



Atelier J At3 Salle 313 :
Allergènes moléculaires : prescriptions utiles

Animateur : Isabelle Henry-Daubas (Toulon)

Animateur adjoint : Laurianne Moumane (Belfort)

Rapporteur : Natacha Bonardel (Avignon)

Expert hospitalier : Etienne Beaudouin (Epinal)

Expert Anaforcal : Maud Deschamphelire (Liège)

Conflits d'intérêt

Dr Etienne Beaudouin
Service d'Allergologie
CH Emile Durkheim
88 000 EPINAL

- **Intérêts financiers** : Menarini, MSD, Novartis, ALK, Meda
- **Liens durables ou permanents** : Actionnaire Eassafe
- **Interventions ponctuelles** : Astra Zeneca, Stallergènes, Mundi Pharma, Thermo Fischer, ALK
- **Intérêts indirects** : néant



Conflits d'intérêt

Dr Maud Deschamphelleire
Service de pneumo-allergologie
CHR Citadelle de Liège
Belgique

- Sponsoring pour aide à la Participation à des congrès d'Allergologie et de Pneumologie :
 - Stallergènes
 - Hal Allergy
 - ALK
 - Thermofisher
- Participation à des études cliniques (notamment sur les traitements de désensibilisation) :
 - Stallergènes
 - Hal Allergy

Pré-test

- Des IgE spécifiques très positives à ovalbumine (Gal d 2) sont signe de forte probabilité d'allergie à l'œuf sous toutes ses formes
- Une sensibilisation à rPhl p 12 peut donner des signes d'allergie alimentaire
- Cor a 8 est le marqueur de sévérité le plus important dans l'allergie à la noisette
- L'absence d'IgE spécifiques à Api m 1 permet d'écarter une allergie au venin d'abeille
- En cas d'allergie alimentaire au blé induite par l'effort l'allergène responsable est l'oméga 5 gliadine
- En cas d'allergie à la crevette, il existe d'autres allergènes que la tropomyosine mais la recherche de telles sensibilisations n'est pas possible actuellement

Les objectifs

- Citer 3 intérêts de la prescription des allergènes moléculaires
- Enumérer 5 allergènes moléculaires utiles « pneumallergènes » et 5 « trophallergènes »
- Citer 2 indications de la biopuce
- Enumérer les allergènes moléculaires récemment synthétisés



Abaque N°1

E Beaudouin

- Lorsque un allergène recombinant est précédé de « n » signifie désormais « nouveau » :
 - Exemple « n Fag e 2 »

- *Je suis d'accord.*
- *Je ne suis pas d'accord car.*
- *Je ne sais pas...*

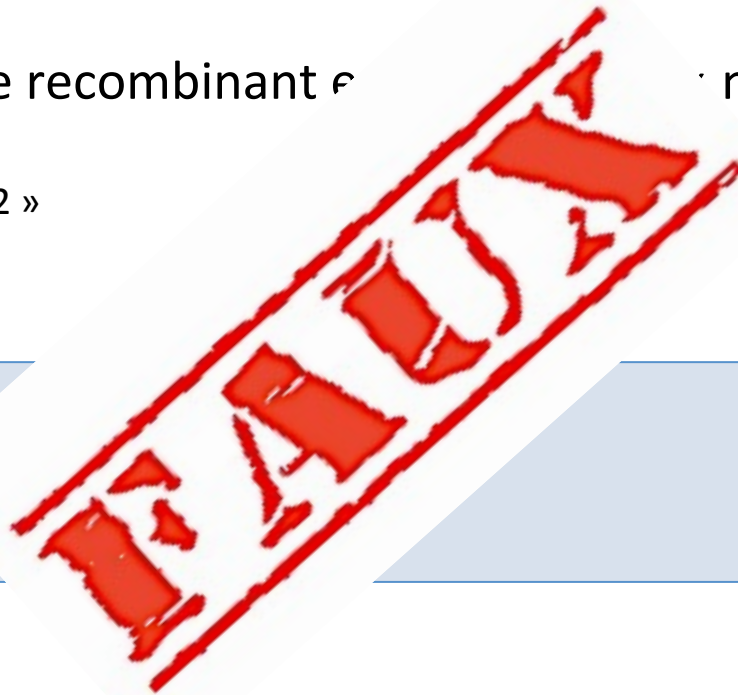


Abaque N°1

E Beaudouin

- Lorsque un allergène recombinant « n » signifie désormais « nouveau » :
 - Exemple « n Fag e 2 »

- *Je suis d'accord.*
- *Je ne suis pas d'accord.*
- *Je ne sais pas...*





Abaque N°1 : commentaires

E Beaudouin

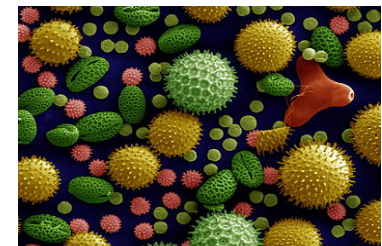
- Lorsque un allergène recombinant est précédé de « n » :
 - **A toujours signifié « naturel »**
- Exemple « n Fag e 2 » :
 - Protéine de stockage albumine 2S du sarrasin (*Fagopyrum esculentum*)
 - Dosage possible sur ISAC® (Thermo Fischer)
- 2 procédés de fabrication des allergènes recombinants :
 - Extraction et purification à partir d'une source naturelle d'un allergène
 - Attention présence possible de résidus glycosylés
 - Synthèse protéique à partir d'hôtes
 - Eucaryotes (*Saccharomyces* ou cellules de tabac ou d'insectes...
 - Procaryotes (*Escherichia coli*) (+++) : absence de glycosylation

Abaque N°2

M Deschamphelire

	Adrien, 17 ans rhinite sévère printemps été	Benoît, rhinite sévère printemps été
TAC	Bouleau 4 mm Graminées 3 mm	Bouleau 3 mm Graminées 4 mm
Biologie (kU/l)	Bouleau (t3) 16 Graminées (gx3) 6	Bouleau (t3) 8 Graminées (gx3) 12
Traitement?	Antihistaminiques/Mométasone Désensibilisation? bouleau? graminées?	Antihistaminiques / Mométasone Désensibilisation bouleau? graminées?

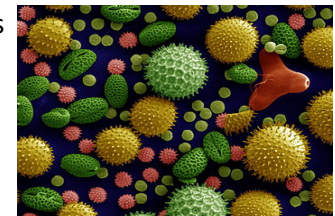
- Adrien et Benoît présentent une rhinite allergique bouleau et graminées je les désensibilise 50% bouleau 50% graminées
- Je suis ~~en accord~~ car..
- Je ne suis pas ~~en accord~~ car..
- Je ne sais pas et je demande plus d'informations ?!



	Adrien, 17 ans rhinite sévère printemps été	Benoît, 17 ans rhinite sévère printemps été
Dosage recombinants ImmunoCAP (kU/l)	rBetv 1 12,7 rBetv 2 (profiline) <0.1 rBetv 4 (polcalcine) 4,3	rBetv 1 <0.1 rBetv 2 7,3 rBetv 4 <0.1
	rPhl p 1 <0.1 rPhl p 5 <0.1 rPhl p 12 (profiline) <0.1 rPhl p 7 (polcalcine) 4,1	rPhl p 1 7.3 rPhl p 5 <0.1 rPhl p 12 6,2 rPhl p 7 <0.1
Conclusion	Allergie vraie bouleau	Allergie vraie graminées
	Sensibilisation graminées via polcalcine	Sensibilisation bouleau via profiline

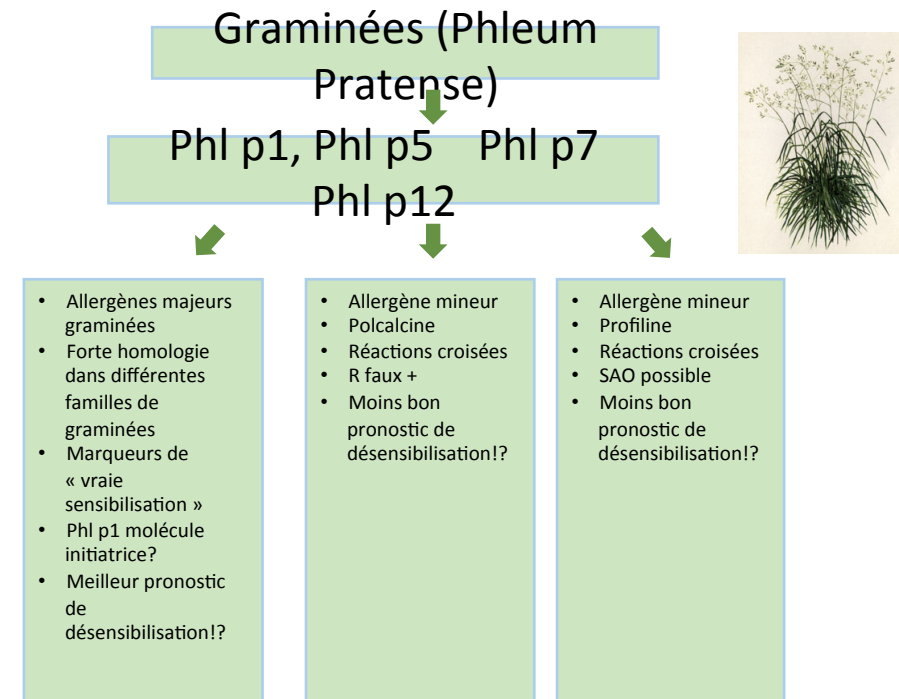
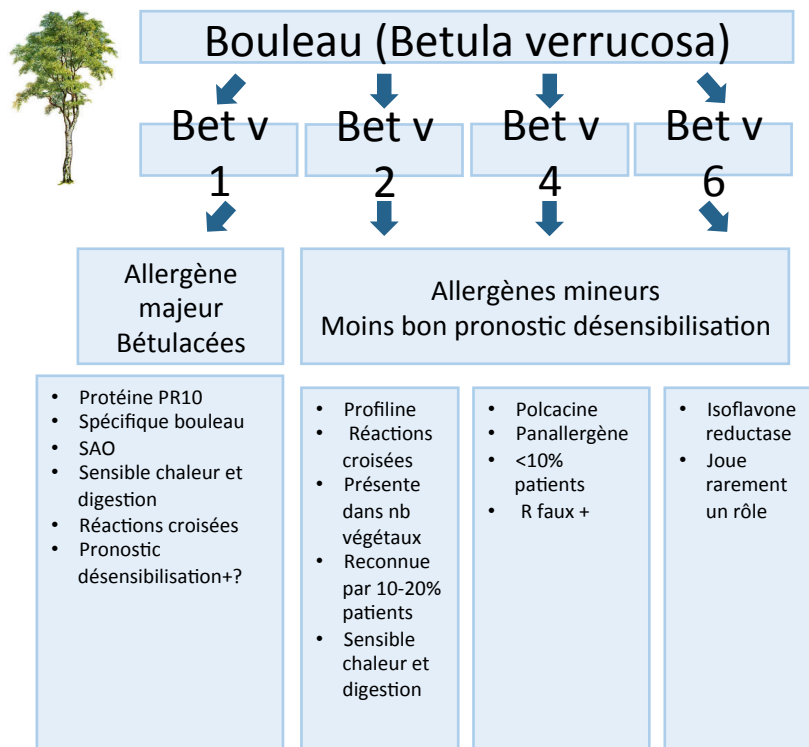
Adrien et Benoît présentent une rhinite allergique bouleau et graminées je les désensibilise 50% bouleau 50% graminées

- Je suis d'accord car..
- Je ne suis pas d'accord car..
- Je ne sais pas



Bouleaux et graminées

Allergènes Majeurs/ Mineurs et désensibilisation?



Nb; Phl p 2-3-4-6-11 autres allergènes réactivité croisée variable
Impact clinique moins bien connu



Abaque N°3

E Beaudouin

- Une réforme récente de la nomenclature propose d'attribuer un chiffre identique pour les familles d'allergènes pour les recombinants. Par exemple pour les LTP il est attribué le chiffre 3 :
Pru p 3 (*Prunus persica*), Mal d 3 (*Malus domestica*), Pru av 3 (*Prunus avium*), Cit s 3 (*Citrus sinensis*), Jug r 3 (*Juglans regia*), Art v 3 (*Artemisia vulgus*)

- *Je suis d'accord.*
- *Je ne suis pas d'accord.*
- *Je ne sais pas...*



Abaque N°3 · réponse

E Ber...

