

DPC ET SPÉCIALITÉS

L'allergologie moléculaire en questions-réponses



par le Dr Guy Tropper, FRCSC*

L'allergologie moléculaire s'intéresse aux composantes cliniquement significatives, essentiellement des protéines, qui constituent les allergènes¹. Qu'il s'agisse de pollen de bouleau, d'arachide ou de venin d'abeille, ces allergènes se composent de plusieurs protéines dont chacune est susceptible de susciter le développement, chez la personne allergique, de molécules IgE. Mais voilà, ces protéines ne revêtent pas toutes la même importance. L'allergologie moléculaire permet de mieux cerner le risque allergique d'un patient. En sachant quelles protéines spécifiques sont reconnues par les IgE de ce patient, on peut mieux distinguer la sensibilisation asymptomatique du risque allergique grave.

COMMENT EXPLIQUER LE PEU DE PRÉCISION DES TESTS D'ALLERGIE CUTANÉE ?

Force est de constater que, malheureusement, ces tests sont fréquemment faussement positifs et, dans un certain nombre de cas, faussement négatifs. Des études ont ainsi montré que des tests de dépistage allergique pratiqués sur une série de personnes prises au hasard s'avéraient positifs dans près de 50 % des cas, alors que « seulement » la moitié d'entre elles souffraient cliniquement d'allergie. Par conséquent, bien que les patients, et souvent les collègues omnipraticiens, voient les « tests d'allergie » comme une radiographie du statut allergique, la réalité clinique est beaucoup plus nuancée. Nos tests de dépistage allergique ont des limites biologiques sérieuses : un test positif ne signifie pas nécessairement qu'il

TABLEAU I
DIFFÉRENCIER L'ALLERGIE CLINIQUE DE LA SENSIBILISATION CUTANÉE ASYMPTOMATIQUE

	Allergie clinique	Sensibilisation
Test cutané/sérologie IgE habituelle	Positif	Positif
Allergologie moléculaire	Allergène majeur	Allergène mineur
Risque allergique	Important	Nul ou faible
Syndromes	Rhinite, conjonctivite, asthme, voire anaphylaxie	Asymptomatique (test cutané faussement positif) Syndrome pollen-aliment (allergique oral)

ya allergie ! C'est en étudiant les différentes protéines qui entrent dans la composition des allergènes et en établissant une association statistique avec les symptômes évocateurs d'une allergie clinique que s'est développée l'allergologie moléculaire.

QUELLE EST LA DIFFÉRENCE ENTRE ALLERGIE ET SENSIBILISATION ?

Un test cutané ou sérologique confirme la présence chez le patient

d'immunoglobulines de type E (IgE), mais on ne sait pas précisément contre quelles protéines (quels composants moléculaires) ces anticorps IgE sont dirigés. Alors que certains composants moléculaires sont fréquemment associés à une allergie clinique, d'autres, au contraire, le sont rarement, même s'ils sont responsables de tests allergiques positifs. Ainsi, on distingue l'allergie avec réaction clinique (rhinite, la conjonctivite, l'asthme, etc.) de la

sensibilisation, cas où le patient, malgré un test positif, n'a que peu ou pas de symptômes allergiques (tableau I).

POURQUOI INTRODUIRE LES NOTIONS D'ALLERGÈNES MAJEURS ET MINEURS ?

Par convention², on désigne un composant moléculaire comme un allergène majeur lorsqu'il est statistiquement associé à une

SUITE À LA PAGE 22 >

Objectifs pédagogiques

- Comprendre la différence entre allergie et sensibilisation.
- Connaître les indications cliniques de l'allergologie moléculaire.
- Être capable de définir composants moléculaires et familles moléculaires.

Affiliations

* Médecin et fondateur d'Avant Garde Médical à Boucherville. Membre de la Société française d'allergologie, de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) et de l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). Collaborateur du site www.allerdata.com. Il a des engagements de présentation non rémunérés pour Takeda Canada Inc.

Conseil de rédaction et révision scientifique

Président du conseil Dr François Croteau



Directeur médical du Groupe Santé, Québec, Rogers Média. Médecin de famille à la retraite, anciennement à l'Hôpital Santa-Cabrini, Montréal; Ancien président du comité de DPC du Collège des médecins du Québec

Dr Johanne Blais



Membre du Conseil de FMC de la faculté de médecine de l'Université Laval; Responsable du Comité de FMC du dépt. de médecine familiale de l'Université Laval; Professeur titulaire de clinique, CHUQ, Hôpital Saint-François-d'Assise.

