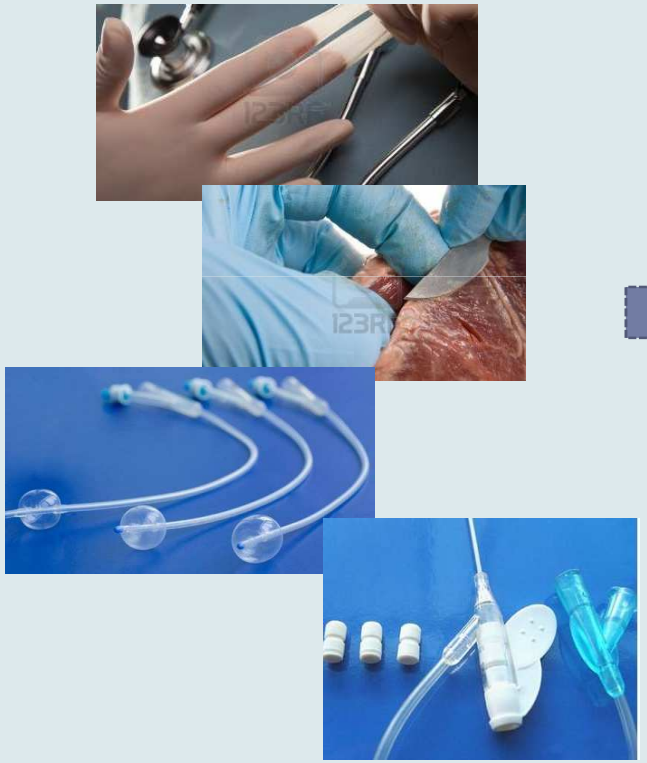
Allergie au latex. Faut-il encore s'en préoccuper ?

Sensibilisation ou allergie au latex ?

CARINE METZ-FAVRE
SERVICE DE PNEUMOLOGIE-CHRU STRASBOURG
SERVICE DE PÉDIATRIE-CHR HAGUENAU

Sensibisation ou allergie au latex ?
Pourquoi se poser la question ?

- Latex = Source végétale multi-allergénique



Latex
Lait en latin

99% du latex commercialisé issu
de l'Arbre à caoutchouc **Hevea brasiliensis**

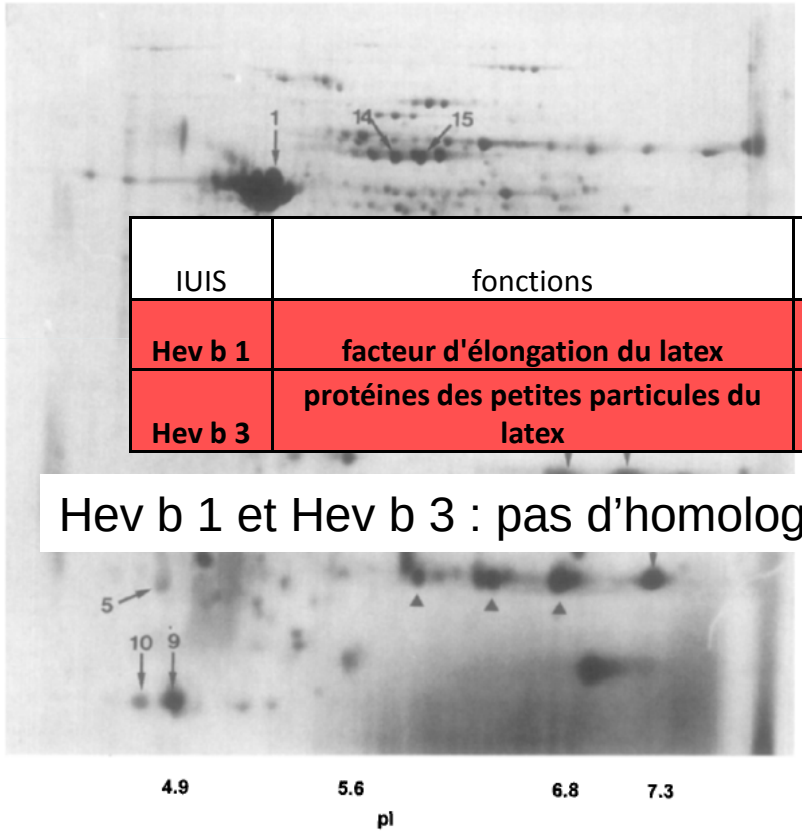
Regard moléculaire sur le latex de l'*hevea brasiliensis*

- Caoutchouc naturel = Source végétale complexe
  - > 200 proteines = 1% du poids total de la sève de l'hévéa
  - Composition et la concentration des protéines : variables (1-2%) (phytogénétique, type de sol, engrais, préparation de l'hévea)

- 56 polypeptides : immunoréactivité IgE
- 14 = allergènes purifiés, isolés clonés et reconnus par IUIS (International Union of Immunological Societies)
  - Synthèse du polyisoprène et la coagulation du latex
  - Protéines de défense végétales (PR)
  - Protéines de structure

Posch A et al. J Allergy Clin Immunol 1997;99:385-95
Wagner S et al. J Allergy Clin Immunol 2001;107:S117
Kurup VP et col. Int Arch Allergy Immunol 1996:58-67
Yagami T et col. Int Arch Allergy Immunol 2004:3-11