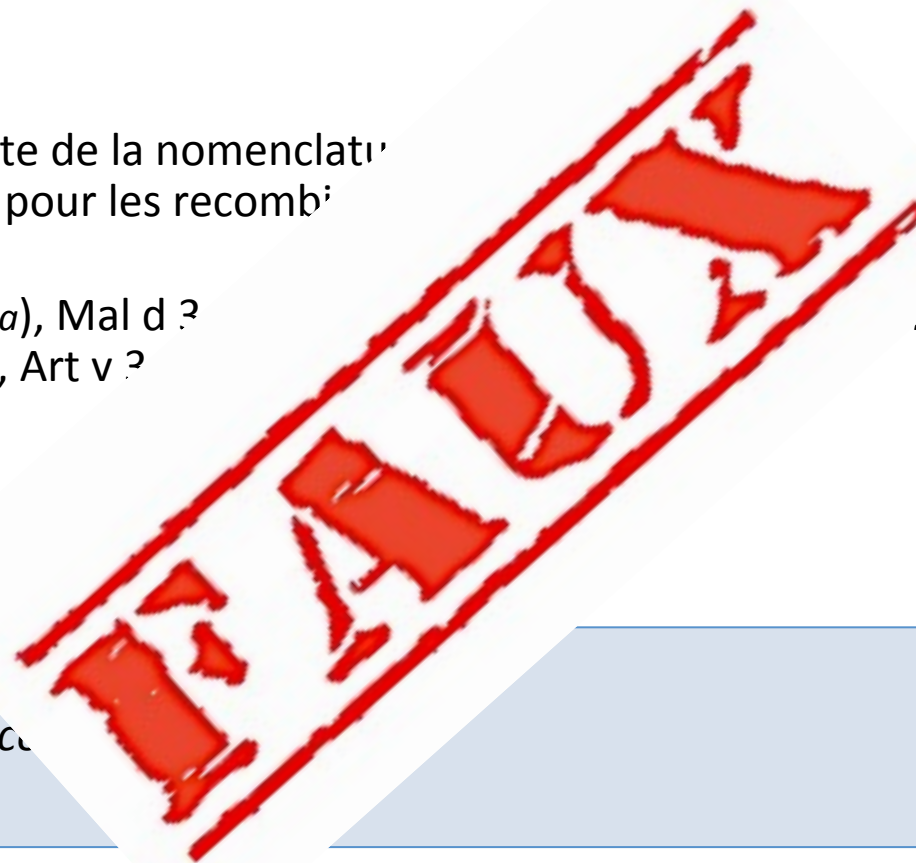
- Une réforme récente de la nomenclature des familles d'allergènes pour les recombinaisons

Pru p 3 (*Prunus persica*), Mal d 3
Jug r 3 (*Juglans regia*), Art v 3

chiffre identique pour les
il est attribué le chiffre

.n), Cit s 3 (*Citrus sinensis*),

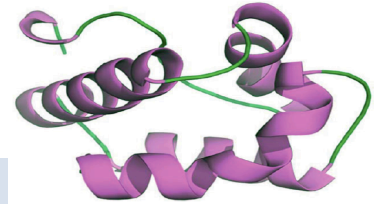
- Je suis d'accord.
- Je ne suis pas d'accord.
- Je ne sais pas...





Abaque N°3 : commentaires

E Beaudouin



Pru p
3

- Malheureusement les chiffres attribués correspondent uniquement encore à l'ordre de découverte...
- Mais les recombinants « LTP » donnés restent juste le « 3 » fréquent mais :
 - Par j 2 Allergène majeur de la pariétaire + Pa r j 1
 - Ole e 7 Allergène de l'olivier : risque asthme et réaction lors des ITS
 - Tri 14 (Blé) ... Cor 8 (Noisette)... Ara h 9 (Arachide)...
- **LTP**
 - Facilite le transfert de phospholipide d'une membrane à l'autre
 - Panallergènes : fruits, légumes, et pollens sauf graminées
 - Allergies sévères
 - Résistance au traitement thermique et enzymatique (4 ponts disulfures)
 - Dans environnement gastrique (enzymes protéolytiques et pH acide)
 - Intact après 2 h
 - 40% seulement dégradé après 24 h (Pru p 3)

Dosage unitaire

Dosage ISAC

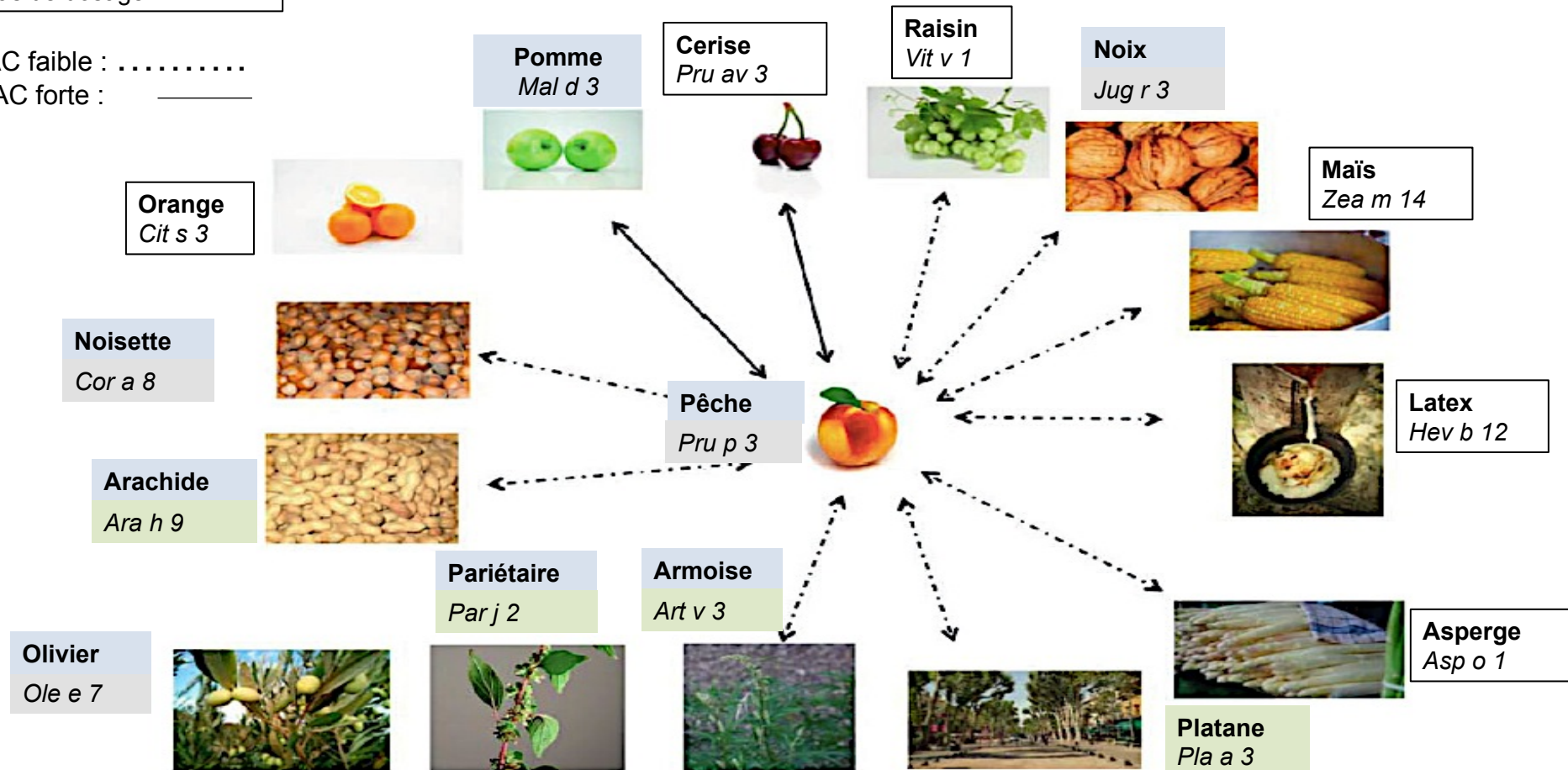
Pas de dosage

AC faible :

AC forte : _____

Allergies croisées entre LTP

D'après Pastorello E Barber D in EAACI Molecular Allergology User's Guide PAI 2016 ; 27 (suppl 23) : 1-250



Les LTP : D'après Pastorello E Barber D. in EAACI Molecular Allergology User's Guide PAI 2016 ; 27 (suppl 23) : 1-250

Pêche	Prunus persica	Pru p 3
Pomme	Malus domestica	Mal d3
Cerise	Prunus avium	Pru av 3
Raisin	Vitis vinifera	Vit v 1
Orange	Citrus sinensis	Cit s 3
Tomate	Lycopersicon esculentum	Lyc e 3
Noisette	Corylus avallana	Cor a 8
Noix	Juglans regia	Jug r 3
Arachide	Arachis hypogea	Ara h 9
Laitue	Lactuca sativa	Lac s 1
Maïs	Zea mays	Zea m 14
Blé	Triticum aestivum	Tri a 14
Latex	Hevea brasiliensis	Hev b 12
Asperge	Asparagus officinalis	Asp o 1
Pariétaire	Parietaria judaica	Par j 1
Ambrosia	Ambrosia artemisiifolia	Amb a 6
Armoise	Artemisia vulgaris	Art v 3
Olivier	Olea europaea	Ole e 7
Platane	Platanus acerifolia	Pla a 3

Abaque N°4

M Deschamphelleire

- Laetitia, 28 ans, atcd rhinite et asthme exacerbés en saison (printemps>été) depuis l'âge de 10 ans, évolution + sous cétirizine salbutamol
- Consulte à la demande médecin traitant « allergie alimentaire à tout »
- SAO sévère avec pommes, poires, pêche, cerise, noisette, carotte crue
- Épisode surajouté urticaire, oppression respiratoire et vomissement après repas arrosé au restaurant où pâtes artisanales avec tomates crues, aubergines et poivrons, évitait déjà ces derniers car « les digérait mal »
- ImmunoCAP + noisette carotte pomme pêche tomate arachide
- TAC; + 4mm DP/DF, 2mm frêne, 7 mm bouleau, 4 mm graminées
- TAC + céleri soja arachide noisette paprika pomme poire tomate poivron

Qu'en pensez vous?

Allergie alimentaire multiple vous lui interdisez la consommation de tous les végétaux testés dont rosacées et fruits secs sous toutes leurs formes.

- D'cord
- Pas d'cord
- Je ne sais pas et je demande un bilan complémentaire, si oui lequel ?



- Laetitia, 28 ans, atcd Rhinite et asthme exacerbés en saison (printemps>été) depuis l'âge de 10 ans, évolution + sous cétirizine salbutamol
- Consulte à la demande médecin traitant « allergie alimentaire à tout »
- SAO sévère avec pommes, poires, pêche, cerise, noisette, carotte crue
- Épisode surajouté urticaire, oppression respiratoire et vomissement après repas arrosé au restaurant où pâtes artisanales avec tomates crues et poivrons, évitait déjà ces derniers car «les digérait mal»
- ImmunoCAP + noisette carotte pomme pêche tomate arachide
- TAC; + 4mm DP/DF, 2mm frêne, 7 mm bouleau, 4 mm graminées
- TAC + céleri soja arachide noisette paprika pomme poire tomate poivron

Bilan complémentaire ; Dosage recombinants (kU/l)

- rBet v 1 (PR10) 100 rBet v 2 (profiline) 5,6 rBet v 4 (polcalcine) 1,2
- rPhl p1 2,24 rPhl p 12 4,9
- rAra h2 rAra h 3 –
- rCor a 8/9/14 –

Qu'en pensez vous?

Allergie alimentaire multiple vous lui interdisez consommation de tous les végétaux testés dont rosacées et fruits secs sous toutes leurs formes.

- D'accord

- Pas d'accord

Syndrome d'allergie orale via la sensibilisation à la PR10, rôle hautement probable surajouté des profilines (+ alcool?). Régime et conseils adaptés aux symptômes,

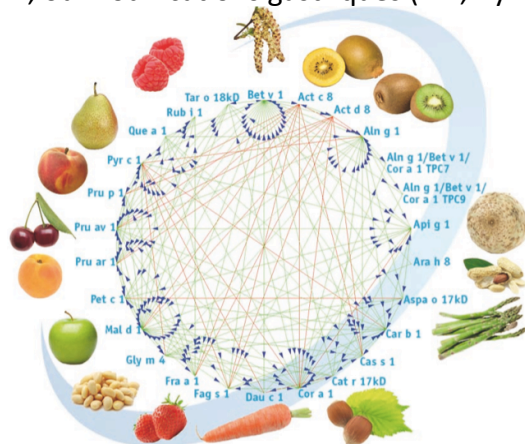
- Je ne sais pas



Take home message

Protéines Bet v1 like

- Allergènes majeurs
- Appartiennent aux protéines de défense dites les protéines PR10
- Présentes dans de nombreux pollens ou aliments d'origine végétale
- Identités de séquence en acides aminées avec Betv1 varient avec tableaux cliniques variables
- Détruites au niveau gastrique et thermo-sensibles
- Symptômes souvent modérés et localisés (SAO) mais ! Gly m 4, ou modifications gastriques (IPP, By-Pass,..)



