

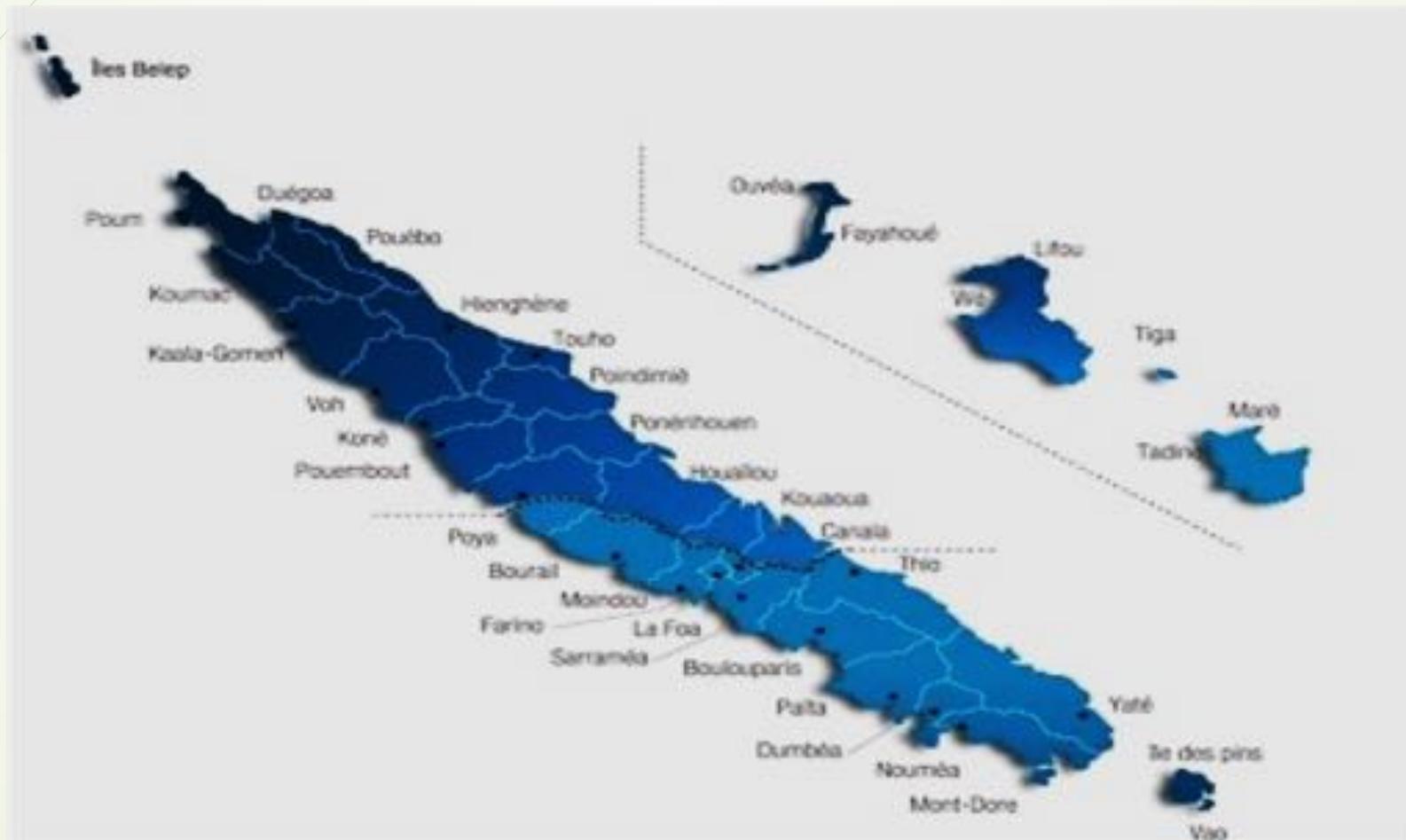


Allergènes moléculaires

La boîte à outils en zone tropicale

Docteur Sylvie DELAUNAY (Nouméa)
Docteur Jean-François FONTAINE (Reims)

La Nouvelle Calédonie



Recensement 2014

- 269 000 habitants, soit +23000 depuis 2009
 - Par accroissement naturel
 - Par de nouveaux arrivants : +8000 en 5 ans
- **3 habitants sur 4 sont nés sur l'archipel**
 - 16% sont nés en métropole ou dans un DOM
 - 4,8% sont nés à l'étranger
 - 4,2% sont de Wallis et Futuna ou de Polynésie
- Cote Est et les 5 îles: majoritairement mélanésiennes (90%)
- A Nouméa, 2 habitants sur 5 ne sont pas nés sur l'archipel et 9/10 de la zone urbaine

Forte prévalence de l'asthme dans les pays tropicaux

Etude ISAAC 1 (International Study on asthma and allergies in childhood)

- Prévalence cumulée de l'asthme chez les adolescents
 - 19,1 % chez les adolescents de l'île de la Réunion
 - 14,1 % en Guadeloupe
 - 12,5 % en Nouvelle Calédonie
 - 16,0 % en Polynésie française)
- Dans les cinq centres de France métropolitaine ayant participé en 1995 à la phase 1 de l'enquête ISAAC, la prévalence cumulée de l'asthme (crise d'asthme au cours de la vie) chez les adolescents (13 à 14 ans) variait de 10,1 % à Strasbourg, 10,7 % dans le département de la Marne à 14,2 % à Montpellier, 14,4 % à Marseille et 15,0 % à Bordeaux

Etude sur la santé des écoliers en relation avec la qualité de l'air de juillet à sept 2012

- Prévalence de l'asthme et de maladies allergiques chez les enfants de 10 ans vivant à Nouméa.
- Comparée à l'étude ISAAC (enfant de 13 à 14 ans, en 98) .
- Proportion d'enfants atteints
 - asthme au cours de la vie : 21,2% versus 12,4% en 1998
 - Rhume des foins : 21,7% versus 10%
 - Eczéma : 29,1% versus 12,4%
 - Touchant de façon moindre la population mélanésienne
 - Sensibilisation majoritairement aux acariens Dpter/Dfar et Blomia



Allergie aux acariens

En zone tropicale

Allergie aux acariens

Expérience locale :

► Tests cutanés

- très souvent positifs pour les 3 acariens
- rarement positifs pour *Blomia* isolément

► Dosage des IgE Spécifiques

- Allergènes sources : positifs et corrélés aux TCA
- Non usage des allergènes moléculaires

Table 1

Environments Where Mites and Cockroaches Play Dramatically Different Roles in Relation to Asthma

- I. **Dominant Dust Mite:** New Zealand, Australia, Europe (West and Central) England, Scotland have temperate climates with damp houses in a climate where because of the climate cockroaches do not flourish outside and most families live in separate homes.
- II. **Dominant Cockroach Allergens:** United States inner city apartments in the North e.g. Chicago or New York, where buildings are heated and very dry so that cockroaches can thrive but mites do not. Many areas of South Asia
- III. **Both Cockroach and Mite Allergens:** United States inner city apartments or houses e.g. New Orleans or Atlanta, but also many areas of South America where homes are both warm and damp so that both species thrive;
- IV. **either of these arthropods are relevant:** Northern areas of Europe e.g. Norbotten where the climate is extremely dry so that mites cannot survive the winter and the outside is too cold for cockroaches.