Les allergènes du caoutchouc naturel



Electrophorèse 2D du latex naturel

IUIS	fonctions	Spina bifida	allergie professionnelle	anaphylaxie peranesthésie
Hev b 1	**facteur d'élongation du latex**	**54-100 %**	**13-50%**	**34%**
Hev b 3	**protéines des petites particules du latex**	**50-100%**	**7-25%**	**32%**

Hev b 1 et Hev b 3 : pas d'homologie structurale avec d'autres végétaux

IUIS	fonctions	PM
Hev b 1	facteur d'élongation du latex	14,6kDa
Hev b 3	protéines des petites particules du latex	23-27kDa
Hev b 6.01	Pro-hévéine	25kDa
Hev b 6.02	Héveine (portion N-ter) PR 4	4,7kDa
		14kDa
		43 kDa
		34 kDa
		33 k Da
	e PR8	29,5 kDa
		9kDa
		50-57 k Da
Hev b 5	Protéine acide de structure	16 kDa
Hev b 8	profiline	14 kDa
Hev b 9	enolase	47,7 -52 kDa
Hev b 10	manganese superoxide dismutase (MnSOD)	23-26 kDa
Hev b 13	esterase	42-46 kDa

bioynthèse du polyisoprène et la coagulation du latex
Protéines de défense végétales
Protéines de structure

Posch A et al. J Allergy Clin Immunol 1997;99:385-95

Allergènes marqueurs de l'allergies au latex
Etudes des profils de sensibilisation moléculaire

IUIS	Spina bifida	allergie professionnelle	anaphylaxie peranesthésie	allergie au latex
Hev b 6.01	**68%**	**65%**	**76%**	**30-70%**
Hev b 5	**52%**	**67-92%**	**71%**	**43%**

- Hev b 6.01-6.02
  - Pro-hévéine et Hévéine : Protéine de défense
  - Réactivité croisée avec les chitinases de classe I (domaine hévéine-like)
  - polysensibilisation
- Hev b 5
  - protéine acide de structure
  - monosensibilisation rare

Protéines hydrosolubles :
sensibilisation par
- VA, conjonctives (Hev b 5), ++poudre des gants)
-peau,
-séreuse,
-Sang
SB, MO, EP, ED

- Hev b 6.01 et 5 : <0,1 kDa chez des patients K82 (+) asymptomatiques

Ebo DG, Clin Exp Allergy 2010
J. Condemi J Allergy Clin Immunol 2002
Radauer C. Molecular Immunology 48 2011
Sutherland MF et col. Clin Exp Allergy 2002
Garnier L. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2012

Hev b 6.02 : hévéine et chitinase de classe I

- Principale support : Syndrome latex-fruit

- <u>Concept d' »allergènes alimentaires incomplets »</u>
  - Allergènes alimentaires à l'origine AA, uniquement chez des patients préalablement sensibilisés par un allergène croisant, par voie inhalée ou par contact
    - Bet v 1like protéine
    - Chitinase classe I (avocat, châtaigne, banane, papaye, concombre, cherimolier)

Yagami T. Int Arch Allergy Immunol 2002
Vlaicu PC. J Investig Allergol Clin Immunol 2011
Gaspa A. *J Investig Allergol Clin Immunol 2012*
Focke M. Clin Exp Allergol 2003
Bens SN Investig Allergol Clin Immunol 2010

Que fait-on des patients sensibilisés au latex, IgE anti-Hev b 1, 3, 5, 6 (+) qui se disent asymptomatiques ?

- 12 SB asymptomatiques, k82 et SPT (+); IgE anti-Hev b 1, 3, 5, 6 (+)
  - Taux IgE et nombres de sensibilisations allergéniques moindres / 31 SB symptomatiques
- Case Report :
  - Fem[illegible] v b 6.01[illegible]act du la[illegible]
  - Une éviction du latex et des fruits de la « famille du latex » est recommandée.
  - 3 mois plus tard : AA sévère au concombre et décrit des symptômes au contact du latex

Un patient qui se dit asymptomatique au contact du latex
Sensibilisé à Hev b 1, 3, 5, 6
EVICTION du LATEX (ou un test de provocation)