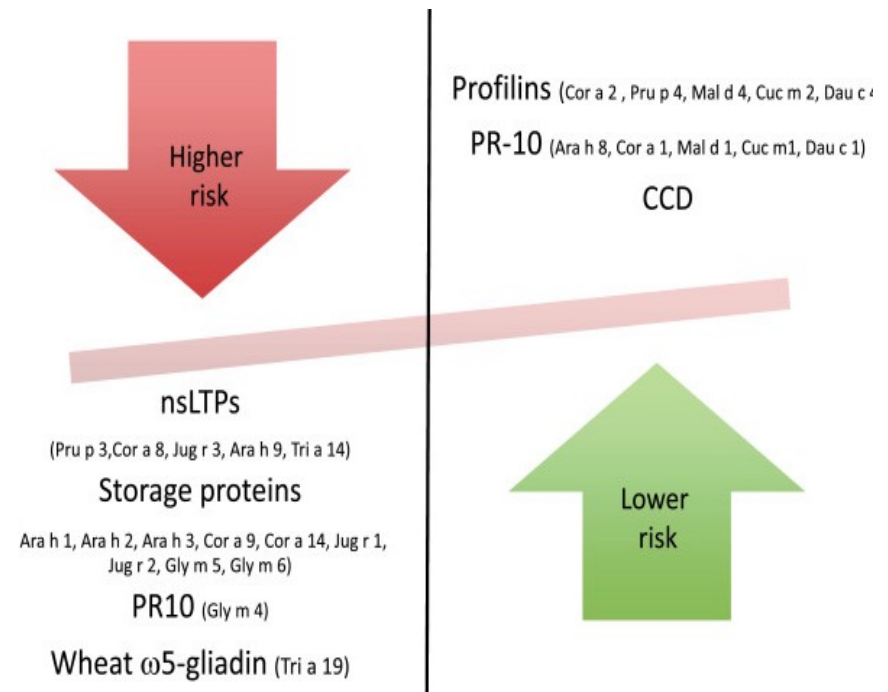
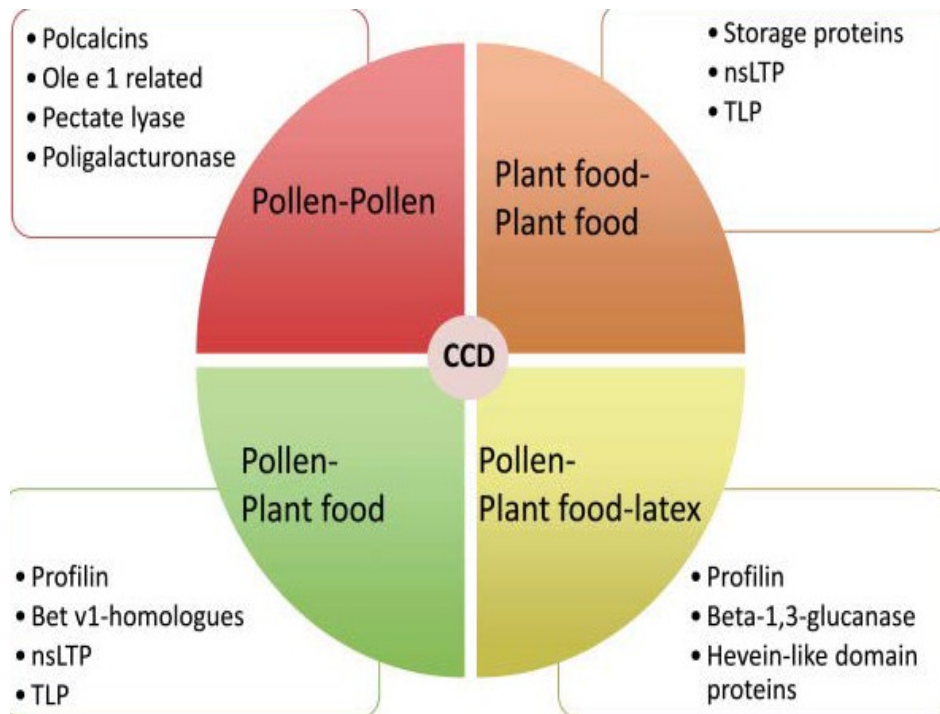
Profilines

- Allergènes mineurs
- Famille de protéines hautement conservées du cytosquelette
- Présentes dans de nombreux végétaux
- Réactivité croisée varie selon épitopes communs
- Peuvent positiver TAC et Immuno CAP (« faux + »!?)
- Elles résistent en milieu salivaire mais sont détruites en milieu stomacal. Par contre elles résistent partiellement à la cuisson.
- Rôle ++ allergie alimentaire pour fruits et légumes sans PR10 (aubergine, banane, melon, litchi)
- Souvent SAO, rarement symptômes systémiques (cofacteurs?)



rPhl p 12
rBet v 2
nOle e 2
rMer a 1
rHev b 8
rMal d 4
rPru p 4
nAct d 9
nAna c 1
nAra h 5

Allergies croisées et profils de risque? Rappel

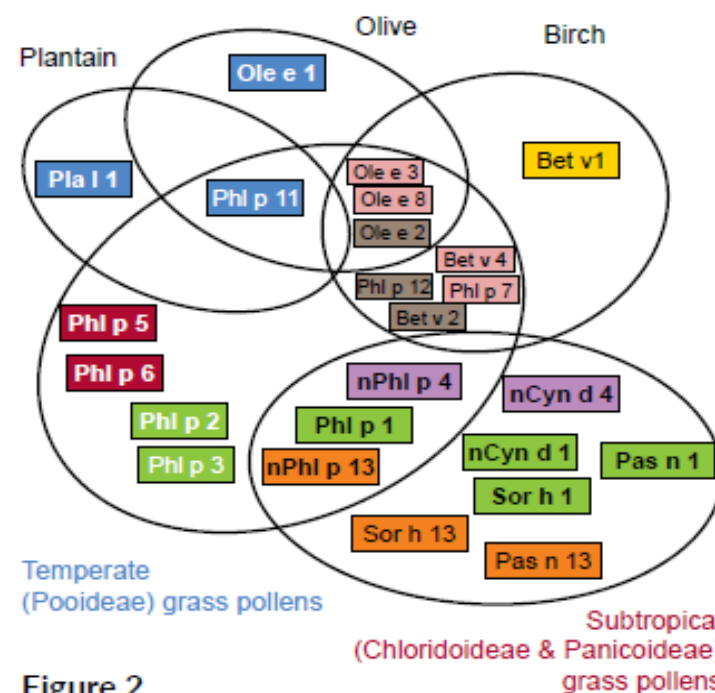


Luengo, "Component resolved diagnosis: when should it be used?"
Clinical and Translational Allergy 2014,4:28

Table 6 Available allergens for component-resolved diagnosis in food allergy possibly related to cross-reactions to inhalant allergens

Food	Allergens	Symptoms	Allergens available for CRD
PEACH	Pru p 1 (PR-10)	Oral	rPru p 1, rBet v 1
	Pru p 4 (Profilin)	Generally oral	rPru p 4, rBet v 2
	Pru p 3 (nsLTP)	Oral and/or systemic	rPru p 3
MELON	Cuc m 1 (Cucumisin)	Oral and/or systemic	N/A
	Cuc m 2 (Profilin)	Oral	N/A, rBet v 2 (as a substitute)
	Cuc m 3 (PR-1)	Oral and/or systemic	N/A
PEANUT	Ara h 1 (Vicilin)	Systemic	rAra h 1
	Ara h 2 (2S Albumin)	Systemic	rAra h 2
	Ara h 3 (Legumin)	Systemic	rAra h 3
	Ara h 5 (Profilin)	Generally oral	N/A (rBet v 2 as a substitute)
	Ara h 8 (PR-10)	Oral	rAra h 8, rBet v 1
	Ara h 9 (nsLTP)	Oral and/or systemic	rAra h 9, rPru p 3
	Ara h 10 (Oleusin)	Systemic	N/A
HAZELNUT	Cor a 1 (PR-10)	Oral and/or systemic	rCor a 1, rBet v 1
	Cor a 8 (nsLTP)	Systemic	rCor a 8
	Cor a 9 (Legumin)	Systemic	
	Cor a 14 (2S Albumin)	Systemic	
KIWIFRUIT	Act d 1 (Cysteine Protease)	Systemic	nAct d 1
	Act d 2 (Thaumatococcal protein)	Oral and/or systemic	nAct d 2
	Act d 5 (Kiwifelin)	Oral and/or systemic	nAct d 5
	Act d 8 (PR10)	Oral and/or systemic (rather mild reactions)	Act d 8, rBet v 1
CELERY	Api g 1 (PR-10)	Oral and/or systemic (rather mild reactions)	rApi g 1.01, rBet v 1
SOY	Gly m 4 (PR-10)	Oral or systemic (sometimes severe)	rGly m 4, rBet v 1
SHRIMP	Pen a 1 (Tropomyosin)	Systemic	rPen a 1, nPen m 1, rDer p 10

CRD, Component-resolved diagnosis; LTP, nonspecific lipid transfer protein.



Werfel-"EAACI position paper food allergy cross reaction"-Allergy 2015

Observation N°1

E Beaudouin



Rouge comme une écrevisse...

Observation n°1

- Jérémy 64 ans , cuisinier retraité, porteur d'une cardiopathie ischémique
 - Traitement : Ezetimibe, Ivabradine, Bisoprolol, Simvastatine, Esomeprazole, Aspirine
- Anaphylaxie 10-20 mn après ingestion de crevette (récidivante) et miel de fleurs
 - Urticaire aigue, oedème du visage, gêne respiratoire et impression de malaise
- Bilan aux différents aéroallergènes (Chlorhydrate d'histamine à 5 mm)
 - Acariens DP/DF (4 mm) ; 5 graminées (4 mm) ; armoise (10 mm) ; pissenlit (7,5 mm)
- Bilan alimentaire (aliments natifs)
 - Crevette (6 mm) ; crabe (2 mm) ; langoustine (5 mm)



Complétez-vous le bilan biologique ?

Quel diagnostic retenez vous ?



Réponses observation n°1

	IgE sp ImmunoCap kU/l (Thermo Fischer)
D. Pteronyssinus	2,65
D Farinae	2,61
Pollens d'armoise	2,68
Phl p 1-5	0,82
Crevette	2,99
Crabe	2,33
Miel	2,34

Tryptase : 4,5 µg/l

Anaphylaxie aux crustacés et au miel

	IgE sp ImmunoCap kU/l (Thermo Fischer)
Der p 10	0,15
n Art v 1	2,34
n Art v 3	< 0,10
r Pen a 1	< 0,10

	ImmunoCap ISAC ISU-E (Thermo Fischer)
r Der p 10	0,5
r Ani s 3, n Bla g 7	< 0,3
n Pen m 1 (tropomyosine crevette)	< 0,3
n Pen m 2 (arginine kinase crevette)	< 0,3
N Pen m 4 (Protéine sarcoplasmique de liaison au calcium crevette)	< 0,3

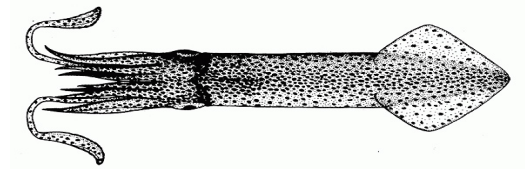
Allergènes des crustacés (thermostables)

- **Tropomyosine (34 kDa) (allergène majeur)** (Résistance à la chaleur et digestion)
 - Protéine : contraction musculaire avec liaison troponine + actine
 - Commune aux invertébrés : crustacés, mollusques, céphalopodes, blattes, sautrelles ...
- **Arginine kinase (40 kDa)**
 - 27% des allergiques aux crevettes
 - Présence dans la crevette, homard, écrevisse, crabe, acariens
- **Chaîne légère de la myosine (20 kDa)**
 - Reconnue par 55% des patients allergiques à crevette *Litopenaeus Vannamei* (Lit v 2)
- **Protéine sarcoplasmique liée à du calcium (20 kDa)**
- **Chitine** (pas d'allergie croisée crevette/glucosamine *Vilancis J et al. Clin Exp Allergy, 2006 ; 36 : 1457-61*)
 - Polysaccharide (polymérisation de la N-acetylglucosamide)
 - Carapaces des crustacés et coquilles des mollusques et chez les arthropodes
 - 1 cas d'anaphylaxie (*Rolland JM et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2013 ; 110 : 211-2*)
- **Autres : troponine C (20 kDa)**

Allergie croisées entre crustacés

- **Entre crustacés :** (Tomikawa M et al. *Arerugi* 2006 ; 12 : 1536-42)

- 99 patients allergiques à crevette
 - 44 (64,7%) : allergie au crabe
 - 11 (17,5%) : allergie au calamar

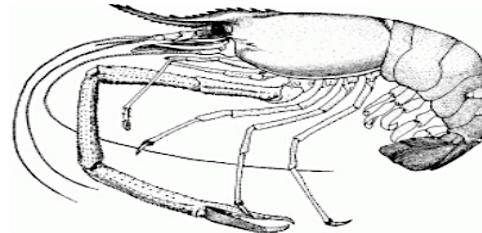
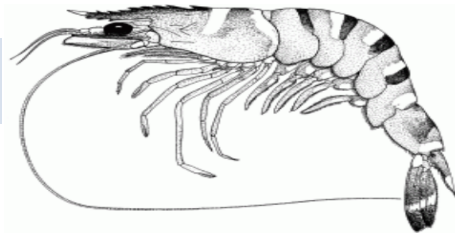


Loligo gahi
Calamar de patagonie

- **Entre crevettes :** (Jirapongsananuruk O et al, *Clin Exp Allergy* 2008; 38 : 1038-47)

- Classique entre les différentes espèces de crevettes
- Possibilité d'une monosensibilisation :
 - Etude sur 68 enfants allergiques à la crevette : TPO avec 2 variétés de crevettes (Penaeus monodon , Macrobrachium rosenbergii)
 - TPO (+) : 1 ou l'autre variété 41,16%, les 2 variétés 47,06% TPO (-) : 11,76%