Table 2

The Best Recognized Mites Found in House Dust

Mite Species	Defined Allergens
House Dust Mites	
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	17
<i>Dermatophagoides farinae</i>	27
<i>Euroglyphus maynei</i>	5
<i>Blomia tropicalis</i>	13
Storage Mites	
<i>Acarus siro</i>	1
<i>Glycyphagus domesticus</i>	1
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	5
<i>Tyrophagus putrescentior</i>	5

Number of specific allergens from each species recognized in www.allergen.org

Allergie aux acariens

Blomia tropicalis est l'acarien dominant dans de nombreux pays à climat tropical ou subtropical

► Amérique latine

- Arruda et al Clin Exp Allergy 1991
- Puerta et al JACI 1991
- Fernandez-calda SE et al J Invest Allergol Clin Immunol 1993
- Sanchez-Borges et al Ann Allergy 2003
- Puccio et al Allergy 2004

► Asie

- Tsai et al (**Taiwan**) Int Arch Allergy Immunol 1998
- Chew et al (**Singapour**) Allergy 1999

► Afrique

- Sensibilisations au Cameroun, au Nigéria, au Gabon, ...

Parmi les patients souffrant de rhinite et/ou asthme, jusqu'à 90 % peuvent être sensibilisés aux allergènes de *Blomia tropicalis*

Etude sur la reconnaissance des allergènes moléculaires des acariens en Afrique équatoriale (Gabon)

- ▶ La sensibilisation aux allergènes des *Dermatophagoides* et à l'allergène majeur de *Blomia Tropicalis* Blo T5 (51,8% des enfants asthmatiques) est démontrée dans une population d'Afrique équatoriale
- ▶ les profils de sensibilisation semblent différents de ceux observés dans d'autres continents avec :
 - un faible taux de sensibilisation aux allergènes du groupe 1 (Derp1 et Derf1)
 - une prédominance de sensibilisations au groupe 2 (Derp2 et Derf2) des *Dermatophagoides*.

Etude de l'asthme de l'enfant au Gabon (Lambaréné)

G.Pauli et col. Rev Fr d'Allergologie 2016

- 42 % (n= 33) sont sensibilisés à *Blomia Tropicalis* (IgE sp pour Blo t 5) avec des taux élevés dans plus de 50% des cas.
- 51% (n=58) sont sensibilisés à DP ou DF (tests cutanés)
- **Cosensibilisations très fréquentes *Blomia* / Dermatophagoides**
 - ➔ cosensibilisations effectives ou allergies croisées ?
Pas d'étude environnementale disponible.
- **Cosensibilisations très fréquentes avec Der p 21 (9/14), à taux peu élevés, moins fréquente avec Der p 5**
 - ➔ Sensibilisation croisée ?

Blomia tropicalis : sensibilisation primaire ou croisée?

➤ taux d'IgE spécifiques Blo t 5 très supérieurs aux taux d'IgE sp des allergènes croisant

➔ Blomia tropicalis apparait comme responsable de la sensibilisation primaire

Patient n°	Blo t 5	Der f 1	Der f 2	Der p 1	Der p 2	Der p 23	Patient n°	Blo t 5	Der p 21	Der p 5
28	142,8		21,53		10,76		8	57,45	10,93	4,24
9	141,8		11,59		10,38		16	142,79	62	0,20
4	123,9		33,98		33,7		29	24,59	11,3	25,5
1	69,92		16		4,45		31	138	28,1	1,01
8	57,45		21,31		26,42		4	123,9		2,66
23	32,32		10,89		8,71		32	61,85	17,34	22,5
31	24,59	1,21	18,07	15,33		16,41	9	141,8	35,3	1,3
14	15,62		21,31		26,42		23	32,32	0,23	
11	2,94	1,28		21,73		3,21	11	2,94	0,22	
							Table 2	142,5	0,23	5,32

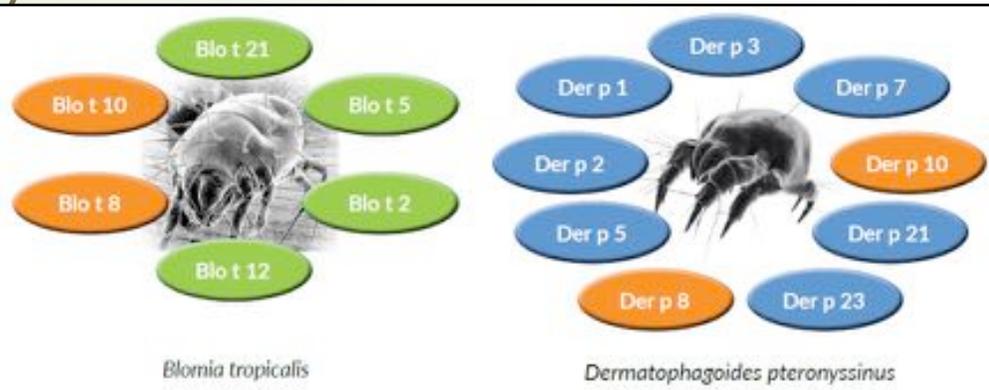
Allergènes moléculaires des acariens

► Nombreux allergènes identifiés

- Groupes 1, 2, 3, 4, 5 et 10 comprennent des molécules homologues des différentes espèces
- Pertinence clinique non démontrée pour certains allergènes (ex : Der f 13 à 22 et Der f 24 à 33)
- Intérêt de Blo t 12 avec des isoformes différentes en Colombie et à Singapour
- Prévalence de sensibilisation à Der p 21 et Blo t 21 élevée chez les enfants allergiques

Major and relevant minor mite-allergens for *D. pteronyssinus*, *D. farinae* and *B. tropicalis* species

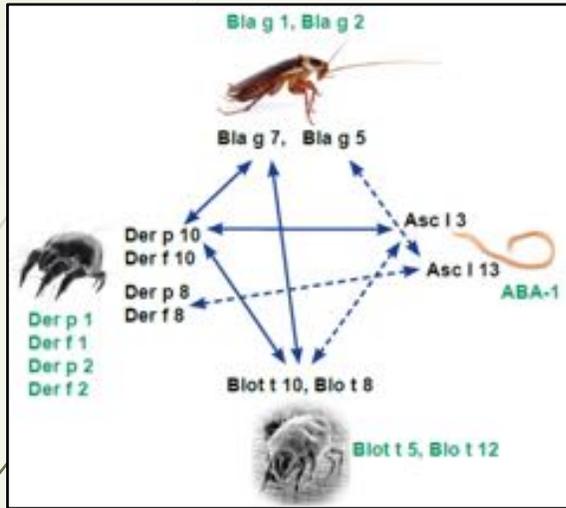
Allergenic molecule	Biochemical name	Prevalence among patients (%)	Molecular Weight (kDa)
Der p 1, Der f 1, Blo t 1	Cysteine protease	70 - 100	24-27
Der p 2, Der f 2, Blo t 2	NPC2 protein family (epidermal secretory proteins)	80 - 100	15-26
Der p 3, Der f 3, Blo t 3	Trypsin-like protein	16 - 100	29-31
Der p 4, Blo t 4	Alpha-amylase	25 - 46	60
Der p 5, Blo t 5		50 - 70	14
Der p 7, Der f 7	Lipid binding protein	50	26-31
Der p 8, Der f 8, Blo t 8	Glutathione S-transferase	40	27
Der p 10, Der f 10, Blo t 10	Tropomyosin	5-18, 50-95	36
Der p 11	Paramyosin	80	103
Blo t 12	Chitin binding protein	50	14
Der p 21, Blo t 21			13.2
Der p 23	Peritrophin-like protein	74	8



► Allergènes moléculaires des acariens cliniquement pertinents

- Spécifiques d'espèce : Der p 1, Der p 2, Der p 3, Der p 5, Der p 7, Der p 23, Blo t 2, Blo t 5, Blo t 12, Blo t 21 ...
- Supports de réactions croisées : Der p 8, Der p 10, Blo t 8, Blo t 10

