

Nouvelle définition des mélanges d'allergènes

J.F. FONTAINE

RÉSUMÉ

Les données scientifiques actuelles en matière d'immunothérapie spécifique et le besoin d'harmonisation des pratiques en allergologie imposent que soit redéfinie la notion de mélange d'allergènes à usage diagnostique ou thérapeutique. En effet, si l'association de certains allergènes dans un même mélange se justifie parfois par l'existence de réactions immunologiques croisées marquées, la combinaison d'extraits ne présentant aucune parenté antigénique n'a d'intérêt que dans des cas bien particuliers. En fait, la pertinence d'une telle association doit toujours être évaluée en fonction de sa cohérence et des interactions délétères que peuvent présenter entre – eux les différents constituants du mélange, et s'il apparaît nécessaire de limiter le nombre de ces composants il est également souhaitable que leur choix soit judicieux. Sur ces deux points la définition de «références allergéniques», qui regroupent des allergènes de même famille faisant preuve de réactions immunologiques croisées marquées, peut s'avérer fort utile au praticien. Une composition plus logique et mieux ciblée des mélanges allergéniques ne peut qu'améliorer la pertinence des tests cutanés auxquels ils sont destinés, et l'efficacité des protocoles d'immunothérapie spécifique associant plusieurs allergènes.

MOTS-CLÉS: Allergènes. – Tests cutanés. – Désensibilisation.

SUMMARY

New definition of allergen mixtures. – In view of current scientific data concerning specific immunotherapy and the need for harmonisation of allergological practices, the concept of allergen mixtures for diagnostic or therapeutic use needs to be redefined, as, although the combination of certain allergens in the same mixture is sometimes justified by the existence of marked immunological cross-reactions, the combination of extracts presenting no antigenic similarities is useful in only very specific cases. The relevance of such combinations must always be evaluated as a function of its coherence and the possible harmful interactions between the various constituents of the mixture, and although it appears necessary to limit the number of these constituents, it is also important to choose them wisely. The definition of "allergenic references", which classify allergens of the same family responsible for marked immunological cross-reactions, can prove therefore be very useful for practitioners in terms of these two points. A more logical and more precisely targeted composition of allergenic mixtures can only improve the relevance of the skin tests for which they are intended, and the efficacy of specific immunotherapy protocols combining several allergens.

KEY-WORDS: Allergens. – Skin tests. – Desensitization.

Les progrès effectués en Allergologie au cours des dernières années, marqués notamment par une meilleure connaissance des allergènes et des mécanismes physiopathologiques impliqués dans

les réactions d'hypersensibilité, incitent aujourd'hui le praticien à s'interroger sur la validité de certaines pratiques, souvent perpétuées par habitude.

FONTAINE J.F. – Nouvelle définition des mélanges d'allergènes.
Rev. fr. Allergol., 1999, 39 (3), 203-207.

Ainsi peut-on parfois noter l'existence d'une inadéquation entre la gamme d'extraits allergéniques à usage diagnostique et thérapeutique proposée par les laboratoires pharmaceutiques, et les données scientifiques actuelles. Si la suppression récente des extraits de poussière de maison et de candidine, dont l'utilité n'a pas été démontrée par des études contrôlées, procède sur ce point d'une nécessaire rationalisation des pratiques, plusieurs remarques peuvent également être formulées quant à l'emploi des mélanges allergéniques.

L'intérêt de ces derniers ne fait aucun doute en matière d'immunothérapie spécifique dans la mesure où les malades allergiques sont rarement monosensibilisés. En effet la mise en route d'une désensibilisation impose, dans certains cas, l'association de plusieurs allergènes dont le praticien s'est assuré qu'ils sont bien les principaux responsables des manifestations cliniques observées. Il faut dès lors trouver un juste équilibre entre les obligations de qualité, de sécurité et d'efficacité s'imposant aux prescriptions APSI destinées au patient, et la nécessité d'employer une forme galénique facilitant l'observance du traitement. Les mélanges d'allergènes permettent, sur ce dernier point, de réduire le nombre des injections et d'améliorer ce suivi, mais ils doivent garder une certaine cohérence, abordée par la définition de «références» allergéniques.

En un sens, l'utilité diagnostique ou thérapeutique des mélanges d'allergènes diffère selon qu'il existe ou non une forte réactivité croisée entre leurs composants.

D'un point de vue diagnostique, l'emploi d'un mélange d'allergènes de forte communauté allergénique pour la réalisation de prick-tests se justifie par la présence de nombreux épitopes communs. C'est par exemple le cas des mélanges de pollens de bétulacées, dont on sait qu'ils présentent d'importantes réactions immunologiques croisées. À l'inverse, l'utilisation d'un mélange d'allergènes sans aucune parenté antigénique ne peut répondre qu'à un besoin de facilitation du diagnostic: l'extrait est alors employé pour dépister une sensibilisation à l'un des allergènes du mélange, dont la mise en évidence nécessite la pratique ultérieure de tests détaillés.