Dr Roger Ladouceur



Responsable du Plan d'autogestion de DPC, Collège des médecins du Québec; Professeur agrégé de clinique du dépt. de médecine familiale de l'Université de Montréal; Médecin de famille, Hôpital de Verdun du CSSS du Sud-Ouest-Verdun.

Dr Francine Léger



Médecin de famille; Professeur adjoint de clinique au département de médecine familiale de l'Université de Montréal; Service de périnatalité du CHUM.

Dr Diane Poirier



Médecin, M.Sc.; Chef du service des soins intensifs au CSSS Richelieu-Yamaska; Professeur d'enseignement clinique au CHUS; Membre du comité de formation continue de Médecins francophones du Canada

> SUITE DE LA PAGE 21

allergie clinique (rhinite, conjonctivite, asthme allergique, anaphylaxie, etc.) chez plus de 50 % des patients. Dans les faits, ce pourcentage est souvent de beaucoup supérieur. Ainsi, pour le bouleau, ce sont près de 90 % des patients qui sont positifs à l'allergène majeur Bet v 1.

Un allergène mineur (ou composant moléculaire mineur) n'est associé à des réactions allergiques cliniques que chez moins de 50 % des patients chez qui on démontre une sensibilisation (test cutané ou sérologique positif).

On comprend alors pourquoi on associe les allergènes majeurs à l'allergie véritable, clinique, et les allergènes mineurs, aux sensibilisations, qui ont une moins grande portée clinique pour le patient. La réalité est plus subtile, mais cela représente une généralisation acceptable.

PEUT-ON PARLER DE FAMILLES MOLÉCULAIRES ?

Ces composants moléculaires appartiennent parfois à des familles de protéines végétales qui se ressemblent beaucoup d'une plante à l'autre, au point de confondre le système immunitaire. Ainsi, un patient allergique au bouleau, donc à son allergène majeur Bet v 1, protéine végétale de stress d'une famille appelée « PR-10 », pourra se sensibiliser à des protéines similaires d'autres fruits et plantes, comme la pomme (Mal d 1), l'arachide (Ara h 8), la noisette (Cor a 1) ou le céleri (Api g 1)³. Certaines familles de protéines, comme les profilines et les polcalcines, présentes dans un grand nombre de plantes, entraînent beaucoup de tests positifs, sans pour autant causer des allergies.

On peut généraliser et représenter de façon croissante le risque et la gravité de la réaction allergique du patient selon la famille moléculaire à laquelle appartient le composant identifié par sérologie (figure 1).

Alors que les composants moléculaires mentionnés à gauche de ce spectre sont thermolabiles (détruits par la chaleur), ceux de droite sont résistants et notables pour des réactions graves; c'est chez eux qu'on trouve les allergènes majeurs de l'arachide et des noix, des œufs et du soya, par exemple.

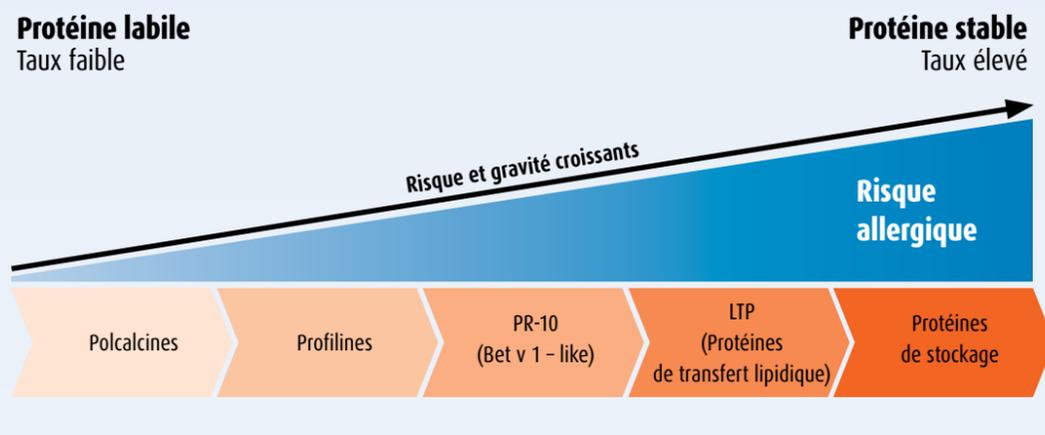
COMMENT CES NOTIONS CHANGERONT-ELLES LA PRATIQUE CLINIQUE ?

1. L'ALLERGÈNE MAJEUR

La compréhension de l'allergie au niveau des protéines tient au fait que l'on précise le « principe actif » en cause dans la réaction allergique. À partir de là, on peut mieux définir le contenu d'une solution d'antigènes, que ce soit à des fins diagnostiques (tests cutanés) ou thérapeutiques (immunothérapie).