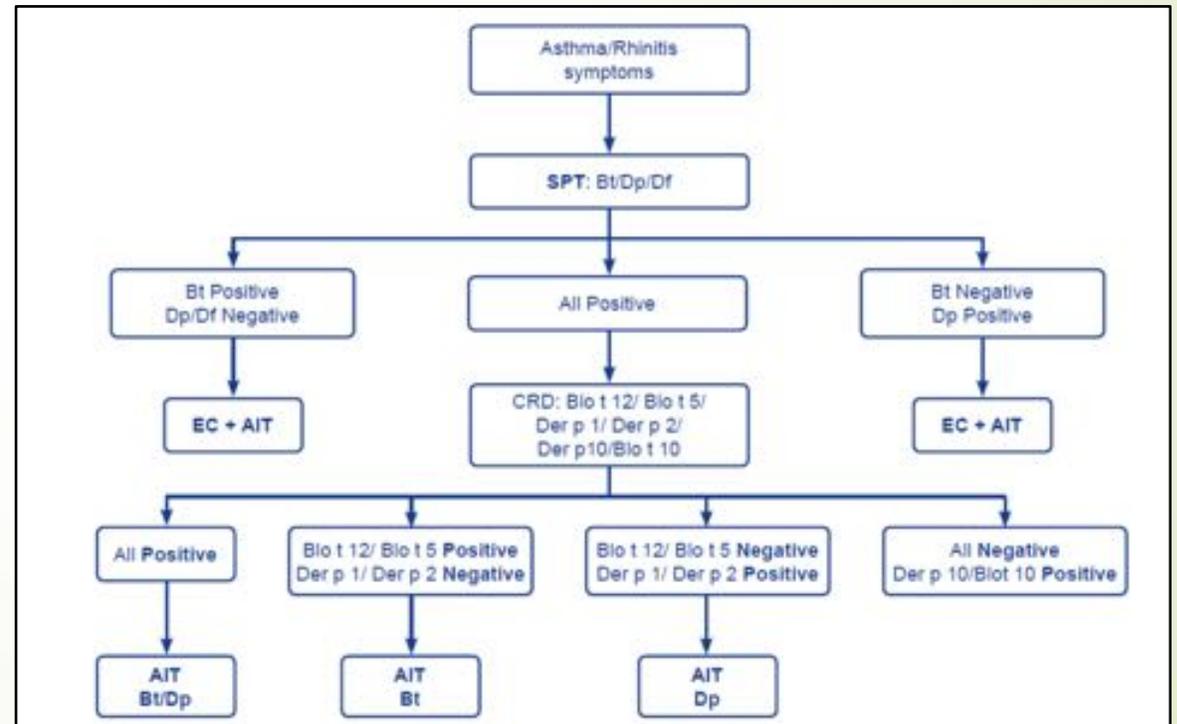
Allergènes moléculaires des acariens



- Réactions croisées importantes entre D Pter et D far, et beaucoup moins marquées avec Blomia tropicalis
- La tropomyosine est le principal support de réaction croisée entre acariens, blatte, ascaris et crustacés mais la Glutathion transférase peut aussi être impliquée

Algorithme décisionnel proposé pour les zones tempérées et tropicales

- Intérêt de Blo t 5 et Blo t 12 pour déterminer le sensibilisant primaire si les tests cutanés sont positifs à tous les acariens
- Peut aider au choix d'une ITA





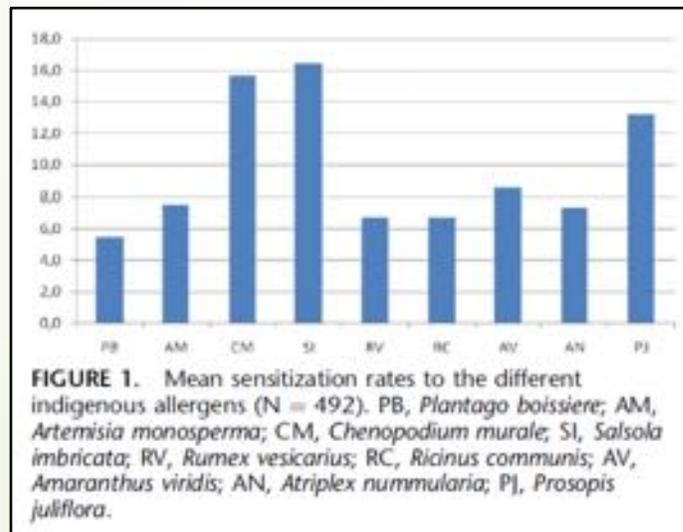
Allergies polliniques

En zone tropicale

Pollinoses spécifiques des zones tropicales

Nécessité de prendre en compte la flore locale : exemple des zones désertiques

- Désert de l'Arizona : 43% de sensibilisations à des chénopodes (Buckley D Allergy Asthma Proced 2017)
- Sud-Est de l'Espagne, Carthagène : les Amaranthacées représentent 94% des comptes polliniques (Elvira-Rendueles B. Sc Total Environ 2017)
- Arabie Saoudite et Emirats : sensibilisations fréquentes à des pollens de plantes locales Hasnain SM (Word Allergy Organism. 2012)



Sensitization to Indigenous Pollen and Molds and Other Outdoor and Indoor Allergens in Allergic Patients From Saudi Arabia, United Arab Emirates, and Sudan

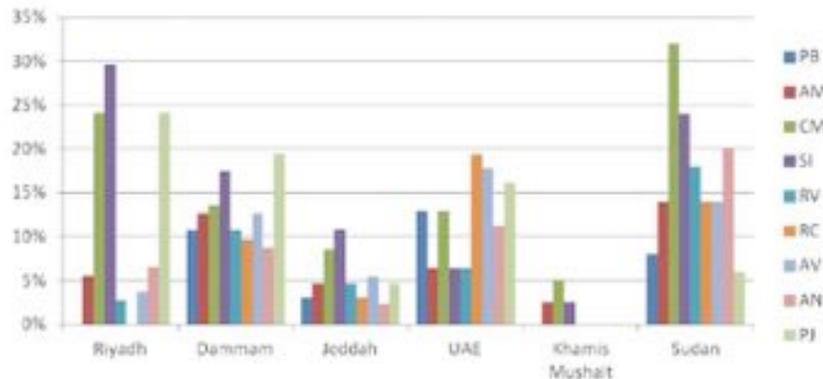
S.M. Hasnain, Ph.D.,¹ A.R. Al-Frayh, M.D.,² J.L. Subiza, M.D., Ph.D.,³ Enrique Fernández-Caldas, Ph.D.,³ M. Casanovas, M.D.,³ T. Geith, Ph.D.,⁴ M. O. Gad-El-Rab, M.D.,² E. Koshak, M.D.,⁵ H. Al-Mehdar, Ph.D.,⁶ S. Al-Sowaidi, M.D.,⁷ H. Al-Matar, M.D.,⁸ R. Khougeer, M.D.,⁹ K. Al-Abbad, M.D.,¹⁰ M. Al-Yamani, M.D.,¹⁰ E. Alaqi, M.D.,¹¹ O. A. Musa, M.D.,¹² and S. Al-Sedairy, Ph.D.¹

Pollinoses spécifiques des zones tropicales

Nécessité de prendre en compte la flore locale : exemple des zones désertiques

- Désert de l'Arizona : 43% de sensibilisations à des chénopodes (Buckley D Allergy Asthma Proced 2017)
- Sud-Est de l'Espagne, Carthagène : les Amaranthacées représentent 94% des comptes polliniques (Elvira-Rendueles B. Sc Total Environ 2017)
- Arabie Saoudite et Emirats : sensibilisations fréquentes à des pollens de plantes locales Hasnain SM (Word Allergy Organis. 2012)

FIGURE 2. Sensitization rates to different indigenous allergens in the different study sites. PB, *Plantago boissiere*; AM, *Artemisia monosperma*; CM, *Chenopodium murale*; SI, *Salsola imbricate*; RV, *Rumex vesicarius*; RC, *Ricinus communis*; AV, *Amaranthus viridis*; AN, *Atriplex nummularia*; PJ, *Prosopis juliflora*.