Raulf-Heimsoth Clin Exp Allergy 2007

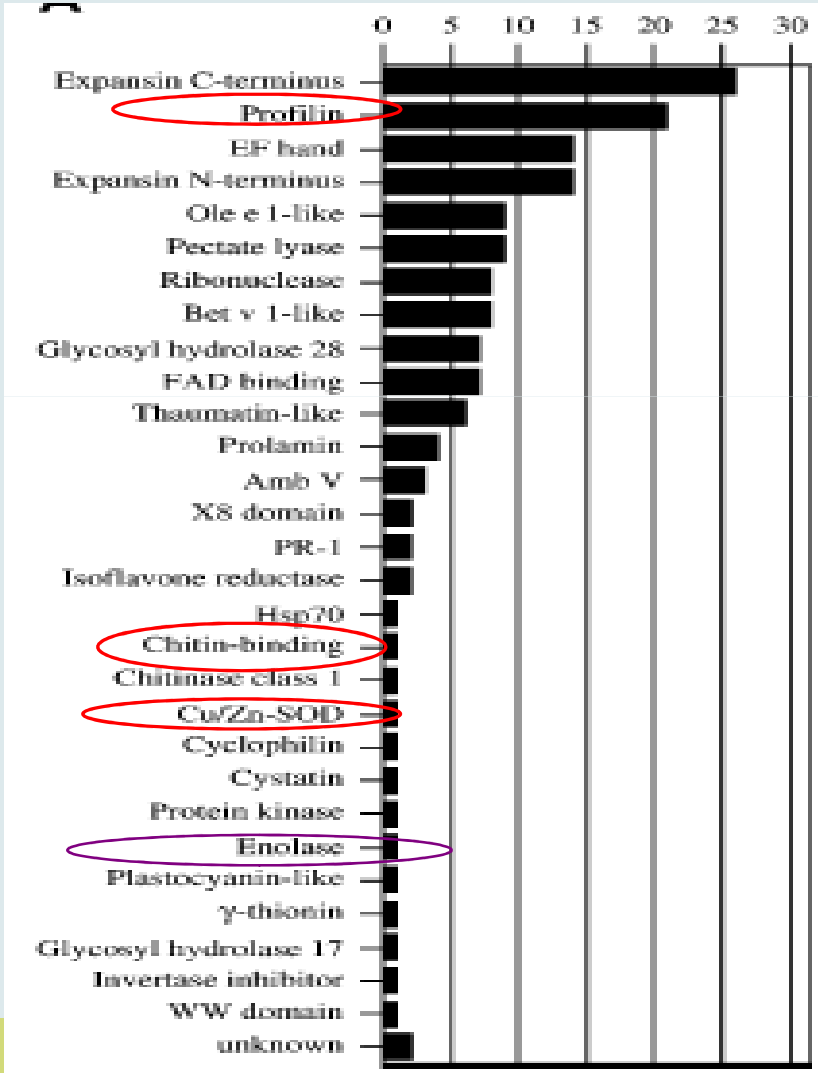
Vlaicu PC. J Investig Allergol Clin Immunol 2011

Les autres allergènes du caoutchouc naturel

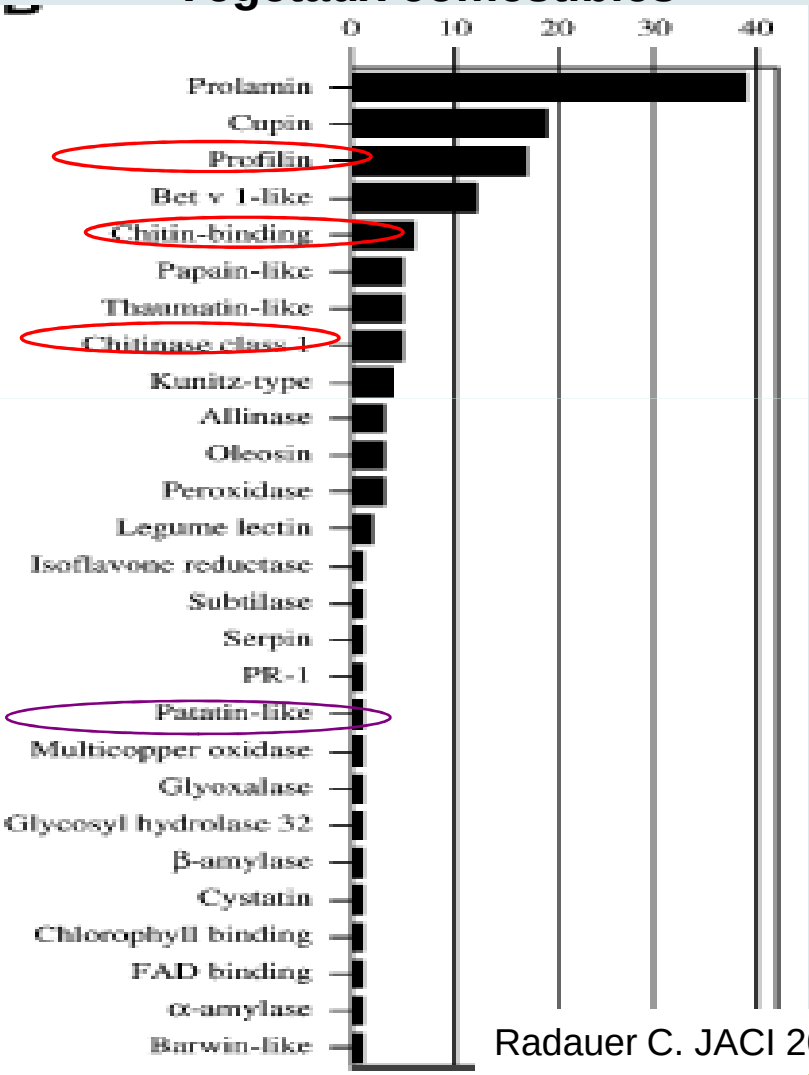
Hev b 1	facteur d'élongation du latex	14,6kDa
Hev b 3	protéines des petites particules du latex	23-27kDa
Hev b 6.01	Pro-hévéine	25kDa
Hev b 6.02	Héveine (portion N-ter) PR 4	4,7kDa
Hev b 6.03	portion C-ter de Hev b 6.01	14kDa
Hev b 7	**patatine**	**43 kDa**
Hev b 2	**β-1,3-Glucanase > 5 isoformes**	**34 kDa**
Hev b 11	**chitinase de classe I PR3**	**33 k Da**
Hev b 14	**hevamine activité chitinases et lyzozyme PR8**	**29,5 kDa**
Hev b 12	**LTP PR14**	**9kDa**
Hev b 4	**Glucosidase**	**50-57 k Da**
Hev b 5	Protéine acide de structure	16 kDa
Hev b 8	**profiline**	**14 kDa**
Hev b 9	**enolase**	**47,7 -52 kDa**
Hev b 10	**manganese superoxide dismutase (MnSOD)**	**23-26 kDa**
Hev b 13	**esterase**	**42-46 kDa**

