticus	Bos d4, Bos d5, Bos d6, Bos d8
Cacahuète	Arachis hypogaeae	Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ara h8, Ara h9
Soja	Glycine max	Gly m4, Gly m5, Gly m6
Guêpe	Vespula vulgaris	Ves v1, Ves v2, Ves v5

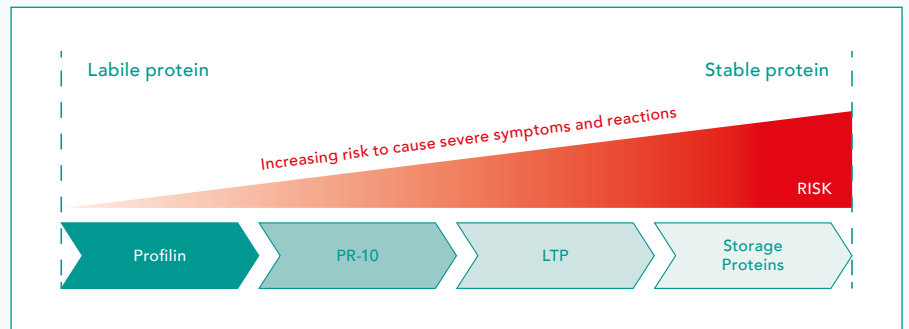
Les composants font partie de familles biochimiques : profilines, PR-10, LTP, protéines de stockage...

Les profilines (Bet v2, Hev b8, ...) sont largement répandues et ne posent habituellement pas de problèmes allergiques sérieux. Les profilines peuvent néanmoins provoquer un syndrome allergique oral. Elles sont aussi responsables de résultats faux posi-

tifs pour les tests in vitro surtout pour les allergènes alimentaires végétaux.

Les protéines **PR-10** (Bet v1, Cor a1, Ara h8, ...) sont souvent associées au syndrome allergique oral. Ce sont des composants sensibles à la chaleur, de suite les effets éventuels dont ils sont responsables disparaissent après cuisson du produit alimentaire. Ces protéines sont aussi sensibles

“L'examen allergique in vitro commence par une anamnèse très ciblée.”



La représentation graphique ci-dessus démontre la stabilité de l'allergène ou du composant ainsi que la gravité potentielle de la réaction allergique en fonction de la classe biochimique à laquelle le composant appartient.

aux acides, elles seront donc détruites par le contenu acide de l'estomac et ne peuvent être résorbées au niveau du duodénum, dès lors elles ne produisent en générale pas de réactions systémiques. Les patients à allergie isolée par la protéine PR-10 du pollen de bouleau (Betv1) peuvent bénéficier d'une désensibilisation.

LTP (Cor a8, Ara h9, ...) sont des protéines résistantes à la cuisson donc cuire le produit alimentaire ne diminuera pas les symptômes allergiques. En plus il s'agit d'allergènes résistants aux pH faibles, pouvant survenir dans la circulation sanguine via le duodénum. Elles peuvent provoquer des réactions allergiques sévères.

Les protéines de stockage

(Ara h1, Ara h2, Ara h3, ...) sont également résistantes à la chaleur et aux acides et souvent impliquées dans des réactions allergiques sévères à fatales avec les protéines de stockage 2S Albumine (Cor a14 ; Ara h1) en tête (allergies aux arachides et noisettes).

L'allergie aux arachides primaire et secondaire

Un premier exemple en vue de clarifier l'utilisation de composants concerne la cacahuète. **Les arachides** constituent mondialement la cause la plus importante de décès suite aux allergies alimentaires. Même des traces de cacahuètes peuvent déclencher des réactions sévères. Par ailleurs, beaucoup d'aliments préparés contiennent des arachides. L'élimination des arachides à vie n'est pas une sinécure. Le diagnostic ne pourra donc pas être établi à la légère et nécessite un rapport approfondi des antécédents médicaux complété par le dosage des IgE spécifiques et des tests cutanés. En cas de positivité, une élaboration complémentaire au moyen des composants d'arachides est indiquée.

Ceci permet de différencier l'allergie aux arachides secondaire ou associée aux pollens (résultat positif pour Ara h8) de l'allergie aux arachides primaire (positif pour un ou pour la combinaison de plusieurs composants : Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ara h9). Dans le cas d'allergie aux

arachides secondaire l'effet se limite à un syndrome d'allergie oral. Une allergie aux arachides primaire constitue un risque potentiellement grave. Les arachides, aussi bien crus que traités, doivent être évités et la possession de l'EpiPen est indispensable.