Sensitization to Indigenous Pollen and Molds and Other Outdoor and Indoor Allergens in Allergic Patients From Saudi Arabia, United Arab Emirates, and Sudan

S.M. Hasnain, Ph.D.,¹ A.R. Al-Frayh, M.D.,² J.L. Subiza, M.D., Ph.D.,³ Enrique Fernández-Caldas, Ph.D.,³ M. Casanovas, M.D.,³ T. Geith, Ph.D.,⁴ M. O. Gad-El-Rab, M.D.,² E. Koshak, M.D.,⁵ H. Al-Mehdar, Ph.D.,⁶ S. Al-Sowaidi, M.D.,⁷ H. Al-Matar, M.D.,⁸ R. Khouqeer, M.D.,⁹ K. Al-Abbad, M.D.,¹⁰ M. Al-Yamani, M.D.,¹⁰ E. Alaqi, M.D.,¹¹ O. A. Musa, M.D.,¹² and S. Al-Sedairy, Ph.D.¹

Pollinoses non spécifiques des zones tropicales

Sensibilisations aux espèces usuelles, considérées comme non spécifiques

- Sensibilisation prédominante aux graminées
 - Intérêt de *Cynodon dactylon* (Bermuda grass), graminée particulière à l'origine de sensibilisations en Afrique, Asie, Indonésie, Australie, ...
 - Allergènes moléculaires spécifiques de *Cynodon*, différents de ceux des autres pollens de graminées
- Sensibilisation au cyprès, aux oléacées
- Sensibilisation à l'armoise dans le Sud de la Chine

Allergènes moléculaires identifiés, dont certains disponibles à visée diagnostique

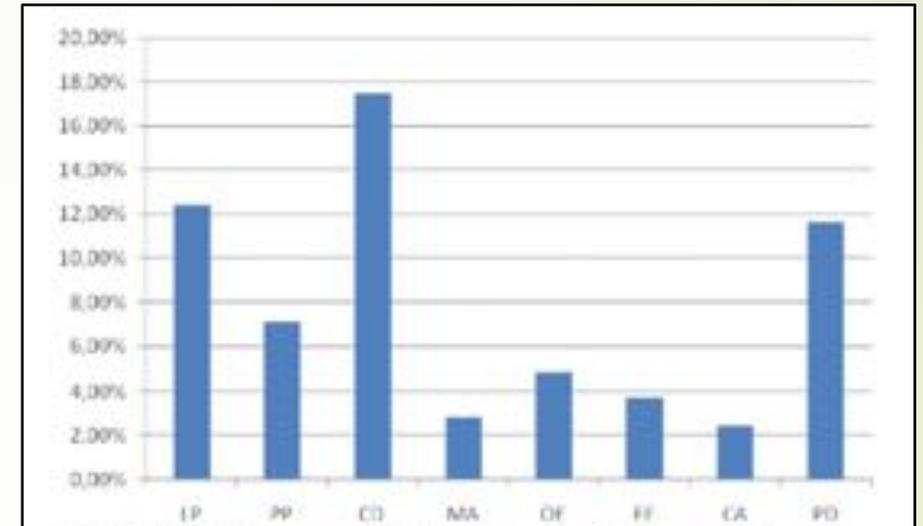


FIGURE 3. Mean sensitization rates to different outdoor pollens, including grasses and trees, not considered indigenous (N = 492). LP, *Lolium perenne*; PP, *Phleum pretense*; CD, *Cynodon dactylon*; MA, *Morus alba*; OE, *Olea europaea*; FE, *Fraxinus excelsior*; CA, *Cupressus arizona*; PD, *Phoenix dactylifera*.

Sensitization to Indigenous Pollen and Molds and Other Outdoor and Indoor Allergens in Allergic Patients From Saudi Arabia, United Arab Emirates, and Sudan

S.M. Hasnain, Ph.D.,¹ A.R. Al-Frayh, M.D.,² J.L. Subiza, M.D., Ph.D.,³ Enrique Fernández-Caldas, Ph.D.,³ M. Casanovas, M.D.,³ T. Geith, Ph.D.,⁴ M. O. Gad-El-Rab, M.D.,² E. Koshak, M.D.,⁵ H. Al-Mehdar, Ph.D.,⁶ S. Al-Sowaidi, M.D.,⁷ H. Al-Matar, M.D.,⁸ R. Khouqeer, M.D.,⁹ K. Al-Abbad, M.D.,¹⁰ M. Al-Yamani, M.D.,¹⁰ E. Alaqi, M.D.,¹¹ O. A. Musa, M.D.,¹² and S. Al-Sedairy, Ph.D.¹

Allergie aux pollens de graminées

- Panicoideae et Chloridoideae sont spécifiques des zones tropicales et sub-tropicales : *Paspalum notatum*, *Sorghum halepense*, *Cynodon dactylon*
- La pollinisation peut être perannuelle en zone tropicale

Poaceae														
Timothy grass		<i>Phleum pratense</i> Native to Europe, cultivated for pasture and hay globally	Orchard grass		<i>Dactylis glomerata</i> Native to Eurasia, brought to Southern Africa, America, Australia	Kentucky bluegrass		<i>Poa pratensis</i> Native to Europe, North America, Northern Africa, Asia	Perennial rye		<i>Lolium perenne</i> Native to Europe, Asia and Northern Africa, widely cultivated for pasture and forage	Sweet vernal grass		<i>Anthoxanthum odoratum</i> Native to Europe and Asia Cultivated for lawn
		Pollinating May-August			Pollinating May-June			Pollinating May-August			Pollinating May-August			Pollinating May-July
Panicoideae						Chloridoideae								
Bahia grass		<i>Paspalum notatum</i> , Native to northern South America, present in 18 southern states of USA, Africa and Australia, also sighted southern Europe (Spain, Portugal and Greece).	Johnson grass		<i>Sorghum halepense</i> , Native to north Africa, widespread weed in subtropical regions of USA, Australia, and southern Europe.	Bermuda grass		<i>Cynodon dactylon</i> , native to south east Asia and Australia, widespread globally cultivated as urban lawn.						
		Pollinating most of the year peaking late spring through to autumn			Pollinating most of the year peaking late spring through to autumn			Pollinating most of the year peaking late summer through to autumn						