Penaeus monodon
Crevette géante tigrée



Macrobrachium rosenbergii
Bouquet géant

Moyens diagnostics allergie aux crevettes

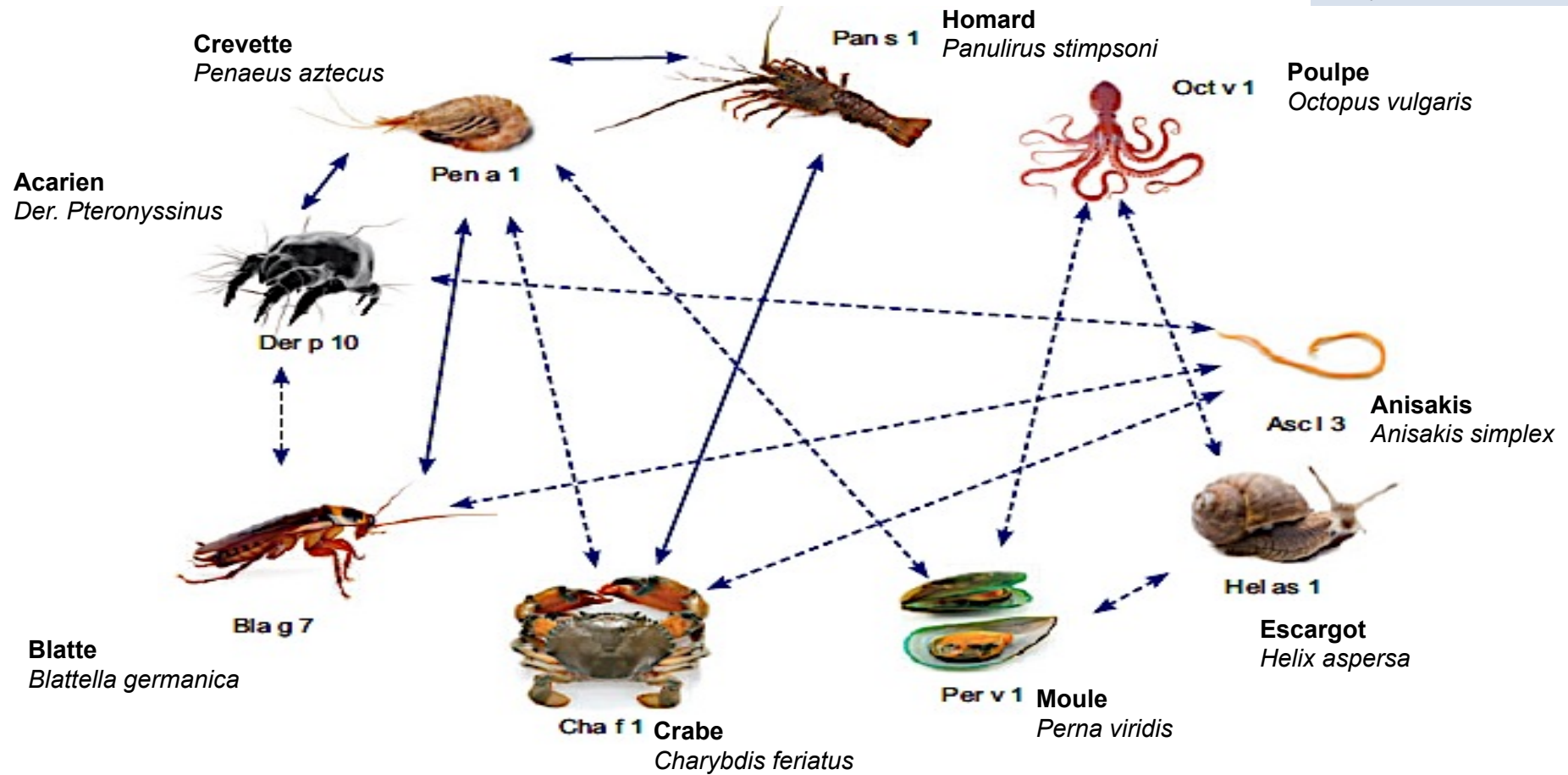
- **Tests cutanés**
 - *Penaeus Monodon* (ALK)
 - *Pandalus Borealis* (Stallergènes)
 - Aliments natif variés
- **IgE spécifiques circulantes unitaires** (Immuno Cap Thermofisher)
 - **f 24 crevette** : « mélange de crevette » = *Pandalus Borealis*, *Penaeus Monodon*, *Metapenaeopsis Barbata*, *Metapenaeus Joyneri*
 - **f 351** : r Pen a 1 = Tropomyosine de *Penaeus aztecus*
- **ISAC** (Immuno Cap Thermofisher)
 - n Pen m1 = Tropomyosine de *Penaus monodon*
 - n Pen m 2 = Arginine kinase de *Penaus monodon*
 - Pen m 4 = Sarcoplasmic Calcium binding Protein de *Penaus monodon*

Tropomyosines : réactivité croisée

D'après Caraballo L. in EAACI Molecular Allergology User's Guide PAI 2016 ; 27 (suppl 23) : 1-25



Tromyosine d'Asacris



Observation N°2

M Deschampheleire

- Homme 50 ans, pas d'atcd allergique, obésité avec intolérance glucidique
- Episodes anaphylactoides (prurit palmaire urticaire douleurs abdominales faiblesse hypotension) à plusieurs reprises lors voyages et sorties, dans l'heure après le repas;
 - Sorties avec des amis où apéro varié puis repas moules frites mayonnaise
 - Restaurant avec spaghetti bolognaise, malaise l'après midi lors d'une marche
 - Aéroport après pain saucisse « schnitzels »
- Premier bilan allergique biologique IgE Rast pneumallergènes -, fx5 -, lait- porc- moule - mais gluten 0,43 kU/l? Allergie au gluten?
- Consultation TAC;
 - - pneumallergènes
 - - trophallergènes stallergènes (BO JO crevette moule soja céleri arachide noix céleri)....!!! Sauf .. isolat blé 4 mm, blé stallergènes + 5 mm et blé natif 15 mm



Quels dosages complémentaires?

IgE spécifiques (kU/l); froment (f14) 0,15/ rPru p 3 (f 420) - / gliadine (f98) 1,7 /oméga 5 gliadine rTri a 19 (f416) 4,25!!!

Quels diagnostic, conseils et prise en charge?

- Anaphylaxie induite par effort liée sensibilisation oméga 5 gliadine
- Allergie surajoutée isolat de blé?
- Education!! Rôle effort et facteurs aggravants (alcool...), éviction blé et dérivés 4 heures avant l'effort, adrénaline!

Composition des protéines du blé



Solubles (20%)

Insolubles (80%)

Métaboliques

Albumines
Globulines

Enzymes
LTP
Inh. Protéases
Inh. A amylases
Oléosines
Etc.

PM (kDa)

5-80

Réserves

Prolamines
(gluten)

Monomériques **Polymériques**

50%
Gliadines
A, β , γ , ω

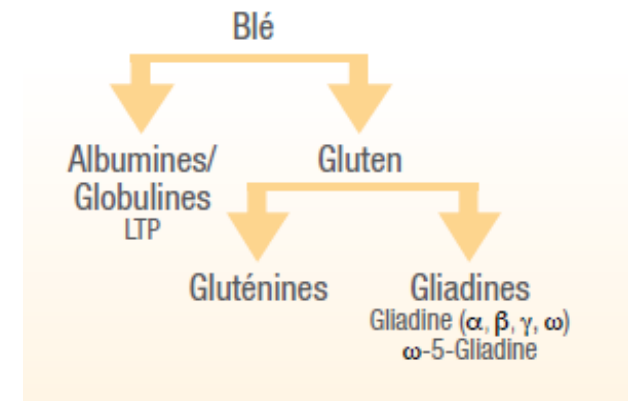
>100

50%
Gluténines
HMW-GS
LMW-GS

>1000

Structures

Protéines de membranes, parois, etc.

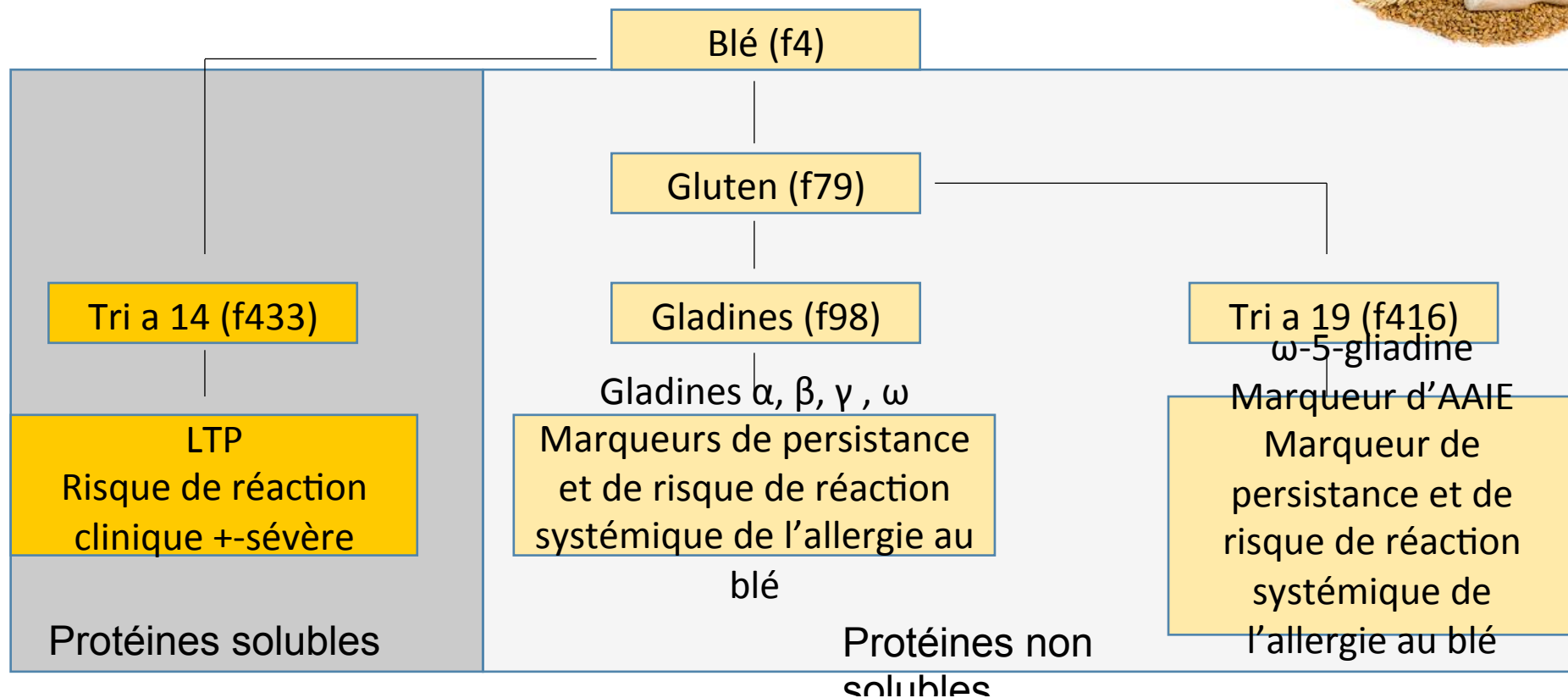


Blé, allergie et allergènes...

- **Allergie au blé est fréquente** 0,1 à 0,3% TPO+? (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guideline 2014), prévalence de 0,2 à 4% selon régions (3^e allergène en Allemagne?)(Longo, Lancet 2013)
- Enfant>adulte (AAIE) mais guérison fréquente chez l'enfant (70-80% à 14 ans)
- Diagnostic difficile, faux + fréquent extrait blé si allergie pollinique associée (rôle CCD et profilines), R faux – CAP Blé
- **Anaphylaxie induite par l'effort liée au blé (AAIE); rare**
 - par l'intermédiaire de l'oméga-5 gliadine (rôle potentiel autres gliadines), symptômes survenant lors effort réalisé 30 min à 4 h après ingestion protéines de blé. Peut donner des anaphylaxies sévères, rôle des facteurs aggravants (alcool, ains,..) seuil de déclenchement variable
 - Traitement; éviction du blé 4h avant l'effort, trousse de secours avec adrénaline, éducation!!!
- **Isolat de blé** (hydrolyses chimique gluten avec apparition nouveaux antigènes du gluten) ; fréquemment utilisé en industrie alimentaire (viandes reconstituées, sandwichs industriels,...), possibilité allergie isolée avec tolérance blé « classique » et /ou allergies associées
- **Diagnostic?**
 - TAC ; blé (natifs et stallergènes), isolat de blé
 - Immuno CAP et recombinants disponibles?
 - Blé f4
 - Gluten f79
 - Gliadine f98
 - rTri a 14 (f433) LTP
 - rTri a 19 (f416) oméga 5 gliadine
 - rTri aA Ti (ISAC) = Alpha-amylase inhibiteur / Trypsine inhibiteur = Tri a 30
- Rôle Sensibilisation aux gliadines dont oméga 5 gliadine facteur de sévérité (idem LTP) et de persistance



Blé et recombinaants Take home message



Observation N°3

E Beaudouin

En collaboration avec le Dr Hélène ZANA (Belfort)



Stupéfiant : une allergie devient une héroïne...

Observation N°3

- Hélène 31 ans, libraire, aucun antécédent
- 45 mn après le début d'un footing (2 h après ingestion de pain + chocolat noisettes)
 - Urticaire aiguë, œdème du visage et crise d'asthme
 - Résolution en 2-3 h après prise uniquement de Salbutamol
- Episode identique 2 mois plus tard
 - Traitement par anti histaminiques + Salbutamol
- Bilan allergologique (Chlorhydrate d'histamine à 4 mm)
 - Pollens de bétulacées (6 mm) ; 5 graminées (4 mm)
 - Noisette crue (8 mm) ; noisette grillée et pâte à tartiner (4 mm)
 - Farine de blé (4 mm)



Complétez-vous le bilan allergologique ?

Quel diagnostic retenez vous ?



Réponses observation n°3

	Prick-tests (mm)
Amande	4
Noix	4
Noix (Brésil, Pécan)	4
Noix de cajou	3
Arachide EC	3,5
Arachide grillée	4

	IgE spécifiques kU/l
Bet v 1	19,20
Cor a 8	4,4
Cor a 1	9,98
Cor a 9 et 14	< 0,10
Tri a 14	0,35
Blé	0,13
Gluten	< 0,10
Tri a 19	< 0,10
Pru p 3	5,99

Anaphylaxie alimentaire induite à l'effort

Allergènes « LTP »



Alors la sensibilisation primitive aux LTP ?