D'un point de vue thérapeutique, les allergènes faisant preuve d'importantes réactions immunologiques croisées peuvent, à ce titre, être associés dans un mélange d'immunothérapie spécifique, comme c'est le cas pour la référence «pollens de graminées». L'emploi de mélanges préétablis d'allergènes sans aucune parenté antigénique paraît par contre beaucoup plus discutable dans

la mesure où les modalités de prescription des APSI permettent au praticien de déterminer lui-même la composition des extraits destinés au patient. Il peut néanmoins se concevoir pour des mélanges d'allergènes dont l'association est fréquente, à l'exemple de ce que l'on observe pour les pollens de graminées et le pollen de plantain, pour peu que l'on tienne compte des possibilités d'interaction existant entre les différents constituants de l'extrait.

En pratique, certains mélanges actuellement employés à titre diagnostique ou thérapeutique, ne répondent à aucun de ces besoins. Ainsi, les extraits de farine mitée, de poussière de boulangerie ou de poussière de grange, dont la composition est imprécise, ne permettent pas de dépister efficacement une sensibilisation à l'un des composants du mélange et ne sauraient être proposés pour une immunothérapie spécifique. De même, plusieurs extraits initialement conçus à usage diagnostique pour répondre à une demande de rapidité des praticiens, font intervenir une classification arbitraire des allergènes susceptible d'induire en erreur leur utilisateur.

Le caractère approximatif de certains mélanges allergéniques peut notamment être démontré en matière de diagnostic et de traitement des pollinoses. De fait, les réactions cliniques ou biologiques croisées observées avec certains pollens se rencontrent plus particulièrement chez les plantes étroitement apparentées du point de vue botanique. Leur description peut donc s'appuyer sur la classification taxonomique, dont la formulation repose essentiellement sur des critères morphologiques et palynologiques, auxquels s'ajoutent des arguments génétiques, embryologiques, biochimiques, cytologiques et biogéographiques. Cette systématisation répartit les végétaux supérieurs en gymnospermes et angiospermes, correspondant respectivement aux divisions Pinophyta et Magnoliophyta. Les derniers sont les plus nombreux et sont regroupés en deux classes, Liliopsida et Magnoliopsida, selon qu'il s'agit de plantes monocotylédones ou dicotylédones, elles-mêmes organisées en sous-classes, ordres, familles, sous-familles, genres et espèces.

Dans la division Pinophyta et l'ordre des coniférales (tableau I), les membres de la famille Cupressaceae, au nombre desquels on compte les genévriers et les cèdres, présentent entre eux des réactions marquées d'allergie croisée, mais il n'existe aucun lien entre les pollens de conifères et ceux de plantes angiospermes. La pertinence de l'extrait rassemblant plusieurs pollens d'arbres de Méditerranée (cyprès, mûrier, olivier, troène)

Tableau I. – Principales plantes à l'origine de pollinoses dans la division Pinophyta : sous-division Pinaceae (d'après Weber, 1985, modifié).

Ordre	Famille	Genre	Espèce	Nom commun
Coniférales	<i>Cupressaceae</i>	<i>Cupressus</i>	<i>arizonica</i>	Cyprès de l'Arizona
		<i>Chaemacyparis</i>	<i>sempervirens</i>	Cyprès de Provence
		<i>Juniperus</i>	<i>lawsoniana</i>	Cyprès Lawson
	<i>Pinaceae</i>	<i>Pinus</i>	<i>communis</i>	Genévrier commun
			<i>virginiana</i>	Cèdre rouge
			<i>banksiana</i>	Pin de Virginie
			<i>contorta</i>	Pin tortillé
			<i>pinaster</i>	Pin maritime
		<i>Abies</i>	<i>alba</i>	Sapin commun
		<i>Picea</i>	<i>abies</i>	Epicéa
		<i>Pseudotsuga</i>	<i>menziesii</i>	Sapin de Douglas
		<i>Tsuga</i>	<i>canadensis</i>	If du Canada

Tableau II. – Principales plantes à l'origine de pollinoses dans la famille des Poaceae (d'après Weber, 1985, modifié).