Allergie aux pollens de graminées

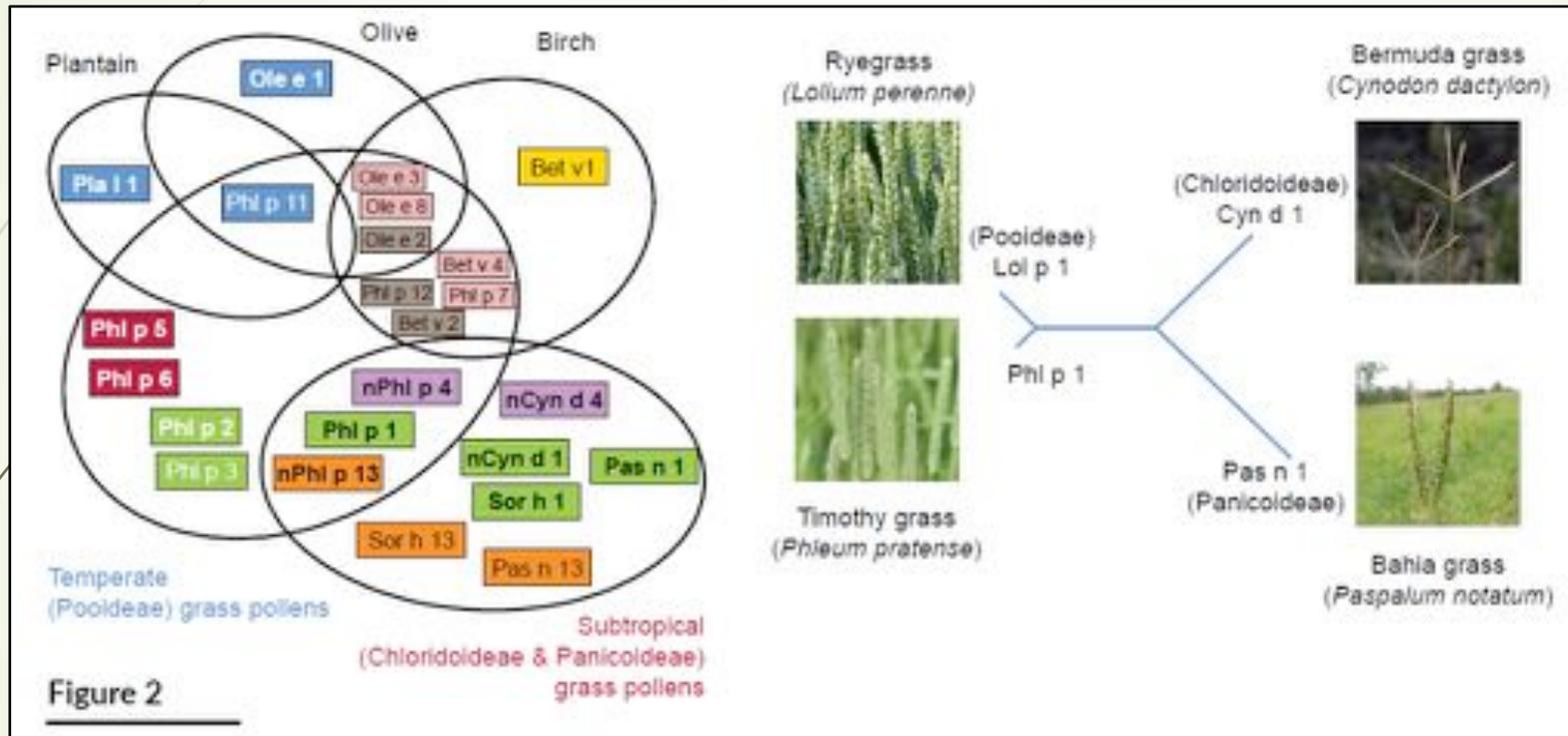
- **Nombreux allergènes moléculaires identifiés**
 - Dont certains allergènes des graminées subtropicales
 - Non disponibles à visée diagnostique pour les graminées subtropicales

- **Réactivité croisée limitée entre graminées subtropicales (*Paspalum notatum*, *Cynodon dactylon*) et graminées des zones tempérées (Poideae)**
 - Apparemment dépendant de la zone géographique des populations étudiées

- Possibilité de sensibilisations croisées entre allergènes de graminées subtropicales

Allergen	Allergenicity	Code	Biochemical name	Function	MW	Iso-forms	Structure (14)
Phleum pratense (temperate grasses)							
Phi p 1	83-95 %	549-551	CCD-bearing protein	Beta-expansin	27	2	
Phi p 2	55-65 %	555	Grass group 2	Unknown	10-12	1	
Phi p 3	60 %	556	Grass group 3	unknown		2	
Phi p 4	70-75 %	557	CCD-bearing protein	Berberine-bridge enzyme	55	6	
Phi p 5	50-95 %	558	Grass group 5	Ribonuclease	32	16	
Phi p 6	44-75 %	569	Grass group 6	unknown	11	2	
Phi p 7	7-10 %	570	Polcalcin	Calcium-binding protein	6	1	
Phi p 11	32-43 %	552	Ole e 1-related protein	Trypsin inhibitor	20	1	
Phi p 12	15 %	553	Profilin	Actin-binding protein	14	3	
Phi p 13	50 %	554	Grass group 13	Polygalacturonase	55	1	
Subtropical grasses							
Cyn d 1	76-100%	Yes	Glycoprotein	Beta-expansin	32	12	
Cyn d 4	100%	Yes	Glycoprotein	Berberine bridge enzyme	60	1	
Pas n 1	85-92%	Yes	Glycoprotein	Beta-expansin	29-30	2	
Pas n 13	48%	No	Glycoprotein	Polygalacturonase	55	4	
Sor h 1	76%	Yes	Glycoprotein	Beta-expansin	30	2	

Allergie aux pollens de graminées



Les allergènes moléculaires appartenant à une même famille botanique sont représentés par la même couleur

- Phl p 1 est un marqueur de sensibilisation primaire aux graminées
- Phl p 2, Phl p 5 et Phl p 6 sont spécifiques des poideae
- Phl p 11 appartient à la famille des Ole e 1 like protéines → possibilité de sensibilisations croisées avec les oléacées et le plantain
- Cyn d 1, Pas n 1 et Sor h 1 sont spécifiques des graminées subtropicales (Chloridoideae et Panicoideae)



Allergies alimentaires

En zone tropicale

Allergies alimentaires en Nouvelle Calédonie

- Aucune donnée épidémiologique
- Comme dans les autres pays, des allergènes principaux: lait, œuf, arachide, FAC, légumineuses, blé
- L'impression clinique
 - Les natifs sont moins touchés que les européens, avec très rarement la descriptions de syndrome oraux aux fruits
 - Une allergie fréquente chez l'enfant d'âge scolaire: le KIWI
 - Allergie fréquente à la crevette et aux crustacés
 - Rareté de l'allergie au poissons alors que largement consommé cru ou cuit
 - Rareté de l'allergie aux fruits et légumes dits locaux (mangue, litchis, ananas, tarots, ignames)
 - Plusieurs cas d'allergie à la viande via alpha-gal

Intérêt potentiel des allergènes moléculaires

Exemple des protéines PR-10 supports de réactions croisées

Proteines PR 10 homologues de Bet-v1
Réactivités croisées arbres, rosacées, fruits à coques, ...