Protéines de défenses et de structure = Supports des sensibilisations croisées potentielles

Pollens



Végétaux comestibles



Radauer C. JACI 2006

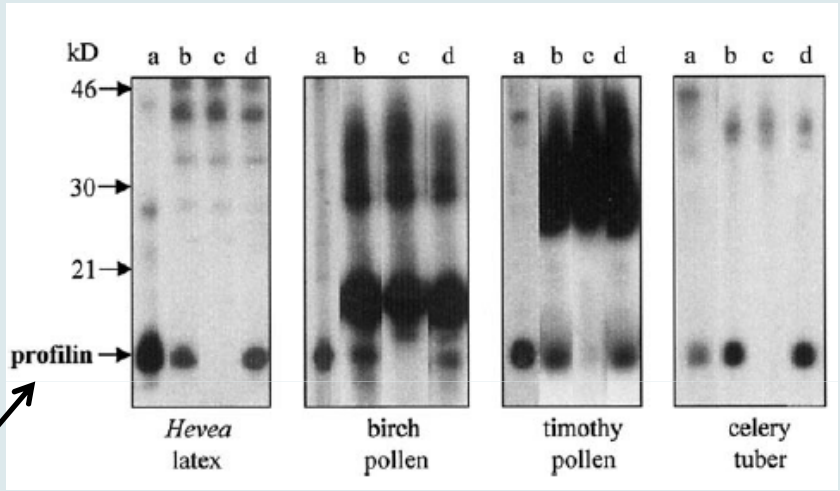
Sur risque de sensibilisation au latex chez les polliniques ou allergiques aux aliments

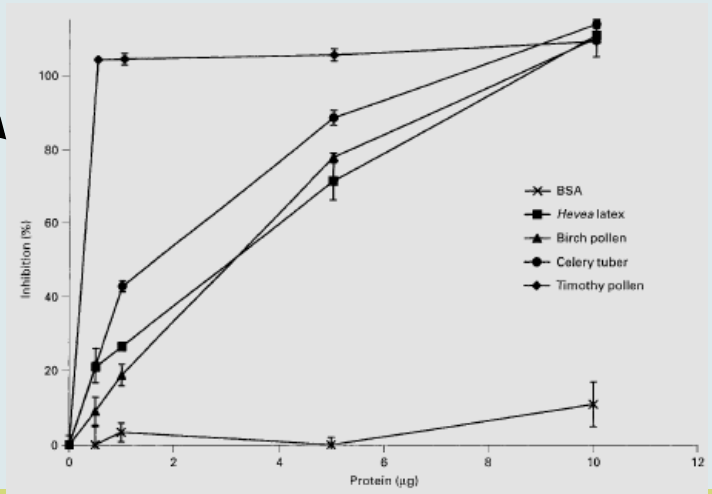
- Sensibilisation aux latex
  - 1% population générale
  - 1-9% des atopiques
  - 20,8% enfants souffrant d'allergie alimentaire
  - 3% enfants consultant en allergologie : (1/2 pas de symptômes correspondant) vs 0,3 –0,7% en population pédiatrique générale
- Prévalence de l'atopie chez les patients allergiques au latex
  - ≅ 50% AA – syndrome latex-fruit
  - ≅60 % RC

Bernardini R,. J Allergy Clin Immunol 1998.
Yeang HY. Ann Allergy Asthma Immunol 2000
Liss GM. Am J Ind Med 1999
E. R. McFadden JACI 2002
Charous BL. J Allergy Clin Immunol. 2002
Brehler R. Allergy 1997

Hev b 8 : Profiline

Allergen source (accession number)	Similarity %	Identity %
Plant pollen		
Ole e 2/olive (Y12425) [39]	93.9	82.4
Bet v 2/birch (M65179) [13]	93.9	81.7
Cyn d 12/bermuda grass (Y08390) [40]	91.6	80.2
Mer a 1/*Mercurialis annua* (Y13271) [36]	93.9	78.6
Phl p 12/timothy grass (X77583) [41]	90.8	75.6
Hel a 2/sunflower (Y15210) [42]	89.3	71.8
Plant food		
Pyr c 4/pear (AF129424)	95.5	87.1
Pru av 4/sweet cherry (AF129425)	93.2	84.1
Api g 4/celery (AF129423) [17]	93.9	81.1
Gly m 3/soybean (AJ223982) [21]	90.8	80.2
Ara h 5/peanut (AF059616) [19]	88.6	76.5