Allergie aux guêpes et aux abeilles

Un deuxième exemple décrit un patient exposé au venin d' **Hyménoptères**. Est-ce que ce patient a une allergie aux guêpes ou aux abeilles? Ou les deux?

Une dame a été piquée par un insecte. Elle présente immédiatement une réaction systémique avec des urticaires, un angio-œdème des paupières, dyspnée et une perte de connaissance de courte durée. Est-ce que ceci représente une indication pour lancer une immunothérapie spécifique pour venins?

Elle n'a pas vu l'insecte (était-ce une abeille ou une guêpe?). Le taux total des IgE est normal. Les IgE spécifiques pour le venin de guêpe (extrait) sont positives. Les IgE spécifiques pour le venin d'abeille aussi (extrait) sont clairement positives. Malgré le fait qu'elle n'aura probablement qu'une seule allergie aux venins, elle présente un résultat des IgE spécifiques pour venins d'abeille et de guêpe doublement positif. Ces tests ont été réalisés avec les tests classiques RAST ou CAP basés sur des extraits de venin.

Est-ce que cette dame est vraiment allergique aux venins d'abeille et de guêpe... ceci étant exceptionnel? Un diagnostic allergique moléculaire supplémentaire doit clarifier cet exemple. Les IgE spécifiques contre les composants Ves v1 (*Vespula vulgaris*) et Ves v5 (*Vespula regularis*, réactivité croisée pour *Polistes*) sont positives. Les IgE spécifiques pour le venin d'abeille tels que Api m1, Api m2, ... jusqu'à Api m10 (*Apis mellifera*, abeille) sont négatives. Conclusion: cette dame est allergique pour le venin de guêpe et non pas pour celui d'abeille! Ceci a été confirmé par des tests cutanés et un test d'activation de basophiles.

“Les arachides constituent mondialement la cause la plus importante de décès suite aux allergies alimentaires.”

A ce propos, un timing correct pour la réalisation des tests diagnostiques est essentiel. Des tests cutanés et des IgE spécifiques pour venins réalisés dans les 4 semaines suivant la pique peuvent être faux négatifs. Il n'existe pas de corrélation entre le taux des IgE spécifiques pour venins et/ou la positivité des tests cutanés et la gravité de la réaction de (ré)piqûre. La plupart des patients n'ont qu'une seule allergie au venin mais 25% aura des tests CAP ou RAST pour venin de guêpe et d'abeille doublement positifs. Une réaction faussement positive pareille est la conséquence de réactions croisées par des résidus de sucre.

Cette interférence par CCD (cross reactive carbohydrate determinants ou CCD) ne posera pas de problèmes en utilisant le diagnostic basé sur composants, suite à une méthodologie de production basée sur génie génétique où des bactéries se portent garant de la synthèse spécifique de composants. L'immunothérapie spécifique pour le venin de guêpe est donc indiquée pour cette patiente. Telle immunothérapie mono spécifique est moins chère et plus efficace que l'immunothérapie mixte. Le dosage des tryptases sanguines est approprié avant de débiter l'immunothérapie. Un taux de tryptases élevé est un facteur de risque pour des réactions sévères.

Conclusion:

Le diagnostic d'allergie basé sur composants représente une vraie valeur ajoutée en terme de la recherche de l'agent responsable de l'allergie.

Remarque:

La recherche allergique in vitro débute toujours par une anamnèse très ciblée, de suite testez un nombre de tests basés sur extraits très spécifiques (sensitivité diagnostique la plus élevée, parfois moins spécifique) et élaborez les résultats positifs en utilisant les composants (spécificité élevée).

Littérature conseillée:

- *Componentgeoriënteerde allergiediagnostiek: toepassingen en perspectieven. Tijdschr. voor Geneeskunde, 67, nr 14-45, 2011*
- *Molecular diagnosis in allergy. Clinical and experimental allergy, vol 40, 2010*
- *Pinda-allergie, niet altijd een terechte diagnose. Ned. Tijdschr. Geneeskunde 2014*

“Le diagnostic allergique basé sur des composants constitue un atout diagnostique majeur.”

BON À SAVOIR...

COMMENT EST-CE QUE LE PATIENT OBTIENT ACCÈS À SES RÉSULTATS DE LABORATOIRE?