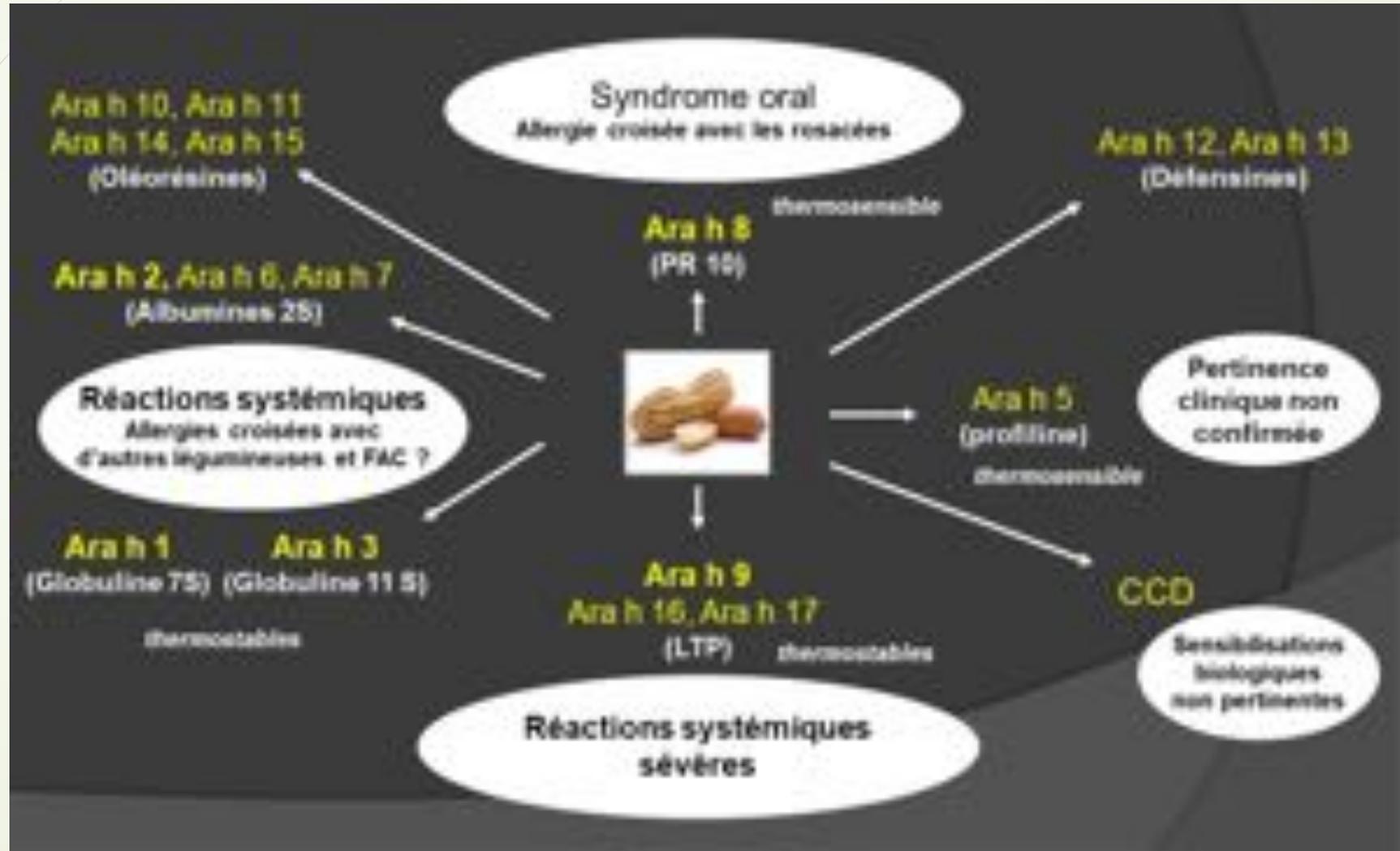
LES PR10

panallergènes des végétaux

- protéines de défense
- Chef de file : **Bet v 1 allergène majeur du pollen de bouleau**
- 50 à 90 % des patients allergiques au pollen de bouleau présentent des allergies croisées avec les fruits et les végétaux
- - noisette , rosacées (pomme pêche cerise) , apiacées (carotte-cèleri) , fabacées (arachide , soja) , actinidiacées (kiwi)
- Caractéristiques:
 - homologues de Bet v 1 principalement dans la pulpe du fruit
 - chaleur et protéases altèrent les protéines
 - Syndrome oral principalement
 - Réactions sévères possibles avec le soja et le cèleri :PR10 sont moins sensibles à la chaleur; cofacteur effort ++

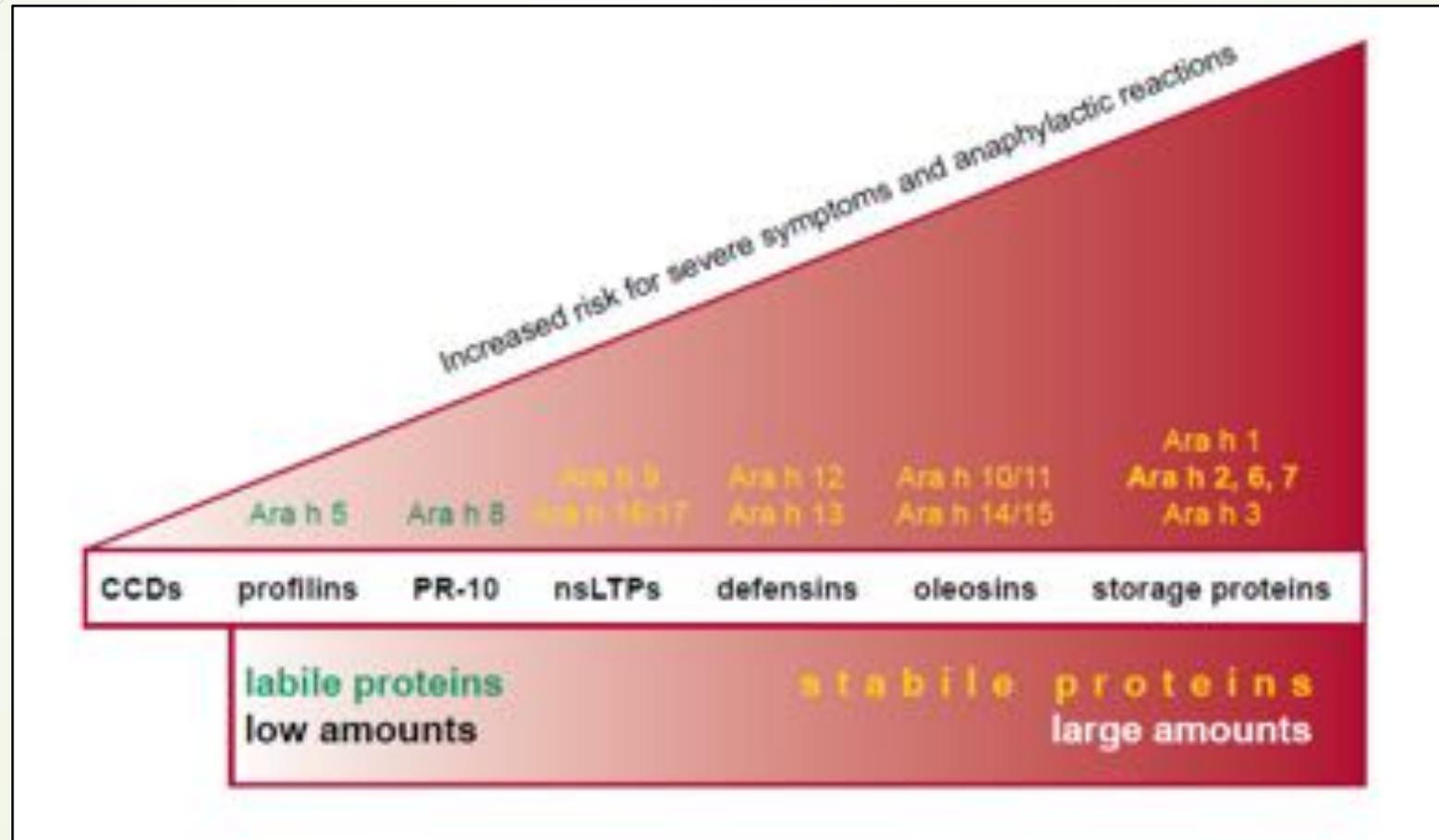
Intérêt potentiel des allergènes moléculaires