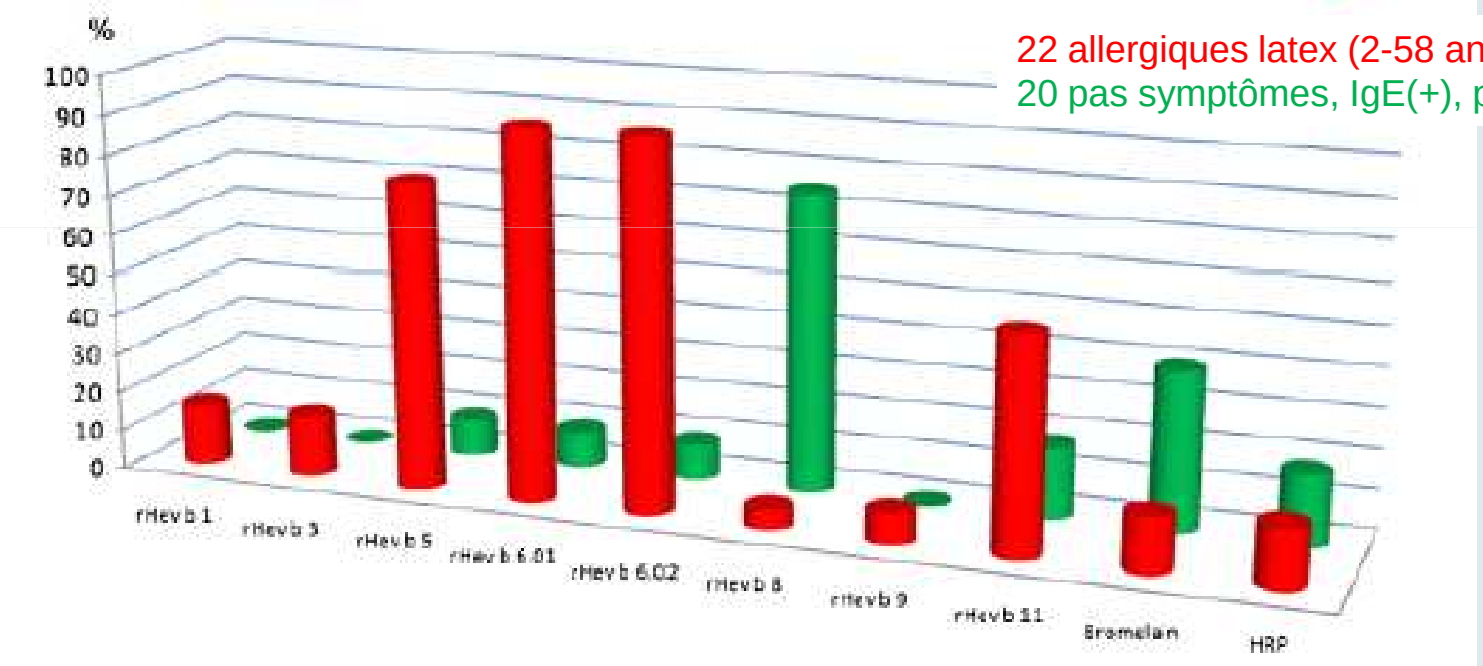




Ganglberger E. et col. Int Arch Allergy Immunol 2001;125:216–227

quelles sont ses conséquences cliniques de la sensibilisation à Hev b 8 ?

- Etude de profil de sensibilisation
  - Hev b 8 (+) pollinique ou AA

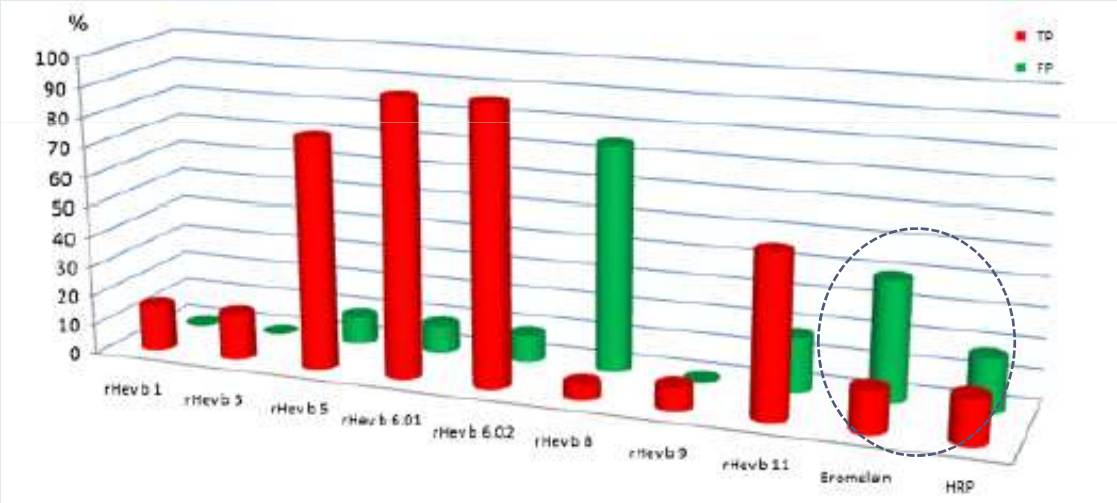


- Profiline : mise en évidence dans l'extrait de latex naturel, pas dans les gants.