Les autorités publiques soulignent dans le cadre du point d'action 10 du projet e-Santé le droit du patient de pouvoir consulter ses résultats médicaux. Afin de répondre à cette question, le laboratoire mettra les résultats à la disposition du patient, avec une période de latence de trois jours ouvrables. Ce retard calculé vous permettra en tant que médecin traitant d'avoir le temps de discuter des résultats avec le patient avant que celui-ci obtiendra accès.

Via www.masante.belgique.be le patient peut se connecter avec sa carte d'identité électronique ou via le app itsme® sur mobile. Sur cette plate-forme le patient peut gérer son consentement informé et ses relations thérapeutiques. Le patient aura aussi accès aux fonctions administratives, à l'historique du dossier, aux images médicales, vaccinations, schémas thérapeutiques et résultats de laboratoire.

Vous pouvez en tant que prestataire de soins faire apparaître ou cacher un résultat pour le patient via le site web CoZo (www.cozo.be). La couleur du cadenas vous montre quels résultats votre patient peut consulter. Vous pouvez bloquer l'accès pour votre patient pour tous les rapports d'un groupe de résultats (p.e. tous les rapports du laboratoire, tous les RX, ... ; aussi bien dans le passé qu'au futur) ou pour un rapport spécifique de ce groupe. Vous pouvez bloquer tout le groupe via l'onglet « Accès patients résultats », bloquer un seul rapport se fait via l'onglet « Résultats ». (voir pagina suivante)

Les rapports bloqués par le prestataire de soins, ne sont pas visibles pour le patient. Bloquer un seul résultat spécifique au niveau d'un rapport n'est pas possible. Veuillez tenir compte du fait que votre patient peut charger le rapport en format PDF et cette version chargée ne sera plus influencée par le blocage que vous feriez après.



Résultats



Contacts



Rendez-vous



Accès patient aux résultats



Historique du dossier



Mandats

Règles d'accès

type	
 Général	rendre visible
 Rapport de consultation	rendre visible
 Labo	cacher
 Imagerie médicale (text)	rendre visible
 Lettre de démission	rendre visible
 Psychiatrie	rendre visible

QU'EST-CE QUI SE CACHE DERRIÈRE UNE SATURATION DE LA TRANSFERRINE ÉLEVÉE?

L'hémochromatose héréditaire (HH) est une pathologie fréquente, héréditaire (autosomal, récessif). Le gène HFE est le gène responsable de HH et se trouve sur le chromosome 6. La mutation la plus importante donnant lieu à l'HH (52-100 % des patients occidentaux souffrant de HH) est la mutation C282Y, suivie par la mutation H63D (5% des patients occidentaux souffrant de HH), elle est moins importante. En plus il existe encore un grand nombre de mutations du gène HFE, elles sont cependant rares et leur signification clinique n'a pas encore été clarifiée.

HH est à l'origine d'une surcharge en fer, entraînant des lésions irréversibles (dépôts en fer) dans plusieurs organes (surtout le foie). Un diagnostic précoce est donc important. A cet égard, une saturation de la transferrine élevée (%) est un marqueur de dépistage généralement reconnu. Les valeurs seuils sont de >45% pour femmes pré-ménopause et >50% pour hommes et femmes post-ménopause. La sensibilité est de 98% pour une saturation de transferrine >45%.

Toutefois une saturation de la transferrine élevée n'est pas spécifique pour l'HH! Les autres raisons possibles : usage de suppléments de fer en cas de déficit ferrique, pathologies hématologiques, maladies hépatiques (hépatite, abus d'alcool), maladies inflammatoires ou infectieuses chroniques, etc. Par ailleurs, le taux de ferritine n'est pas spécifique pour l'HH car celui-ci monte aussi en cas d'inflammation et anomalies hépatiques. Pour l'HH le taux d'hémoglobine est habituellement normal.

Conclusion:

- Une saturation de transferrine normale et une ferritine normale excluent quasi HH.
- Une saturation de transferrine élevée et une ferritine normale à augmentée doivent être contrôlées et attirer l'attention du médecin sur la présence éventuelle de HH.
- Anamnèse familiale et/ou dépistage font partie du dépistage et suivi de l'HH.

Source: Ned Tijdschr Klin Chem 2003, 28 : 124-144

Richtlijn Hereditaire Hemochromatose mei 2007; Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV) Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde en Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek (NVKC-VAL)



LKO-LMC laboratoire médical
Schurhovenveld 3143
B-3800 St Trond
Tel. 011 70 27 00

info@lkolmc.be
www.lkolmc.be