Bet v	Betula verucosa
Cor a	Corylus avellana
Tri a	Triticum aestivum
Pru p	Prunus persica



Réponses observation n°3

- Sensibilisation primitive probable au cannabis
 - Rhinite lors de la « fumette » et urticaire de contact
 - Non par voie pollinique : région est et LTP des pollens indétectables (Ole e 7 et Par j 2)
- 3 voies de sensibilisation par le cannabis
 - Par ingestion (exceptionnelle)
 - Par inhalation (sensibilisation passive possible chez l'enfant...)
 - Par voie cutanéomuqueuse
- Manifestations cliniques
 - 1^{ère} description en 1971 (*Liskow B, Ann Internal Med 75 571-3*)
 - Rhino-conjonctivite, asthme, angiooedème (fumer ou vaporiser)
 - Urticaire de contact ou eczéma par contact direct
 - Anaphylaxie lors de l'ingestion
 - Allergie alimentaire (allergie croisée)



(Metz-Favre C, De Blay F Rev Fr Allergol 2011 ; 5 : 521-5)
(Omid A et al., Rev Fr Allergol 2015 ; 55 : 501-5 ; Decuyper II et al. Allergy 2017 ; 72 : 201-6)

Observation N°4

M Deschamphelire

- Sofia 15 ans , atcd eczéma et « bronchite asthmatiforme » petite enfance
- Rhinite printanière connue ; PT connu + Bouleau
- SAO pommes poires fruits secs qu'elle évite ++ «les déteste»!
- Stage sportif; urticaire aigue angio-œdème labial avec gêne pharyngée et wheezing après barre céréales chocolatée
- Urgences; salbutamol anti-histaminiques corticoïdes IV



Bilan Biologique ; IgE (kU/l) fx 5 2,7; Noisette 3,9; Bouleau 5,3

- PT; + Bouleau Noix Noisette crue et Nutella°!!!

Complément biologique? Quels recombinaants?

- Bet v1 4,2; Cor a 1 2,2; Cor a 8 -; Cor a 9 1,3; Cor a 14 2,0

Que pensez vous? Quel diagnostic ? Quels conseils?

- Allergie bouleau avec SAO étendu connu via Bet v1(PR10)
- Allergie alimentaire vraie surajoutée noisette via protéines de stockage Cor a 9 et Cor a 14
- Rp/éviction stricte noisette, trousse de secours avec adrénaline
- Autres fruits secs??!! Prudence autres fruits secs et arachide

Protéines de stockage

- Abondantes dans FAC, graines, et certains végétaux
- Réserve acides aminés pour croissance plantes
- Stables, R chaleur et digestion
- Fréquemment responsables de réactions sévères
- Profils clinique et biologique de réactivité croisée varient, + si botaniquement proches (noix cajou/pistache, noix/noix Pécan)



Arachide	Ara h 1 Ara h 2 Ara h 3 Ara h 6 (ISAC)	7S globuline 2S albumine 11S globuline 2S albumine
Noisette	Cor a 9 Cor a 14	11S globuline 2S albumine
Noix	Jug r 1	7S globuline
Noix du Brésil	Ber e 1	2S albumine
Noix de cajou	Ana o 3	11S globuline
Soja	Gly m 5 Gly m 6	7S globuline 11S globuline

Allergènes Fruits à Coque et Noisettes?



- Allergies FAC (dont noisette) sont fréquentes; prévalence 0,1 à 1,8% (Review Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines ,EAACI 2014), avec % important des réactions sévères (20% RAV 2011?)
- Rôle de nombreuses familles d'allergènes
- Tableaux cliniques variables et profils de sensibilisation complexes (!! LTP et Protéines de stockage!!)
- Noisette fréquemment responsable de SAO via Cor a 1 mais aussi de réactions sévères notamment via Cor a 8/9/14 qui ne sont pas détruits à la torréfaction
- Allergie à plusieurs fruits à coque fréquente (37% des cas?) mais allergies croisées pas systématiques (Juchet Rev fr allergol 2013), complexe!!

Tree nuts allergens. Overview of the different proteins per protein families for the tree nut allergens

Source	Storage proteins			Pathogenesis-related proteins		Oleo-sin	Profi-lin	??
	11S globulin	7S globulin	2S albumin	PR10 Bet v 1-like	PR-14 nsLTP			
Hazelnut <i>Corylus avellana</i>	Cor a 9	Cor a 11	Cor a 14	Cor a 1	Cor a 8	Cor a 12 Cor a 13	Cor a 2	
Almond <i>Prunus dulcis</i>	Pru du 6				Pru du 3		Pru du 4	
Cashew <i>Anacardium occidentale</i>	Ana o 2	Ana o 1	Ana o 3					
Pistachio <i>Pistacia vera</i>	Pis v 2 Pis v 5?	Pis v 3	Pis v 1					
Walnut <i>Juglans regia</i>	Jug r 4	Jug r 2	Jug r 1		Jug r 3		Jug r 5?	
Pecan <i>Carya illinoensis</i>	Car i 2		Car i 1					
Brazil nut <i>Bertholletia excelsa</i>	Ber e 2		Ber e 1					
Pine nut <i>Pinus pinea</i>		Pin pi 1	Pin pi 6 kD?					Pin pi 17 kD
Coconut <i>Cocos nucifera</i>	Coc n 4	Coc n 2					Coc n 5	

Noisette et recombinaants Take home message

Noisette (*Corylus avellana*)



Cor a 1 (f 428)

Cor a 8 (f 425)

Cor a 9 (f 440)

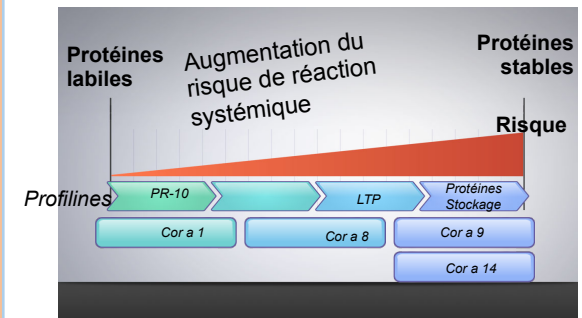
Cor a 14 (f 439)

- Protéine PR 10
- Allergène majeur
- Sensible chaleur et digestion
- SAO variable
- Noisettes grillées tolérées

- LTP
- Stable à la chaleur et digestion
- Réactions locales et systémiques variables
- Facteur de sévérité

- Protéine de stockage (Globuline 11S)
- Stable à la chaleur et digestion
- Réactions systémiques
- Facteur de sévérité

- Protéine de stockage (Albumine 2S)
- Stable à la chaleur et digestion
- Réactions systémiques
- Facteur de sévérité



Observation N°5

E Beaudouin



C'est le médecin qui a le bourdon...

Observation n°5

- Quentin 40 ans, apiculteur amateur depuis 18 mois, sportif (cycliste)
- 15 à 20 mn après piqûre d'abeille du flanc droit :
 - Malaise proche de la perte de connaissance, prurit du cuir chevelu, tachycardie (?)
 - Résolution spontanée en 1 heure
 - Notion d'une piqûre 3 semaines auparavant : réaction locale avec œdème
- Bilan allergologique 4 mois plus tard
 - Absence de sensibilisation aux aéroallergènes
 - IDR (+) au venin d'abeille à 1 µg/ml
 - IgE venin d'abeille à 1,15 kU/l , Api m 1 et Mux f 3 < 0,10, tryptase de base à 7,1 µg/l



Complétez-vous le bilan biologique ?

Quel diagnostic retenez vous ?



Réponses observation n°5

- Complétez-vous le bilan biologique ?
 - Recherche des IgE spécifiques (Thermofisher)
 - Api m 2, Api m 3 et Api m 5 < 0,10 kU/l ; **Api m 10 : 0,44 kU/l**
 - Contrôle IgE abeille 0,81 kU/L et Api m 1 < 0,10
- Quel diagnostic retenez vous ?
 - Anaphylaxie après piquûre d'abeille
- Que proposez-vous ?
 - Trousse d'urgence avec seringue auto injectable d'adrénaline
 - Mise en route d'une immunothérapie spécifique

Les allergènes du venin d'abeille

D'après Ollet M, Blank S in EAACI Molecular Allergy User's Guide PAI 2016 ; 27 (suppl 23) : 1-250

Allergène moléculaire		Remarques	PM	Prévalence de sensibilisation
Api m 1	Phospholipase A2	Toxicité membranaire cellulaire Histamino libérateur	16	57-97%
Api m 2	Hyaluronidase	Clivage acide hyaluronique ➤ Perméabilité tissu conjonctif	45	46-42%
Api m 3	Phosphatase acide	Favorise la diffusion du venin	49	50%
Api m 4	Mélitine*	50% poids sec venin Cytolytique et hémolytique Vasodilatateur et contraction m. l. Douleur (+++)	3	23-42%
Api m 5	Allergène C / DPP IV		100	58-60%
Api m 10	Icapapine	Sécrétion canal conducteur Reconnu par les apiculteurs	55	51-62%
Api m 12	Villelogénine		200	50%

* Pas de liaison avec les CCD contrairement aux autres allergènes

IgE spécifiques disponibles en cas d'allergie au venin d'abeille

- Problème de la double sensibilisation Abeille/Guêpe (en l'absence d'indication clinique)
 - Possibilité d'allergie croisée
 - Le plus souvent due à une sensibilisation aux CCD : résolu par l'usage des recombinants
- Api m 1 : allergène majeur mais seulement dans 55 à 80%

(Kohler J et al. JACI 2014 ; 133 : 1383-9 ; Hofmann SC et al. JACI 2011 ; 127 : 265-7 ; Jakob T et al. JACI ; 2012 ; 130 : 276-8)

- Api m 3 et Api m 10 : familles absentes du venin de guêpe
 - 5% des patients sensibilisés à l'un et/ou l'autre

(Frick M et al. Allergy 2015 ; 70 : 1665-8 ; Grunwald T et al. JACI 2006 ; 117 : 848-54)

- Api m 2 et Api m 5 : familles communes dans venin abeille / guêpe
 - Homologie faible (46-55%) venin guêpe / abeille
 - 40% allergique au venin d'abeille Api m 1 < 0 : 40% avec Api m 2 et/ou Api m5 > 0

Grouper la recherche d'IgE spécifiques Api m 1, 2, 3, 4, 5, 10 *(Kohler J et al. JACI 2014 ; 133 : 1383-9)*

- Sensibilité diagnostic de 95%
- Sensibilisation à plus d'un des composants dans 74%

Allergie au miel



- Consommation de miel en France : $\approx$ 40 000 tonnes
 - Production française de 35 000 (1990) à 9 000 tonnes (2016)
 - Importation d'Espagne, de Chine et d'Ukraine
- En France : 70 000 apiculteurs et 1,4 millions de ruches
- Miel : 20 000 à 100 000 grains de pollens /10 g de miel (0,01 à 0,02%)
- Allergie reste rare
- Survient préférentiellement chez des polliniques en particulier (composées +++)
 - 22 cas allergie au miel : 59% sensibilisés au pollen d'armoise et 50% au pollen de pissenlit
(Helbling A et al. Allergy 1992 ; 47 : 41-9)
 - Association allergie venin d'abeille et allergie miel rare

(Bauer L et al. JACI 1996 ; 97 : 63-75)

(Dutau G, Rancé F Rev Fr Allergol 2009 ; 49 : S16-22)

Les composées : astéracées



Armoise



Ambrosie



Pissenlit



Marguerite



Aster



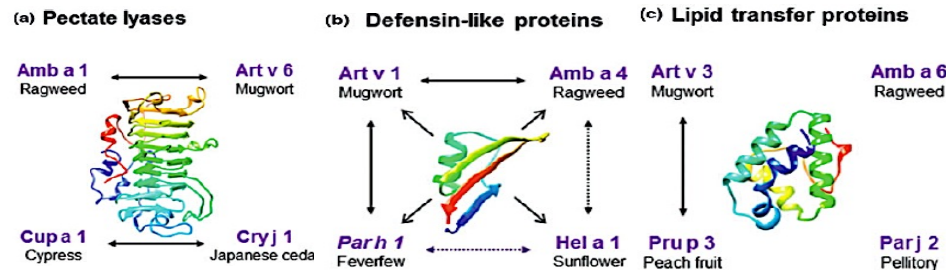
Verge d'or

Exemple armoise et ambrosie

D'après Gadermaier G et al in EAACI Molecular Allergy User's Guide PAI 2016 ; 27 (suppl 23) : 1-250

Armoise (<i>Artemisia vulgaris</i>)		
Molécule	Nom biochimique	Prévalence sensibilisation
Art v 1	Défensine	95%
Art v 3	LTP	22-70%
Art v 4	Profiline	35%
Art v 5	Polcalcine	10-28%
Art v 6	Pectate lyase	26%

Ambrosia (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)		
Molécule	Nom biochimique	Prévalence sensibilisation
Amb a 1	Pectate lyase	> 95%
Amb a 4	Défensine	20-40%
Amb a 6	LTP	20%
Amb a 8	Profiline	35-50%
Amb a 9	Polcalcine	10-15%
Amb a 10	Polcalcine	10-15%
Amb a 11	Cystéine protéase	66%



Réactivités
croisées

Observation N°6

M Deschamphelire



- Gabriel 15 mois, atcd -
- Diversification alimentaire « normale », tolère gâteaux, biscuits , lait, soupes, panades...
- 2 épisodes urticaire péri labial après œuf entier cuit, n'en mange plus car « n'aime pas »
- Repas de famille; mousse au chocolat ; urticaire, vomissement, toux, apathie puis évolution ok

Bilan ?