Exemple de l'arachide

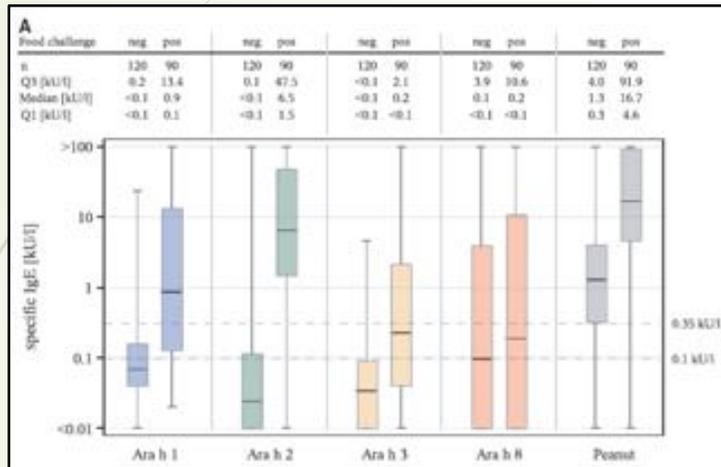


Intérêt potentiel des allergènes moléculaires

Exemple de l'arachide : risque lié à une sensibilisation



Diagnostic moléculaire d'une allergie à l'arachide

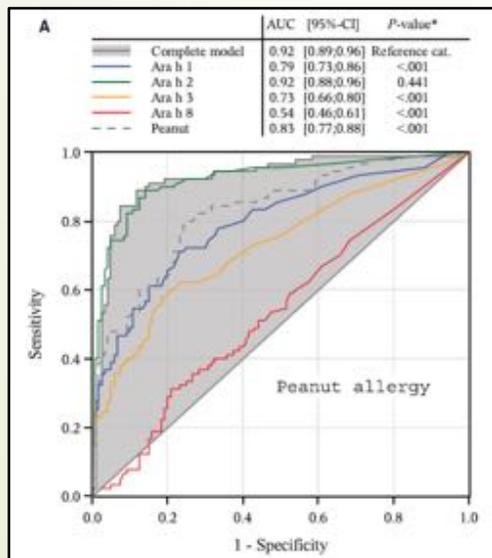


210 enfants avec TPO à l'arachide

- dont 90 positifs (43 %)
- dose cumulée de 4,4 g de protéines

Taux d'IgE sp de l'arachide

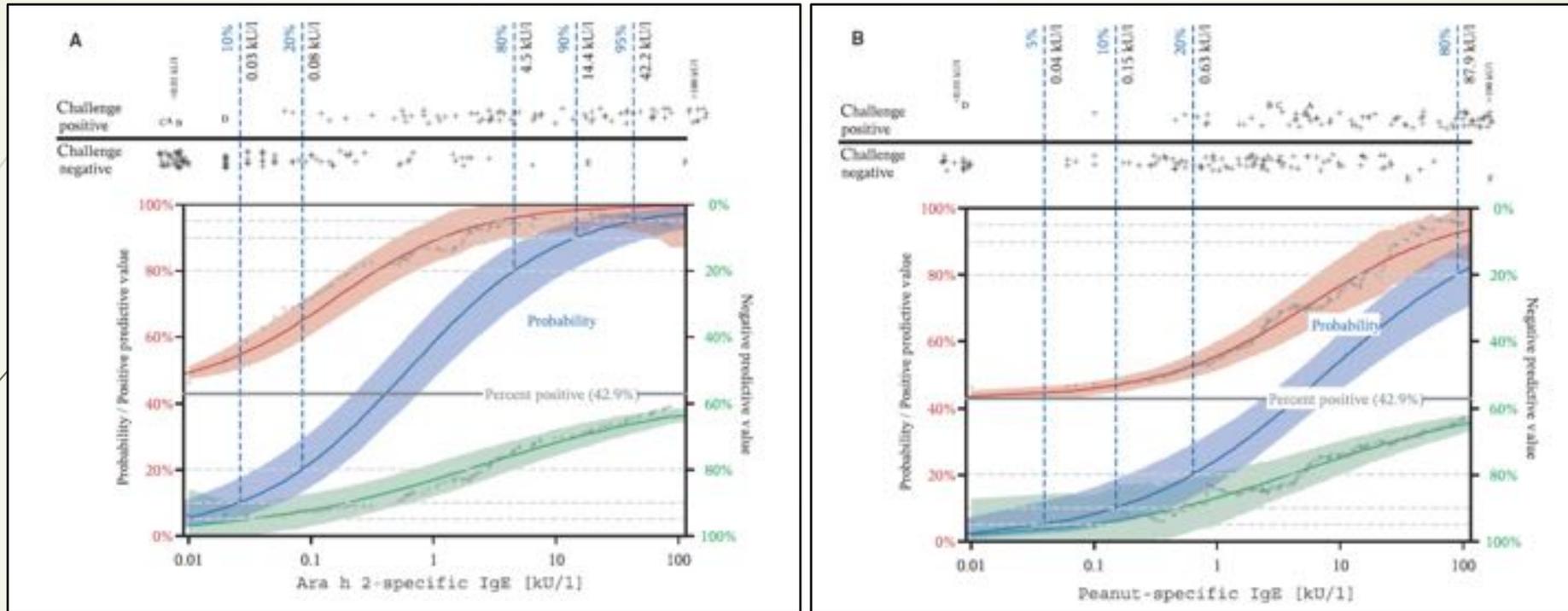
- plus élevés chez les patients allergiques
- avec zones de superposition, moins importante pour Ara h 2



Courbe ROC de prédiction d'un TPO positif

- Ara h 2 équivalent au modèle logistique complet (Ara h2 + Ara h1 + Ara h3 + Ara h8)

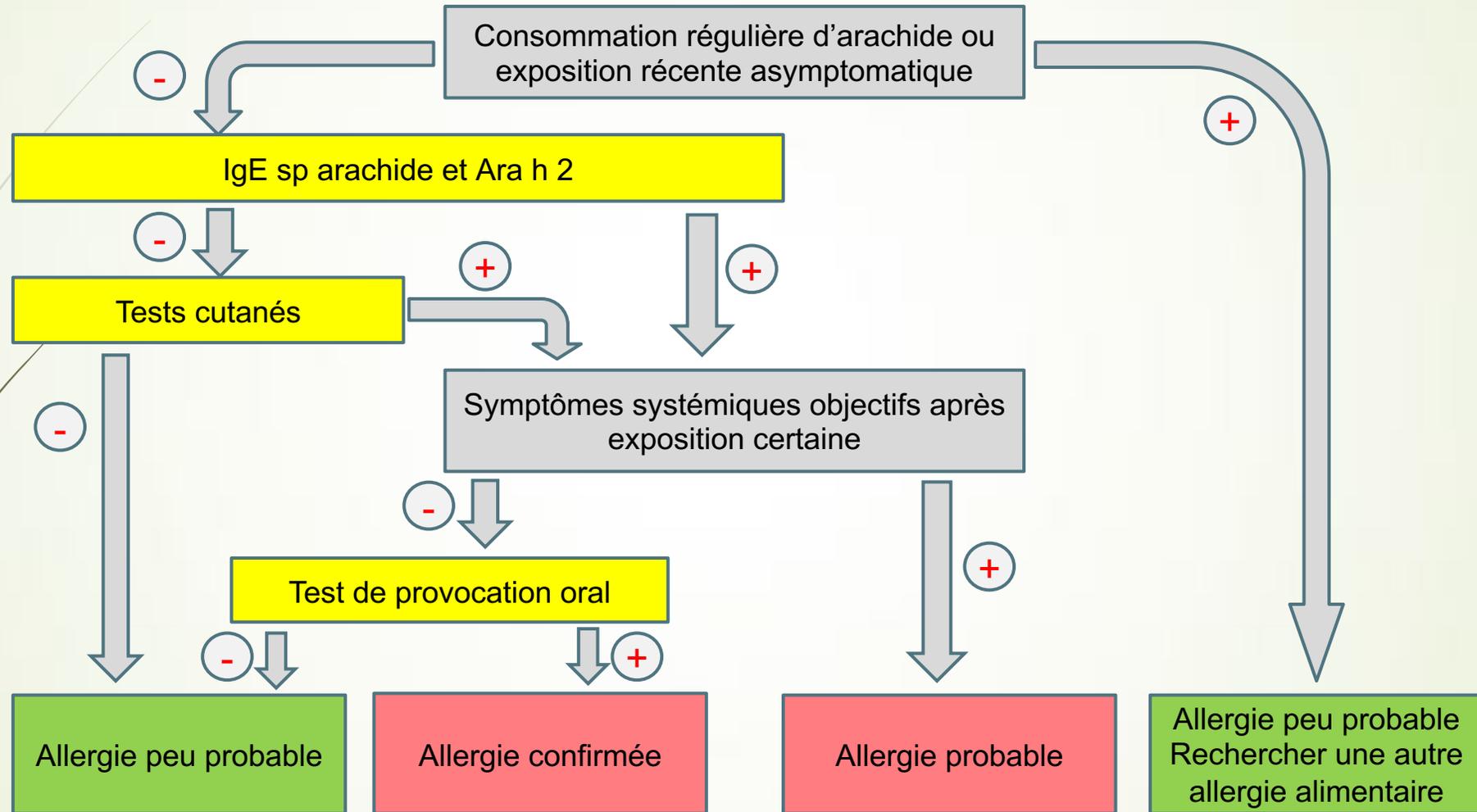
Diagnostic moléculaire d'une allergie à l'arachide