Vallier P. Clin Exp Allergol 1995 Ebo DG, Clin Exp Allergy 2010

CCD : déterminants carbohydrates

- Agissent comme des épitopes monovalents, sans conséquence clinique pour les allergènes d'origine végétale
- Test cutané (-) vs IgE (+)
  - IgE anti-CCD (+) : 3/6 AA et pollinose K82 (+), prick-test (-) et asymptomatiques



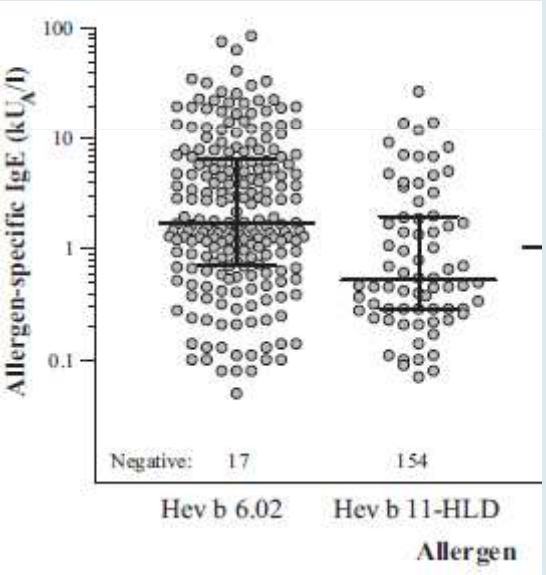
- Etude des profils de sensibilisation moléculaire, allergie latex (+)
  - IgE anti-CCD (+) : 2/41 K82 (+) et rHev b 1,3,5,6,7,9,10,11 (-)
  - IgE anti-CCD (+) : 4/155 K82 (+) et rHev b 1,2,3,5,6,7,9,10,11,nHev b 2 et 13 (-)

Focke M. Clin Exp Allergol 2003 Raulf-heimsoth Clin Exp Allergol 2007 Schuler S. *Clinical and Translational Allergy 2013*

Hev b 11 : Chitinase de classe I du latex naturel

- Sensibilisation à Hev b 11est toujours associée à une sensibilisation à l'hévéine Hev b 6.01.

- Étude d'inhibition
  - Hev b 6.01 puissant inhibiteur : 85%
  - Hev b 11 inhibition 15% maximum



Raulf-heimsoth Clin Exp Allergol 2007
Salcedo G. Current Opinion All Clin Immunol 2001 177-83

Radauer C. Molecular Immunology 2011 :600–609

Hev b 7 : patatine

- **Allergène mineur du latex** ,résultats disparates fonction méthode utilisée (immunoblot ou ELISA)

IUIS	Spina bifida	allergie professionnelle	anaphylaxie peranesthésie	allergie au latex
Hev b7	11-25%	23%-45%		0%

- sensibilisation croisée tomate - pomme de terre crues (Homologie structurale Hev b 7- Sol t 1 : 39-42%)
- Etude de la littérature : **pas de monsensibilisation à Hev b 7,** parmi les patients allergiques au latex.
- Étude inhibition (ELISA) : **Latex = primo-sensibilisant**
- Patatine non mise en évidence dans les extraits de gants de latex

Seppälä U. Allergy 2000 Sowka S. JACI 1999:1302-1310 Reche M. Allergy 2001

Hev b 2 : 1,3 beta glucanase

- Allergène **richement glycosylé**
- Fixation IgE : épitopes polypeptidiques et glycosylés
- IgE réactivité de rHev b 2 = insuffisante
- Etude des profils de sensibilisation moléculaire

IUIS	Spina bifida	allergie professionnelle	anaphylaxie peranesthésie	allergie au latex
Hev b 2	5-15% 20-60% 83%	5-15% 20-60% 73%		0-60-68-71%

- Pas de cas publié de mono-sensibilisation à Hev b 2
- Support du syndrome
  - latex-pollen – oléacées
  - Latex –fruit poivron, la banane, la tomate, la pomme de terre.

Yamagi T. Int Arch Allergy Immunol 2002
Palomares O. Clin Exp Allergol 2005
Berstein JACI 2003
Barre A. Molecular Immunol 2009
Wagner S. Clin Exp Allergol 2004
Yamagi T. JACI 1998

Hev b 13 : esterase

- **Richement glycosylé**
- SPT (+) nHev b 13
- ++ importante dans les **allergies professionnelles au latex** et chez les patients multi opérés.
- Etude du profil de sensibilisation : allergène majeur