- TAC; + BO 7 mm JO 3 mm
- TAC Natifs BO cuit 5x3 mm JO cuit 0 BO cru 15 mm JO cru 3x5 mm
- IgE (kU/l) BO 7 kU/l JO 0,16 kU/l fx5 +3,4 kU/l

Que pensez-vous ? Quels dosages complémentaires demander ?

- Gal d 1 (ovomucoïde) 0,98 kU/l
- Gal d 2 (ovalbumine) 4 kU/l
- Gal d 3 (Conalbumine) 1,5 kU/l
- Gal d 4 (Lysosyme) <0,1

Quels diagnostic, prise en charge et régime d'éviction conseillez vous?

- **Ovalbumine Gal d 2 4 kU/l →Allergie vraie à l'œuf cru, éviction, éducation et trousse de secours avec adrénaline**
- **Ovomucoïde Gal d1 0,98→Allergie modérée à l'œuf cuit prudence mais le refuse**
- **TPO 1/2 œuf cuit; érythème cutané sans modification des paramètres**
- **Tolère gâteaux biscuits....on poursuit?!!!!**
- **Bilan à réévaluer avec suivi Immuno CAP et TAC!!**

Œuf, allergie et allergènes

- Allergie fréquente (1,3-1,7%)(Rancé Rev fr allergol 2010) surtout chez l'enfant
- Taux de guérison important (37% 10 ans 68% 16 ans) (Savage JACI 2007), importance d'outils de suivi dont recombinants!!
- Tableaux cliniques, pronostic et évolution varient selon profil sensibilisation;
 - Ovomucoïde (Gal d1) < 1,2kU/l risque faible de réaction à l'œuf cuit (Ando JACI 2008) et > 11 kU/l risque élevé réaction œuf cuit et cru (Ando JACI 2008; Benhamou Allergy 2010)
 - Plus haut taux ovomucoïde chez enfants augmenterait le R de persistance allergie œuf (Benhamou, Allergy 2010; Urisu Int Arch Allergy Immunol 1999)
 - Décroissance taux ovalbumine (Gal d 2) et ovomucoïde = indice acquisition tolérance (Rancé Dutau rev fr allergol 2010)

Œuf et Recombinants, Take home message



Blanc d'œuf (f1)

Jaune d'œuf
(f 75)

nGal d 1 (f 233) + nGal d 2 (f 232)+ nGal d 3 (f 323)+ nGal d 4
(k208)

Investigations
supplémentaires viande
de poulet f83 (suggère un
syndrome œuf-oiseau cf
nGal d 5 alpha livétine
ISAC)

- Gal d 1, ovomucoïde
- Stable à la chaleur, hautement allergique
- Risque de réaction à l'œuf cuit/cru
- Taux élevés peuvent signer allergie persistante

- Gal d 2, ovalbumine
- Sensible à la chaleur
- Protéine la plus abondante du blanc oeuf
- Risque de réaction à l'œuf cru ou peu cuit
- Rôle dans certains vaccins? discuté

- Gal d 3, Conalbumine
- Sensible à la chaleur
- Risque de réaction à l'œuf peu cuit ou cru

- Gal d 4, lysozyme
- R modérée à la chaleur
- Risque de réaction à l'œuf peu cuit ou cru
- Conservateur et additif (E1105)
- Industrie alimentaire et pharmaceutique

Œuf et Recombinants, Take home message



Les IgE spécifiques Gal d1 aident à évaluer les réactions cliniques

Blanc d'œuf positif + Gal d1 négatif

Risque de réaction clinique à l'œuf cru et peu cuit
Indique une tolérance à l'œuf très cuit

Blanc d'œuf positif + Gal d1 positif

Risque élevé de réaction clinique à l'œuf sous
toute ses formes

Faible probabilité
Haute probabilité

Les IgE spécifiques Gal d1 sont un indicateur d'une allergie

Blanc d'œuf positif + taux élevés de Gal d1

Blanc d'œuf positif + Gal
d1 négatif

Faible probabilité de persistance

Haute probabilité de persistance

Le suivi au cours du temps des taux d'IgE contre Gal d1 permettrait de détecter le développement d'une tolérance.

Post-test

- Des IgE spécifiques très positives à ovalbumine (Gal d 2) sont signe de forte probabilité d'allergie à l'œuf sous toutes ses formes
- Une sensibilisation à rPhl p 12 peut donner des signes d'allergie alimentaire
- Cor a 8 est le marqueur de sévérité le plus important dans l'allergie à la noisette
- L'absence d'IgE spécifiques à Api m 1 permet d'écarter une allergie au venin d'abeille
- En cas d'allergie alimentaire au blé induite par l'effort l'allergène responsable est l'oméga 5 gliadine
- En cas d'allergie à la crevette, il existe d'autres allergènes que la tropomyosine mais la recherche de telles sensibilisations n'est pas possible actuellement

Pré-test Post-test : réponses

- Des IgE spécifiques très positives à ovalbumine (Gal d 2) sont signe de forte probabilité d'allergie à l'œuf sous toutes ses formes : **Réponse : Non**
- Une sensibilisation à rPhl p 12 peut donner des signes d'allergie alimentaire **Réponse : Oui**
- Cor a 8 est le marqueur de sévérité le plus important dans l'allergie à la noisette **Réponse : Non**
- L'absence d'IgE sp à Api m 1 permet d'écarter une allergie au venin d'abeille : **Réponse : Non**
- En cas d'allergie alimentaire au blé induite par l'effort l'allergène responsable est l'oméga 5 gliadine ; **Réponse : Non**
- En cas d'allergie à la crevette, il existe d'autres allergènes que la tropomyosine mais la recherche de telles sensibilisations n'est pas possible actuellement : **Réponse : Non**

ALLERGENES MOLECULAIRES PRESCRIPTIONS UTILES CFA 2017

Dr Deschamphelire Maud
Service de pneumo-allergologie
CHR Citadelle de Liège
Belgique

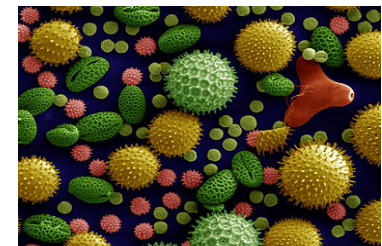
Conflits d'intérêts Dr Deschampheleire

- Sponsoring pour aide à la Participation à des congrès d'Allergologie et de Pneumologie ;
 - Stallergènes
 - Hal Allergy
 - ALK
 - Thermofisher
- Participation à des études cliniques (notamment sur les traitements de désensibilisation);
 - Stallergènes
 - Hal Allergy

Abaque 1 md (pollens)

	Adrien, 17 ans rhinite sévère printemps été	Benoît, rhinite sévère printemps été
TAC	Bouleau 4 mm Graminées 3 mm	Bouleau 3 mm Graminées 4 mm
Biologie (kU/l)	Bouleau (t3) 16 Graminées (gx3) 6	Bouleau (t3) 8 Graminées (gx3) 12
Traitement?	Antihistaminiques/Mométasone Désensibilisation? bouleau? graminées?	Antihistaminiques / Mométasone Désensibilisation bouleau? graminées?

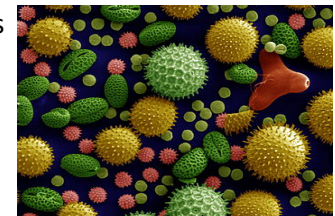
- *Adrien et Benoît présentent une rhinite allergique bouleau et graminées je les désensibilise 50% bouleau 50% graminées*
- *Je suis ~~en~~ accord car..*
- *Je ne suis pas ~~en~~ accord car..*
- *Je ne sais pas et je demande plus d'informations ?!*



	Adrien, 17 ans rhinite sévère printemps été	Benoît, 17 ans rhinite sévère printemps été
Dosage recombinants ImmunoCAP (kU/l)	rBetv 1 12,7 rBetv 2 (profiline) <0.1 rBetv 4 (polcalcine) 4,3	rBetv 1 <0.1 rBetv 2 7,3 rBetv 4 <0.1
	rPhl p 1 <0.1 rPhl p 5 <0.1 rPhl p 12 (profiline) <0.1 rPhl p 7 (polcalcine) 4,1	rPhl p 1 7.3 rPhl p 5 <0.1 rPhl p 12 6,2 rPhl p 7 <0.1
Conclusion	Allergie vraie bouleau	Allergie vraie graminées
	Sensibilisation graminées via polcalcine	Sensibilisation bouleau via profiline

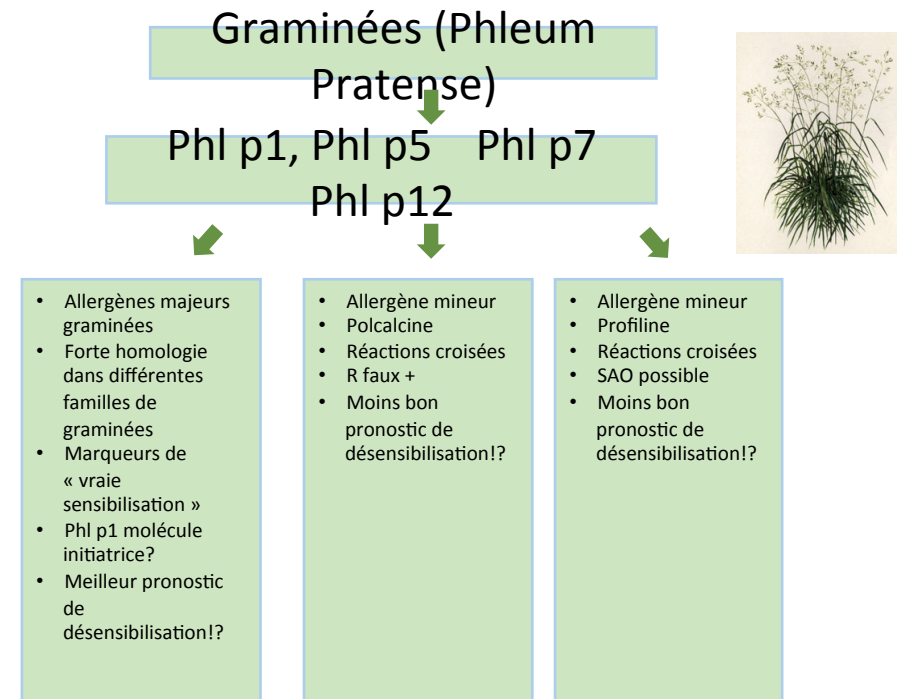
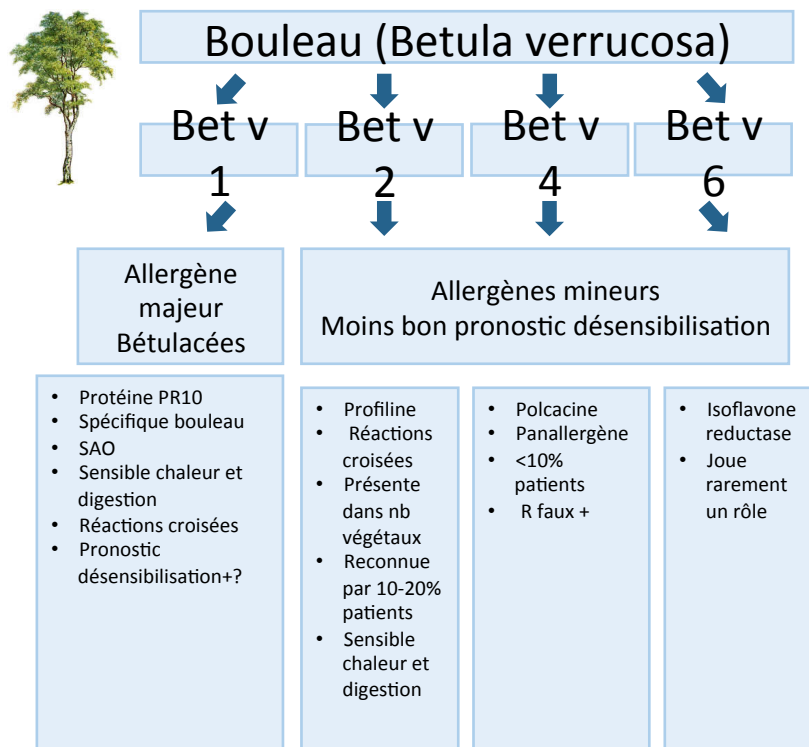
Adrien et Benoît présentent une rhinite allergique bouleau et graminées je les désensibilise 50% bouleau 50% graminées

- Je suis d'accord car..
- Je ne suis pas d'accord car..
- Je ne sais pas



Bouleaux et graminées

Allergènes Majeurs/ Mineurs et désensibilisation?



Nb; Phl p 2-3-4-6-11 autres allergènes réactivité croisée variable
Impact clinique moins bien connu

Abaque 2 md (pollens/profiline)

- Laetitia, 28 ans, atcd rhinite et asthme exacerbés en saison (printemps>été) depuis l'âge de 10 ans, évolution + sous cétirizine salbutamol
- Consulte à la demande médecin traitant « allergie alimentaire à tout »
- SAO sévère avec pommes, poires, pêche, cerise, noisette, carotte crue
- Épisode surajouté urticaire, oppression respiratoire et vomissement après repas arrosé au restaurant où pâtes artisanales avec tomates crues, aubergines et poivrons, évitait déjà ces derniers car « les digérait mal »
- ImmunoCAP + noisette carotte pomme pêche tomate arachide
- TAC; + 4mm DP/DF, 2mm frêne, 7 mm bouleau, 4 mm graminées
- TAC + céleri soja arachide noisette paprika pomme poire tomate poivron

Qu'en pensez vous?