Sur le plan diagnostique, on peut mieux distinguer, chez un patient donné, une simple sensibilisation, qui ne devrait pas exiger de traitement, d'une allergie vraie qui, elle, pourrait être prise en considération dans le cadre d'une immunothérapie. Un jour, nous saurons tester nos patients avec des allergènes

FIGURE 1
LE RISQUE ALLERGIQUE FONCTION DE LA FAMILLE MOLÉCULAIRE



Modifié de <http://www.abacus-als.com/Portals/0/Abacus%20ALS%20Files/PDFs/Molecular%20allergology.pdf>

majeurs purifiés plutôt qu'avec le mélange de protéines diverses que constituent nos extraits actuels.

2. PRÉCISER LE RISQUE ALLERGIQUE.

Que ce soit dans le cas de l'œuf, du soya ou de l'arachide, le profil moléculaire de l'allergie en cause permet de faire la distinction entre un phénomène probablement passager ou associé au syndrome pollen-aliment (syndrome allergique oral) et un risque anaphylactique sérieux pour lequel l'attention du patient et

cas après avoir pris connaissance du profil d'allergie moléculaire de ces mêmes patients⁴.

5. VACCINS MOLÉCULAIRES.

Un groupe de l'Université McMaster, en Ontario, entre autres, travaille à la mise au point d'une immunothérapie spécifique pour le chat qui se déploierait sous la forme de trois ou quatre injections (à environ un mois d'intervalle) d'une solution de Fel d 1, l'allergène majeur du chat.

référence américain permet de faire les analyses. On pourrait ainsi valider la présence, dans le sérum d'un patient, d'IgE spécifiques pour Phl p 1 et/ou Phl p 5 (allergènes majeurs des graminées), ce qui permettrait de confirmer une allergie aux graminées avec la symptomatologie évocatrice, et ce, sans qu'aucun test cutané ne soit réalisé. Des dosages cliniquement utiles existent pour le latex, l'œuf et la noisette. Des analyses réalisées sur biopuce permettent d'avoir des dosages semi-quantitatifs pour plus de 50 antigènes déclinés, en plus d'une centaine de composants moléculaires. Cette forme de dépistage attrayant en raison du coût par antigène pose tout de même le problème de résultats non sollicités. Parions que l'équipement nécessaire apparaîtra bientôt dans les laboratoires du Québec. Chaque test coûte quelques centaines de dollars; c'est cher ! Évidemment, il faut bien garder en tête l'indication précise pour laquelle on envisage de faire ce genre de test avant de le proposer au patient.

DANS QUEL CONTEXTE DEVRA-T-ON ENVISAGER L'ALLERGOLOGIE MOLÉCULAIRE ?

Dans un contexte d'allergies respiratoires multiples pour pouvoir faire la distinction entre allergie et sensibilisation en prévision d'une désensibilisation.

L'allergologie moléculaire permet aussi de préciser le risque allergique (et possiblement le pronostic) d'une allergie alimentaire (œuf, lait, arachide, noisette, etc.).

Elle vient par ailleurs confirmer la dynamique d'un syndrome pollen-aliment (syndrome allergique oral) et d'autres allergies croisées.

LE PROFIL MOLÉCULAIRE DE L'ALLERGIE EN CAUSE PERMET DE FAIRE LA DISTINCTION ENTRE UN PHÉNOMÈNE PROBABLEMENT PASSAGER OU ASSOCIÉ AU SYNDROME POLLEN-ALIMENT (SYNDROME ALLERGIQUE ORAL) ET UN RISQUE ANAPHYLACTIQUE SÉRIEUR POUR LEQUEL L'ATTENTION DU PATIENT ET DE SA FAMILLE DOIT IMPÉRATIVEMENT ÊTRE MOBILISÉE.

de sa famille doit impérativement être mobilisée. Si on prend le cas de la noisette, un test cutané conventionnel (ou une sérologie) cause toujours de l'inquiétude et exige beaucoup de précautions. L'allergologie moléculaire, dans une certaine mesure, sait nous éclairer davantage, déclinant le risque sur une échelle allant de l'absence d'allergie à la validation du risque anaphylactique.

3. PRÉDIRE UNE ALLERGIE ?

Dans une cohorte de patients suivis durant l'enfance, on a démontré l'apparition progressive des IgE dans le cas des allergènes majeurs de graminées, leur augmentation, ainsi que la manifestation de symptômes cliniques. En clair, on pourrait prédire, et peut-être prévenir, le développement d'une allergie avant même qu'elle ne s'installe.