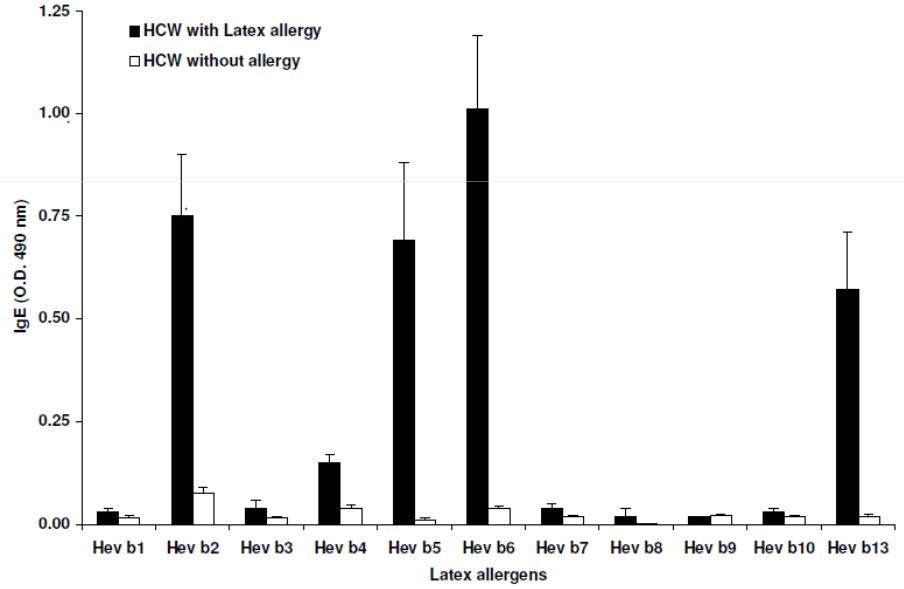
IUIS	Spina bifida	allergie professionnelle	anaphylaxie peranesthésie	allergie au latex
Hev b 13	63-75%	18-27% 83%		50%

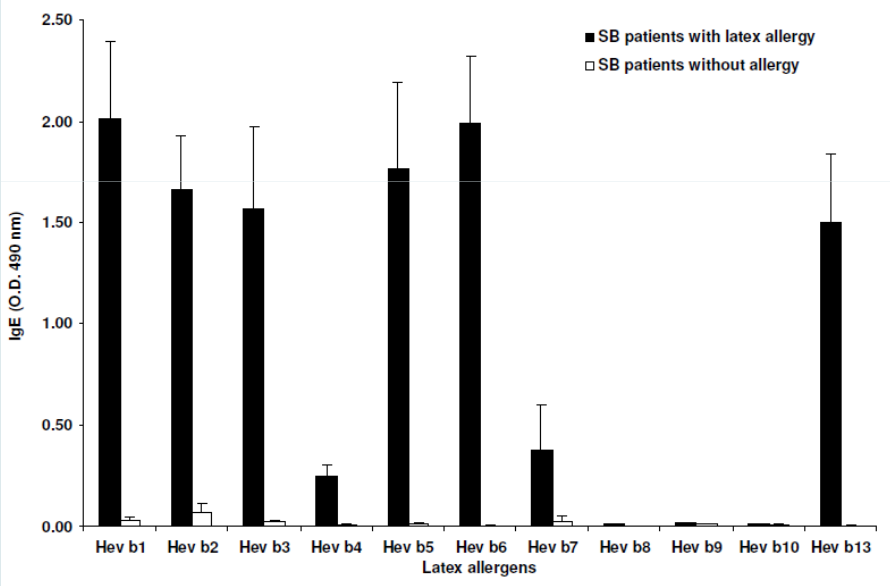
- Existe de rares patients mono-sensibilisés à Hev b 13
- Réactivité croisée Sarrazin ?

Berstein DI JACI 2003 Rougé P. molecular immunol 2009 Raulf-heimsoth Clin Exp Allergol 2007 Doyen V. CFA 2012

Hev b 13 : esterase et Hev b 2 1,3 beta glucanase

- Deux allergènes majeurs du latex, non accessibles au diagnostic moléculaire de routine

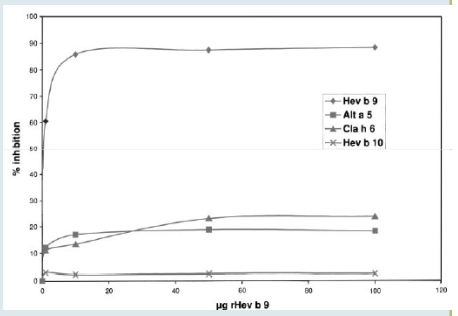




Kurup VP Clin Mol Allergy 2005

autres allergènes mineurs

- Hev b 10 : Mn SOD
  - Réactivité croisée biologique avec Asp f 6
  - Sensibilise 2/40 allergiques aux latex (co-sensibilisation Hev b 1 et 6.02)
- Hev b 9 : enolase
  - Réactivité croisée avec Alt a 5 (60%) et Cla h 6 (62%)
  - Sensibilise 16/110 allergiques au latex, pas de monoS



- Hev b 14 : Hevamine
  - Taiwan réaction croisée avec Jujubier tropical

- Hev b 12 : LTP
  - 27% (n=37) , 2 AA pêche
  - Homologie structurale Mal d 3 (69%)
  - Patients allergiques au latex ne reconnaissent que la forme réduite des gants

Wagner S *Eur J Biochem 2000*
Beezhold DH *Ann Allergy Asthma Immunol 2003*
Rihs HP Allergy 2000
Wagner S. Eur. J. Biochem. 2000

Le latex > 1 3 allergènes

- Patients allergiques au latex, sensibilisés (prick-tests et K82 (+)), mais avec des IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes moléculaires disponibles (-)