- IgE sp Ara h2 > 14,4 kU/l → 90 % de probabilité de TPO +
- IgE sp Ara h2 > 42,2 kU/l → 95 % de probabilité de TPO +
- IgE sp Ara h2 < 0,03 kU/l → 90 % de probabilité de TPO -
- Avec des exceptions : TPO positifs ou négatifs inattendus

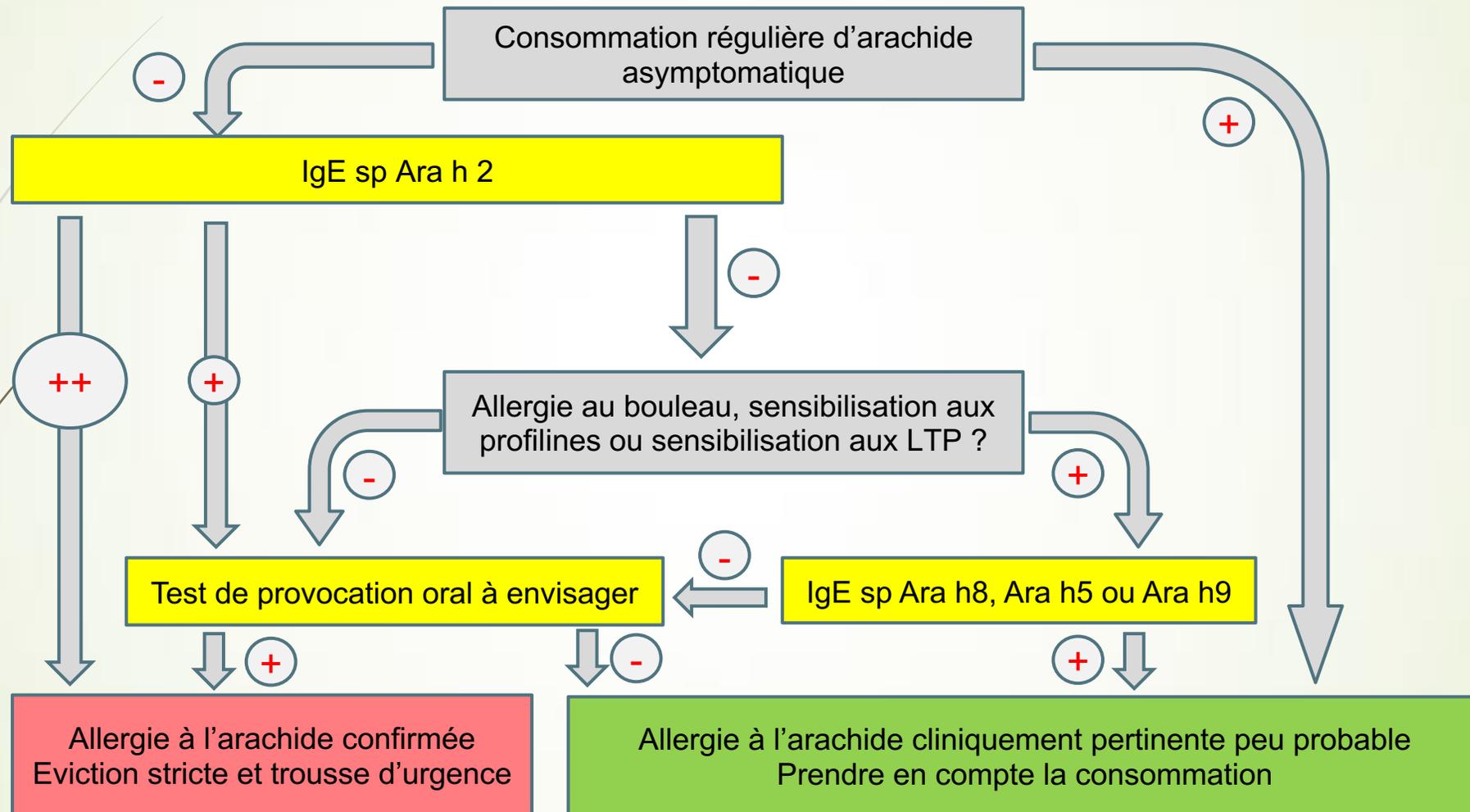
Diagnostic moléculaire d'une allergie à l'arachide

Réaction immédiate après consommation potentielle d'arachide



Diagnostic moléculaire d'une allergie à l'arachide

Découverte fortuite d'une sensibilisation à l'arachide



Allergie aux déterminants alpha-GAL



► **Anaphylaxies sévères au cétuximab**

- Ac IgG monoclonal humanisé
- Sensibilisation à l'alpha-1-3-galactose des sites Ac murins
- Plus fréquente en Louisiane que dans la région de Boston
 - ❖ Lien avec les morsures de tique (*Amblyoma americanum*)

► **Allergies semi-retardées aux viandes** (boeuf, porc, agneau), potentiellement sévères

- plusieurs heures après ingestion
- Angioedème, urticaire, troubles digestifs, AAIE

Recherche d'IgE spécifiques thyroglobuline bovine

► **Allergies aux gélatines** alimentaires et médicamenteuses

► **Sensibilisation par morsures de tiques** (*Ixodes ricinus* en France) aux résidus alpha-gal portés par les cellules des mammifères non primates

Allergie aux déterminants alpha-GAL

Expérience locale

- 5 cas en deux ans
- Toujours chez des natifs qui vivent ou ont vécu en tribu

potentiellement sévères

- plusieurs heures après ingestion
- Angioedème, urticaire, troubles digestifs, AAIE

➤ **Allergies aux gélatines** alimentaires et médicamenteuses

➤ **Sensibilisation par morsures de tiques** (*Ixodes ricinus* en France) aux résidus alpha-gal portés par les cellules des mammifères non primates

tab

ctose des sites Ac murins
dans la région de Boston
ue (*Amblyoma americanum*)

ndes (boeuf, porc, agneau),



Recherche d'IgE spécifiques
thyroglobuline bovine



Conclusion

- Intérêt de l'allergologie moléculaire +++ en zone tropicale comme en zone tempérée
- Boite à outils semblable à celle des autres zones géographiques :
 - Pour les allergènes usuels communs (acariens, pollens, aliments)
 - Dépourvue des allergènes d'intérêt pour les spécificités locales, à l'exception de quelques uns
- Nécessité d'études relatives aux profils allergéniques en fonction de la zone géographique et des populations : sensibilisations spécifiques, sensibilisants primaires différents, etc ...