4. MIEUX TRAITER L'ALLERGIE.

L'allergologie moléculaire permet de mieux préciser qui bénéficiera de l'immunothérapie. Dans une étude publiée il y a un an, un panel de trois allergologues appelés à suggérer l'immunothérapie à 141 patients administrée de façon conventionnelle avait modifié ses recommandations dans 56 % des

OÙ SE SITUE L'AMÉRIQUE DU NORD PAR RAPPORT À L'EUROPE ?

L'allergologie moléculaire fait partie de la pratique quotidienne en Europe, en France notamment, depuis le début des années 2000.

Clairement, l'Amérique du Nord accuse un retard à cet égard. Des outils cliniques, essentiellement des tests sanguins, favorisent une pratique plus contemporaine de l'allergie, permettant ainsi de mieux évaluer les patients ayant de multiples allergies respiratoires. Grâce à l'allergologie moléculaire, on peut distinguer plus aisément l'allergie vraie, qui exige un traitement, de ce qui n'est qu'une sensibilisation dont la portée clinique est limitée⁵.

Sur le plan alimentaire, le profil moléculaire du patient avec des allergies aux arachides, aux œufs ou au lait permet de mieux comprendre le risque d'anaphylaxie, la dynamique de la maladie allergique et, jusqu'à un certain point, de fournir au patient ou à sa famille des éléments pronostiques.

ON PARLE DONC ICI DE TESTS SANGUINS PLUTÔT QUE CUTANÉS. QUE DOSE-T-ON PRÉCISÉMENT ET À QUEL COÛT ?

Il s'agit d'une simple prise de sang. Présentement, un laboratoire de

LA COMPRÉHENSION DE L'ALLERGIE AU NIVEAU DES PROTÉINES TIENT AU FAIT QUE L'ON PRÉCISE LE « PRINCIPE ACTIF » EN CAUSE DANS LA RÉACTION ALLERGIQUE.

Enfin, elle est de plus en plus recommandée pour évaluer l'allergie au venin de vespides.

QUEL AVENIR VOYEZ-VOUS POUR CETTE NOUVELLE APPROCHE ET Y A-T-IL DES RÉFÉRENCES SOLIDES À CE JOUR ?

La reconnaissance des composants moléculaires ouvre de nouvelles portes en matière de compréhension de l'allergie. Depuis le diagnostic jusqu'à la prise en charge clinique, cette science devient un outil incontournable pour le spécialiste en allergie. Pour le médecin curieux, le texte de Bienvenu J. et coll¹ est synthétisé brièvement⁶. Pour les collègues impliqués en médecine de l'allergie, l'interview du Pr Daniel Vervloet, en marge de son allocution au 6e Congrès francophone d'allergologie, qui s'est tenu à Paris en 2011, apporte un point de vue intéressant⁷.

Ainsi que l'a souligné le Dr Jean-Marie Renaudin, un confrère de Strasbourg: « Par-delà les allergènes, c'est l'allergie aux protéines que l'allergologie moléculaire nous permet de mieux saisir. » Une fois acquise, cette science nous donne un recul considérable pour voir sous un nouveau jour nombre de pratiques traditionnelles en allergie. Pour le spécialiste de la médecine de l'allergie, le consensus⁸ publié par la World Allergy Organization saura rassurer quant à la légitimité scientifique de ce nouvel outil clinique. <

1. Bienvenu J, Rouzair P, Bienvenu F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Component resolved diagnosis: Evolution or revolution in allergy diagnosis. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, avril 2011; vol. 51; (3): 186-91. Doi: 10.1016/j.reval.2011.02.008
2. www.allergen.org/pubs/7_BRP_65_MDC_Allergen_Nomenclature_08.pdf
3. Tropper G. Connaissez-vous le syndrome allergique oral du bouleau ? *L'actualité médicale*, 25 avril 2012, p 35.
4. Sastre, et coll. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area? *Allergy*, mai 2012, 67(5): 709-11.
5. Pauli G. Les allergènes recombinants : leur apport à l'allergologie en 2006. *Recombinant allergens: Their contribution to allergy in 2006. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2007; 47: 72-9.
6. http://web2.hopitalvs.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/C2011-05_Logo_Allergies_F.pdf
7. www.fmtmedical.com/site/FR/FMT_Mag/Recherche_dossiers/Dossier.6e_CONGRES_FRANCOPHONE_dALLERGOLOGIE_suite.I3678.Zoom-19b47278566380879bdb89d_fa4430099.htm
8. www.waojournal.org/content/pdf/1939-4551-6-17.pdf