Allergie alimentaire multiple vous lui interdisez la consommation de tous les végétaux testés dont rosacées et fruits secs sous toutes leurs formes.

- D'accord
- Pas d'accord
- Je ne sais pas et je demande un bilan complémentaire, si oui lequel ?



- Laetitia, 28 ans, atcd Rhinite et asthme exacerbés en saison (printemps>été) depuis l'âge de 10 ans, évolution + sous cétirizine salbutamol
- Consulte à la demande médecin traitant « allergie alimentaire à tout »
- SAO sévère avec pommes, poires, pêche, cerise, noisette, carotte crue
- Épisode surajouté urticaire, oppression respiratoire et vomissement après repas arrosé au restaurant où pâtes artisanales avec tomates crues et poivrons, évitait déjà ces derniers car «les digérait mal»
- ImmunoCAP + noisette carotte pomme pêche tomate arachide
- TAC; + 4mm DP/DF, 2mm frêne, 7 mm bouleau, 4 mm graminées
- TAC + céleri soja arachide noisette paprika pomme poire tomate poivron

Bilan complémentaire ; Dosage recombinants (kU/l)

- rBet v 1 (PR10) 100 rBet v 2 (profiline) 5,6 rBet v 4 (polcalcine) 1,2
- rPhl p1 2,24 rPhl p 12 4,9
- rAra h2 rAra h 3 –
- rCor a 8/9/14 –

Qu'en pensez vous?

Allergie alimentaire multiple vous lui interdisez consommation de tous les végétaux testés dont rosacées et fruits secs sous toutes leurs formes.

- D'accord

- Pas d'accord

Syndrome d'allergie orale via la sensibilisation à la PR10, rôle hautement probable surajouté des profilines (+ alcool?). Régime et conseils adaptés aux symptômes,

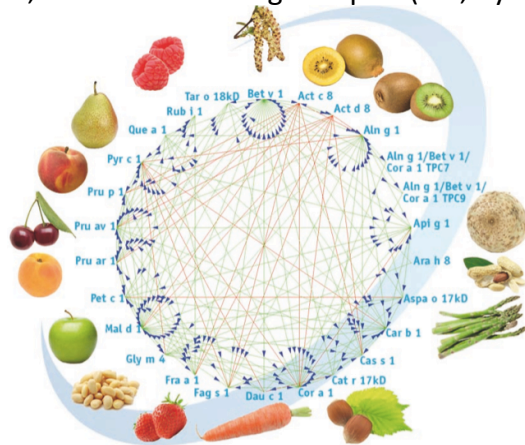
- Je ne sais pas



Take home message

Protéines Bet v1 like

- Allergènes majeurs
- Appartiennent aux protéines de défense dites les protéines PR10
- Présentes dans de nombreux pollens ou aliments d'origine végétale
- Identités de séquence en acides aminées avec Betv1 varient avec tableaux cliniques variables
- Détruites au niveau gastrique et thermo-sensibles
- Symptômes souvent modérés et localisés (SAO) mais ! Gly m 4, ou modifications gastriques (IPP, By-Pass,..)



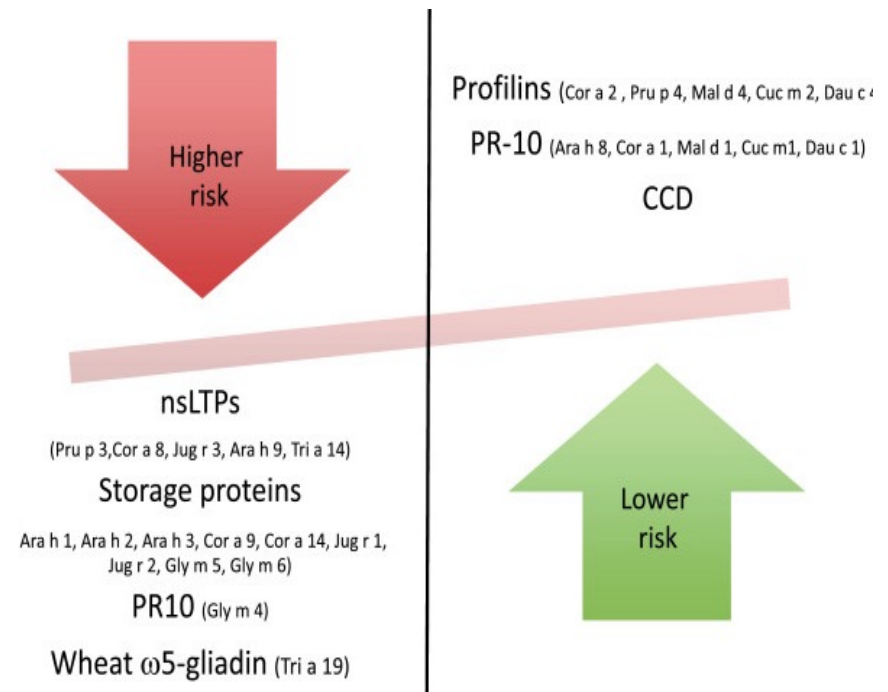
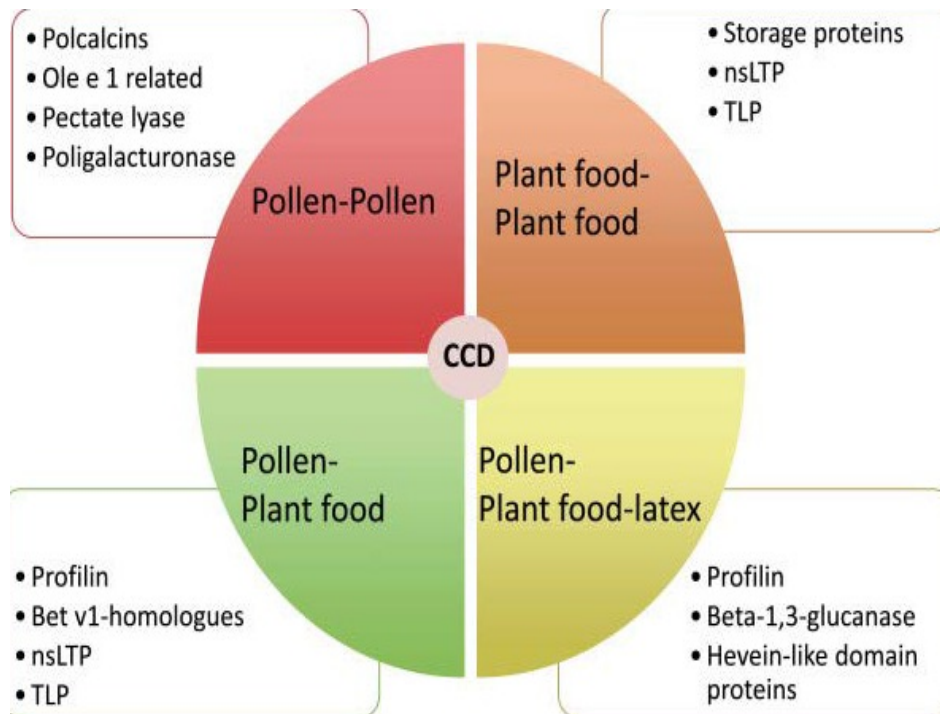
Profilines

- Allergènes mineurs
- Famille de protéines hautement conservées du cytosquelette
- Présentes dans de nombreux végétaux
- Réactivité croisée varie selon épitopes communs
- Peuvent positiver TAC et Immuno CAP (« faux + »!?)
- Elles résistent en milieu salivaire mais sont détruites en milieu stomacal. Par contre elles résistent partiellement à la cuisson.
- Rôle ++ allergie alimentaire pour fruits et légumes sans PR10 (aubergine, banane, melon, litchi)
- Souvent SAO, rarement symptômes systémiques (cofacteurs?)



rPhl p 12
rBet v 2
nOle e 2
rMer a 1
rHev b 8
rMal d 4
rPru p 4
nAct d 9
nAna c 1
nAra h 5

Allergies croisées et profils de risque? Rappel



Luengo, "Component resolved diagnosis: when should it be used?"
Clinical and Translational Allergy 2014,4:28

Table 6 Available allergens for component-resolved diagnosis in food allergy possibly related to cross-reactions to inhalant allergens

Food	Allergens	Symptoms	Allergens available for CRD
PEACH	Pru p 1 (PR-10)	Oral	rPru p 1, rBet v 1
	Pru p 4 (Profilin)	Generally oral	rPru p 4, rBet v 2
	Pru p 3 (nsLTP)	Oral and/or systemic	rPru p 3
MELON	Cuc m 1 (Cucumisin)	Oral and/or systemic	N/A
	Cuc m 2 (Profilin)	Oral	N/A, rBet v 2 (as a substitute)
	Cuc m 3 (PR-1)	Oral and/or systemic	N/A
PEANUT	Ara h 1 (Vicilin)	Systemic	rAra h 1
	Ara h 2 (2S Albumin)	Systemic	rAra h 2
	Ara h 3 (Legumin)	Systemic	rAra h 3
	Ara h 5 (Profilin)	Generally oral	N/A (rBet v 2 as a substitute)
	Ara h 8 (PR-10)	Oral	rAra h 8, rBet v 1
	Ara h 9 (nsLTP)	Oral and/or systemic	rAra h 9, rPru p 3
	Ara h 10 (Oleolin)	Systemic	N/A
HAZELNUT	Cor a 1 (PR-10)	Oral and/or systemic	rCor a 1, rBet v 1
	Cor a 8 (nsLTP)	Systemic	rCor a 8
	Cor a 9 (Legumin)	Systemic	
	Cor a 14 (2S Albumin)	Systemic	
	Act d 1 (Cysteine Protease)	Systemic	nAct d 1
KIWIFRUIT	Act d 2 (Thaumatococcal protein)	Oral and/or systemic	nAct d 2
	Act d 5 (Kiwifelin)	Oral and/or systemic	nAct d 5
	Act d 8 (PR10)	Oral and/or systemic (rather mild reactions)	Act d 8, rBet v 1
		systemic (rather mild reactions)	
CELERY	Api g 1 (PR-10)	Oral and/or systemic (rather mild reactions)	rApi g 1.01, rBet v 1
SOY	Gly m 4 (PR-10)	Oral or systemic (sometimes severe)	rGly m 4, rBet v 1
SHRIMP	Pen a 1 (Tropomyosin)	Systemic	rPen a 1, nPen m 1, rDer p 10

CRD, Component-resolved diagnosis; LTP, nonspecific lipid transfer protein.

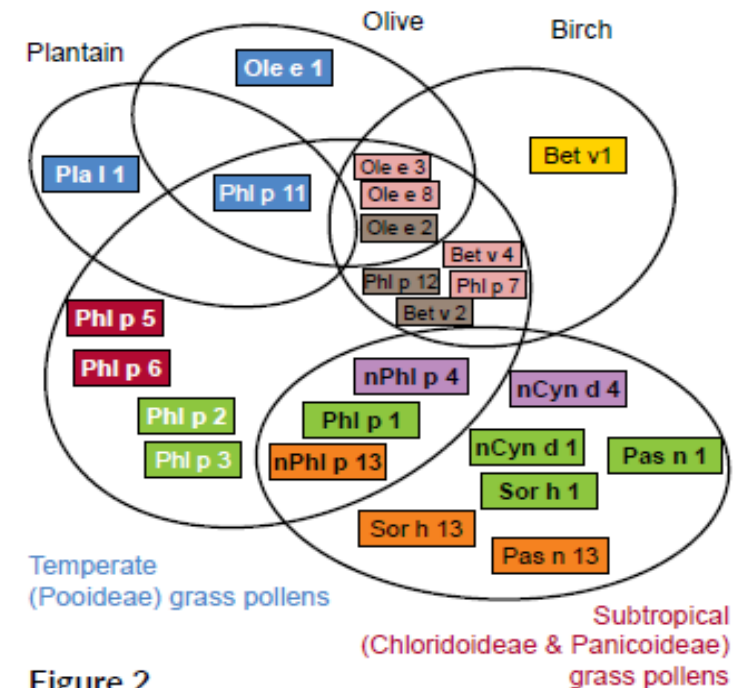


Figure 2

EAACI Molecular Allergology User's guide 2016

Left panel: A Venn diagram showing allergens of different sources that are similar to temperate and/or subtropical grass pollen allergens. Major allergens are in bold. Allergens of the same biochemical family are shown in boxes of the same color. Panallergens including profilins (brown boxes e.g. Phl p12) and polcalins (pink boxes e.g. Phl p 7) are in small font. Right panel: Relationship between the major group 1 allergen

Werfel-"EAACI position paper food allergy cross reaction"-Allergy 2015

Cas clinique 1 MD (protéines de stockage)



- Sofia 15 ans , atcd eczéma et « bronchite asthmatiforme » petite enfance
- Rhinite printanière connue ; PT connu + Bouleau
- SAO pommes poires fruits secs qu'elle évite ++ «les déteste»!
- Stage sportif; urticaire aigue angio-œdème labial avec gêne pharyngée et wheezing après barre céréales chocolatée
- Urgences; salbutamol anti-histaminiques corticoïdes IV

Bilan Biologique ; IgE (kU/l) fx 5 2,7; Noisette 3,9; Bouleau 5,3

- PT; + Bouleau Noix Noisette crue et Nutella°!!!

Complément biologique? Quels recombinants?

- Bet v1 4,2; Cor a 1 2,2; Cor a 8 -; Cor a 9 1,3; Cor a 14 2,0

Que pensez vous? Quel diagnostic ? Quels conseils?