  - 4/155 (SB, AP, MO) : rHev b 1,2,3,5,6,7,8, 9,10,11, 12 (-)nHev b 13 et nHev b 2 (+) Raulf-Heimsolth Clin Exp Allergol 2007
  - 2/41 ISAC Hev b 1,3,5,6,7,9,10,11 (-) Schuler S. *Clinical and Translational Allergy 2013*

  Dans votre pratique en 2013

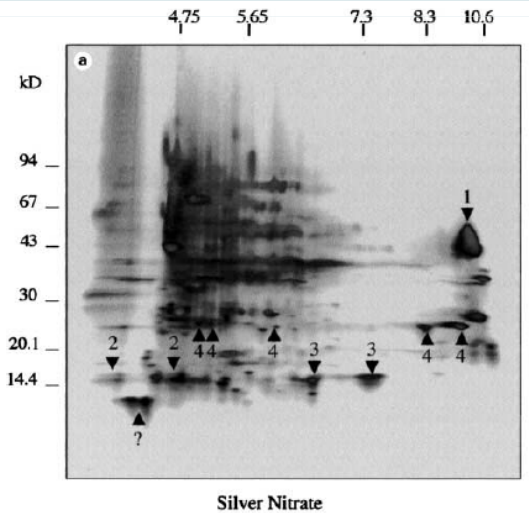
  -Allergènes décrits mais non dosables Hev **b 2,13**, 4, 7, 10,12

  -Allergènes non décrits

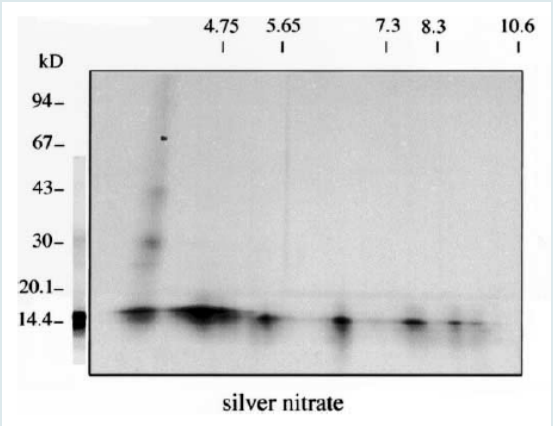
  Penser au GT « les allergènes moléculaires »

Différence moléculaire entre le latex manufacturé et les extraits de latex naturel utilisés pour le diagnostic

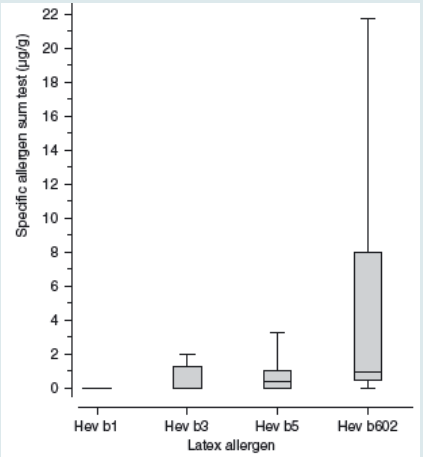
	Hev b 1 (ng/g)	Hev b 2 (ng/g)	Hev b 3 (ng/g)	Hev b 5 (ng/g)	Hev b 6 (ng/g)	Hev b 13 (ng/g)	Protein (µg/g)
Mean	254	9908	17.96	332	2525	154	429
Median	211	4620	2.20	317	2223	8.6	272
Minimum	<5.8	<80	<1.0	36	1195	<2.4	105
Maximum	750	74,924	111	680	5695	1502	1164
Coefficient of variation (%)	83	174	195	56	41	227	77



Extrait de sève de latex



Extrait de gant en latex



Chardin H. et col. Int Arch Allergy Immunol 2002
Yeang HY. JACI 2004
Palosuo T. Allergy 2007
Vallier P. Clin Exp Allergol 1995
Lee MF J Invest Allergol Clin Immunol 2010

Conclusions

- Les connaissances en allergie moléculaire sont particulièrement utiles face à une sensibilisation au latex.

- 4 groupes d'allergènes :
  - Les marqueurs de l'allergie au latex : Hev b 1, 3, 5, 6
    - IgE spécifiques dosables (ImmunoCAP ou ISAC)
  - Les allergènes sensibilisants sans traduction clinique : Hev b 8, CCD
    - IgE spécifiques dosables (ImmunoCAP ou ISAC)

Conclusions

- Les allergènes majeurs : Hev b 2 et Hev b 13
  - Pas de dosages disponibles (ImmunoCAP ou ISAC)
  - Penser aux réactivités croisées lors du bilan
    - Pollen d'olivier, tomate, banane : Hev b 2
    - Sarrazin : Hev b 13 ?

- Les allergènes mineurs, pas de monosensibilisation décrites en 2013 chez les patients allergiques au latex.
  - Pas de dosages disponibles (ImmunoCAP ou ISAC)
  - Pas d'intérêt de doser IgE anti-Hev b 11
  - Leur intérêt pour le clinicien : connaitre le support les réactivités croisées avec les végétaux comestibles Hev b 11, 7, 4, 10,12, 14.

Conflits d'intérêt

- **Intérêts financiers :** néant
- **Liens durables ou permanents :** néant
- **Interventions ponctuelles :** néant
- **Intérêts indirects :** néant