- Allergie bouleau avec SAO étendu connu via Bet v1(PR10)
- Allergie alimentaire vraie surajoutée noisette via protéines de stockage Cor a 9 et Cor a 14
- Rp/éviction stricte noisette, trousse de secours avec adrénaline
- Autres fruits secs??!! Prudence autres fruits secs et arachide

Protéines de stockage

- Abondantes dans FAC, graines, et certains végétaux
- Réserve acides aminés pour croissance plantes
- Stables, R chaleur et digestion
- Fréquemment responsables de réactions sévères
- Profils clinique et biologique de réactivité croisée varient, + si botaniquement proches (noix cajou/pistache, noix/noix Pécan)



Arachide	Ara h 1 Ara h 2 Ara h 3 Ara h 6 (ISAC)	7S globuline 2S albumine 11S globuline 2S albumine
Noisette	Cor a 9 Cor a 14	11S globuline 2S albumine
Noix	Jug r 1	7S globuline
Noix du Brésil	Ber e 1	2S albumine
Noix de cajou	Ana o 3	11S globuline
Soja	Gly m 5 Gly m 6	7S globuline 11S globuline

Allergènes Fruits à Coque et Noisettes?



- Allergies FAC (dont noisette) sont fréquentes; prévalence 0,1 à 1,8% (Review Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines ,EAACI 2014), avec % important des réactions sévères (20% RAV 2011?)
- Rôle de nombreuses familles d'allergènes
- Tableaux cliniques variables et profils de sensibilisation complexe (!! LTP et Protéines de stockage!!)
- Noisette fréquemment responsable de SAO via Cor a 1 mais aussi de réactions sévères notamment via Cor a 8/9/14 qui ne sont pas détruits à la torréfaction
- Allergie à plusieurs fruits à coque fréquente (37% des cas?) mais allergies croisées pas systématiques (Juchet Rev fr allergol 2013), complexe!!

Tree nuts allergens. Overview of the different proteins per protein families for the tree nut allergens

Source	Storage proteins			Pathogenesis-related proteins		Oleo-sin	Profi-lin	??
	11S globulin	7S globulin	2S albumin	PR10 Bet v 1-like	PR-14 nsLTP			
Hazelnut <i>Corylus avellana</i>	Cor a 9	Cor a 11	Cor a 14	Cor a 1	Cor a 8	Cor a 12 Cor a 13	Cor a 2	
Almond <i>Prunus dulcis</i>	Pru du 6				Pru du 3		Pru du 4	
Cashew <i>Anacardium occidentale</i>	Ana o 2	Ana o 1	Ana o 3					
Pistachio <i>Pistacia vera</i>	Pis v 2 Pis v 5?	Pis v 3	Pis v 1					
Walnut <i>Juglans regia</i>	Jug r 4	Jug r 2	Jug r 1		Jug r 3		Jug r 5?	
Pecan <i>Carya illinoensis</i>	Car i 2		Car i 1					
Brazil nut <i>Bertholletia excelsa</i>	Ber e 2		Ber e 1					
Pine nut <i>Pinus pinea</i>		Pin pi 1	Pin pi 6 kD?					Pin pi 17 kD
Coconut <i>Cocos nucifera</i>	Coc n 4	Coc n 2					Coc n 5	

Noisette et recombinaants Take home message

Noisette (*Corylus avellana*)



Cor a 1 (f 428)

Cor a 8 (f 425)

Cor a 9 (f 440)

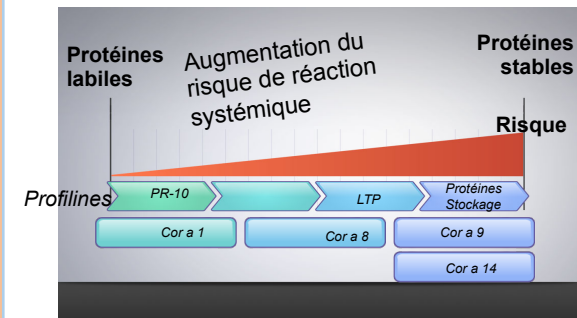
Cor a 14 (f 439)

- Protéine PR 10
- Allergène majeur
- Sensible chaleur et digestion
- SAO variable
- Noisettes grillées tolérées

- LTP
- Stable à la chaleur et digestion
- Réactions locales et systémiques variables
- Facteur de sévérité

- Protéine de stockage (Globuline 11S)
- Stable à la chaleur et digestion
- Réactions systémiques
- Facteur de sévérité

- Protéine de stockage (Albumine 2S)
- Stable à la chaleur et digestion
- Réactions systémiques
- Facteur de sévérité



Cas clinique 2 md (oeufs)



- Gabriel 15 mois, atcd -
- Diversification alimentaire « normale », tolère gâteaux, biscuits , lait, soupes, panades...
- 2 épisodes urticaire péri labial après œuf entier cuit, n'en mange plus car « n'aime pas »
- Repas de famille; mousse au chocolat ; urticaire, vomissement, toux, apathie puis évolution ok

Bilan ?

- TAC; + BO 7 mm JO 3 mm
- TAC Natifs BO cuit 5x3 mm JO cuit 0 BO cru 15 mm JO cru 3x5 mm
- IgE (kU/l) BO 7 kU/l JO 0,16 kU/l fx5 +3,4 kU/l

Que pensez-vous ? Quels dosages complémentaires demander ?

- Gal d 1 (ovomucoïde) 0,98 kU/l
- Gal d 2 (ovalbumine) 4 kU/l
- Gal d 3 (Conalbumine) 1,5 kU/l
- Gal d 4 (Lysosyme) <0,1

Quels diagnostic, prise en charge et régime d'éviction conseillez vous?

- **Ovalbumine Gal d 2 4 kU/l →Allergie vraie à l'œuf cru, éviction, éducation et trousse de secours avec adrénaline**
- **Ovomucoïde Gal d1 0,98→Allergie modérée à l'œuf cuit prudence mais le refuse**
- **TPO 1/2 œuf cuit; érythème cutané sans modification des paramètres**
- **Tolère gâteaux biscuits....on poursuit?!!!!**
- **Bilan à réévaluer avec suivi Immuno CAP et TAC!!**

Œuf, allergie et allergènes

- Allergie fréquente (1,3-1,7%)(Rancé Rev fr allergol 2010) surtout chez l'enfant
- Taux de guérison important (37% 10 ans 68% 16 ans) (Savage JACI 2007), importance d'outils de suivi dont recombinants!!
- Tableaux cliniques, pronostic et évolution varient selon profil sensibilisation;
 - Ovomucoïde (Gal d1) < 1,2kU/l risque faible de réaction à l'œuf cuit (Ando JACI 2008) et > 11 kU/l risque élevé réaction œuf cuit et cru (Ando JACI 2008; Benhamou Allergy 2010)
 - Plus haut taux ovomucoïde chez enfants augmenterait le R de persistance allergie œuf (Benhamou, Allergy 2010; Urisu Int Arch Allergy Immunol 1999)
 - Décroissance taux ovalbumine (Gal d 2) et ovomucoïde = indice acquisition tolérance (Rancé Dutau rev fr allergol 2010)

Œuf et Recombinants, Take home message



Blanc d'œuf (f1)

Jaune d'œuf
(f 75)

nGal d 1 (f 233) + nGal d 2 (f 232)+ nGal d 3 (f 323)+ nGal d 4
(k208)

Investigations
supplémentaires viande
de poulet f83 (suggère un
syndrome œuf-oiseau cf
nGal d 5 alpha livétine
ISAC)

- Gal d 1, ovomucoïde
- Stable à la chaleur, hautement allergique
- Risque de réaction à l'œuf cuit/cru

- Gal d 2, ovalbumine
- Sensible à la chaleur
- Protéine la plus abondante du blanc oeuf
- Risque de réaction à l'œuf

- Gal d 3, Conalbumine
- Sensible à la chaleur
- Risque de réaction à l'œuf peu cuit ou cru

- Gal d 4, lysozyme
- R modérée à la chaleur
- Risque de réaction à l'œuf peu cuit ou cru
- Conservateur et

Œuf et Recombinants, Take home message



Les IgE spécifiques Gal d1 aident à évaluer les réactions cliniques

Blanc d'œuf positif + Gal
d1 négatif

Risque de réaction clinique à l'œuf cru et peu cuit
Indique une tolérance à l'œuf très cuit

Blanc d'œuf positif + Gal d1 positif

Risque élevé de réaction clinique à l'œuf sous
toute ses formes

Faible probabilité

Haute probabilité

Les IgE spécifiques Gal d1 sont un indicateur d'une allergie

Blanc d'œuf positif + taux élevés de Gal d1

Blanc d'œuf positif + Gal
d1 négatif

Faible probabilité de persistance

Haute probabilité

de persistance

Le suivi au cours du temps des taux d'IgE contre Gal d1 permettrait de détecter le développement d'une tolérance.

Cas clinique 3 MD (blé)



- Homme 50 ans, pas d'atcd allergique, obésité avec intolérance glucidique
- Episodes anaphylactoides (prurit palmaire urticaire douleurs abdominales faiblesse hypotension) à plusieurs reprises lors voyages et sorties, dans l'heure après le repas;
 - Sorties avec des amis où apéro varié puis repas moules frites mayonnaise
 - Restaurant avec spaghetti bolognaise, malaise l'après midi lors d'une marche
 - Aéroport après pain saucisse « schnitzels »
- Premier bilan allergique biologique IgE Rast pneumallergènes -, fx5 -, lait- porc- moule - mais gluten 0,43 kU/l? Allergie au gluten?
- Consultation TAC;
 - - pneumallergènes
 - - trophallergènes stallergènes (BO JO crevette moule soja céleri arachide noix céleri)....!!! Sauf .. isolat blé 4 mm, blé stallergènes + 5 mm et blé natif 15 mm

Quels dosages complémentaires?

IgE spécifiques (kU/l); froment (f14) 0,15/ rPru p 3 (f 420) - / gliadine (f98) 1,7 /oméga 5 gliadine rTri a 19 (f416) 4,25!!!

Quels diagnostic, conseils et prise en charge?

- Anaphylaxie induite par effort liée sensibilisation oméga 5 gliadine
- Allergie surajoutée isolat de blé?
- Education!! Rôle effort et facteurs aggravants (alcool...), éviction blé et dérivés 4 heures avant l'effort, adrénaline!

Composition des protéines du blé



Solubles (20%)

Insolubles (80%)

Métaboliques

Albumines
Globulines

Enzymes
LTP
Inh. Protéases
Inh. A amylases
Oléosines
Etc.

PM (kDa)

5-80

Réserves

Prolamines
(gluten)

Monomériques **Polymériques**

50%
Gliadines
A, β , γ , ω

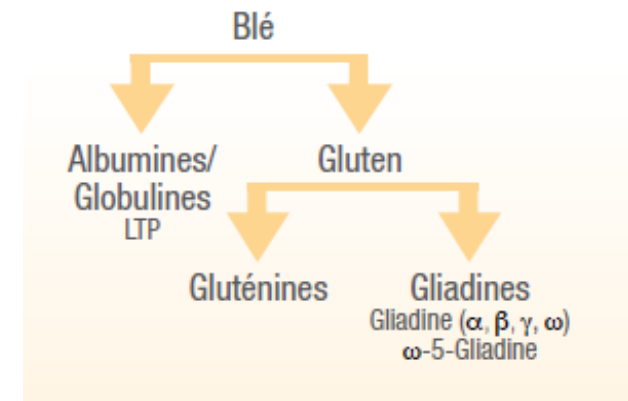
>100

50%
Gluténines
HMW-GS
LMW-GS

>1000

Structures

Protéines de
membranes,
parois, etc.



Blé, allergie et allergènes...

- **Allergie au blé est fréquente** 0,1 à 0,3% TPO+? (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guideline 2014), prévalence de 0,2 à 4% selon régions (3^e allergène en Allemagne?)(Longo, Lancet 2013)
- Enfant>adulte (AAIE) mais guérison fréquente chez l'enfant (70-80% à 14 ans)
- Diagnostic difficile, faux + fréquent extrait blé si allergie pollinique associée (rôle CCD et profilines), R faux – CAP Blé
- **Anaphylaxie induite par l'effort liée au blé (AAIE); rare**
 - par l'intermédiaire de l'oméga-5 gliadine (rôle potentiel autres gliadines), symptômes survenant lors effort réalisé 30 min à 4 h après ingestion protéines de blé. Peut donner des anaphylaxies sévères, rôle des facteurs aggravants (alcool, ains,..) seuil de déclenchement variable
 - Traitement; éviction du blé 4h avant l'effort, trousse de secours avec adrénaline, éducation!!!
- **Isolat de blé** (hydrolyses chimique gluten avec apparition nouveaux antigènes du gluten) ; fréquemment utilisé en industrie alimentaire (viandes reconstituées, sandwichs industriels,...), possibilité allergie isolée avec tolérance blé « classique » et /ou allergies associées
- **Diagnostic?**
 - TAC ; blé (natifs et stallergènes), isolat de blé
 - Immuno CAP et recombinants disponibles?
 - Blé f4
 - Gluten f79
 - Gliadine f98
 - rTri a 14 (f433) LTP
 - rTri a 19 (f416) oméga 5 gliadine
 - rTri aA Ti (ISAC) = Alpha-amylase inhibiteur / Trypsine inhibiteur = Tri a 30
- Rôle Sensibilisation aux gliadines dont oméga 5 gliadine facteur de sévérité (idem LTP) et de persistance



Blé et recombinaants Take home message