Sous-famille	Tribu	Genre	Espèce	Nom commun
Festucoïdeae	<i>Festuceae</i>	<i>Festuca</i>	<i>elii</i>	Grande fétuque
		<i>Bromus</i>	<i>pratensis</i>	Fétuque des prés
			<i>inermis</i>	Brome commun
			<i>sterilis</i>	Brome stérile
		<i>Dactylis</i>	<i>glomerata</i>	Dactyle pelotonné
		<i>Lolium</i>	<i>perenne</i>	Ivraie vivace
		<i>Poa</i>	<i>tremulatum</i>	Ivraie des moissons
			<i>annua</i>	Pâturin annuel
			<i>pratensis</i>	Pâturin des prés
	<i>Agrostideae</i>	<i>Agrostis</i>	<i>alba</i>	Agrostide
	<i>Aveneae</i>	<i>Phleum</i>	<i>pratense</i>	Fléole des prés
		<i>Avena</i>	<i>sativa</i>	Avoine cultivée
	<i>Phalarideae</i>	<i>Phalaris</i>	<i>fatua</i>	Folle-avoine
			<i>canariensis</i>	Alpiste
Eragrostoïdeae	<i>Triticeae</i>	<i>Anthoxanthum</i>	<i>odoratum</i>	Flouve odorante
		<i>Triticum</i>	<i>aestivum</i>	Blé
		<i>Secale</i>	<i>cereale</i>	Seigle
	<i>Hordeum</i>	<i>Hordeum</i>	<i>vulgare</i>	Orge cultivée
		<i>Agropyron</i>	<i>repens</i>	Petit chiendent
		<i>Distichlis</i>	<i>stricta</i>	Herbe des prés salés
	<i>Aeluropideae</i>	<i>Bouteloua</i>	<i>gracilis</i>	Bouteloue bleu
		<i>Buchloe</i>	<i>dactyloides</i>	Bouteloue
		<i>Cynodon</i>	<i>dactylon</i>	Chiendent commun
	<i>Chlorideae</i>	<i>Arundo</i>	<i>donax</i>	Canne de Provence
		<i>Phragmites</i>	<i>communis</i>	Roseau commun
Arundinoïdeae	<i>Arundineae</i>	<i>Paspalum</i>	<i>notatum</i>	Paspale
		<i>Saccharum</i>	<i>officinarium</i>	Canne à sucre
		<i>Zea</i>	<i>mays</i>	Maïs
Panicoïdeae	<i>Paniceae</i>	<i>Oryza</i>	<i>sativa</i>	Riz
Oryzoïdeae	<i>Oryzeae</i>			

est donc d'autant plus discutable que son existence ne peut pas plus se justifier par une période de pollinisation commune.

Au sein de la division Magnoliophyta, la classe des plantes monocotylédones (Liliopsida) allergisantes est en grande partie représentée par la sous-famille Poaceae, qui regroupe les très nombreuses espèces de graminées (tableau II). Les plus importantes se trouvent essentiellement dans la famille Festucoïdeae, à laquelle appartiennent

la fétuque, l'ivraie vivace, le pâturin des prés et le dactyle pelotonné. De nombreuses études indiquent l'existence d'une communauté allergénique marquée entre ces végétaux ; ainsi les allergènes isolés et purifiés à partir de l'ivraie sont-ils partagés par la plupart des festucoïdées étudiées. L'existence d'un extrait allergénique faisant intervenir plusieurs pollens de festucoïdés peut donc se justifier par la cohérence du mélange, et par la possibilité de bénéficier avec celui-ci d'un plus

Tableau III. – Principales plantes à l'origine de pollinoses dans la classe Magnoliopsida : sous-classe Asteridae (d'après Weber, 1985, modifié).

Ordre	Famille	Genre	Espèce	Nom commun
Dipsacales	Caprifoliaceae	<i>Sambucus</i>	<i>nigra</i>	Sureau commun
Polémonales	boraginaceae	<i>Echium</i>	<i>racemosa</i>	Sureau rouge
Scrophulariales	Plantaginaceae	<i>Plantago</i>	<i>plantagineum</i>	Vipérine
			<i>lanceolata</i>	Plantain lancéolé
Astérales	Asteraceae	Voir ci-dessous	<i>major</i>	Grand plantain
Famille Asteraceae (Compositae)				
Sous-famille	Tribu	Genre	Espèce	Nom commun
Asteroideae	Astereae	<i>Aster</i>	<i>chinensis</i>	Aster de Chine
		<i>Solidago</i>	<i>gigantea</i>	Solidage d'Amérique
	Ambrosieae	<i>Ambrosia</i>	<i>eliotior</i>	Grande ambrosie
			<i>maritima</i>	Ambrosie maritime
			<i>trifida</i>	Ambrosie géante
	Anthemideae	<i>Xanthium</i>	<i>communis</i>	Lampourde commune
			<i>spinosum</i>	Lampourde épineuse
		<i>Anthemis</i>	<i>cotula</i>	Camomille puante
		<i>artemisia</i>	<i>annua</i>	Armoise annuelle
			<i>campestre</i>	Armoise champêtre
			<i>dracunculius</i>	Estragon
			<i>tridentata</i>	Armoise géante
			<i>vulgaris</i>	Armoise commune
Cichorioideae	Heliantheae	<i>Chrysanthemum</i>	<i>leucanthemum</i>	Grande marguerite
		<i>Matricaria</i>	<i>chamomilla</i>	Camomille sauvage
		<i>Helianthus</i>	<i>annuus</i>	Tournesol
		<i>Cosmos</i>	<i>bipinnatus</i>	Cosmos
		<i>Lactuca</i>	<i>serriola</i>	Scariole
		<i>Taraxacum</i>	<i>officinale</i>	Pissenlit

grand nombre d'épitopes. Par contre, le chien-dent commun (*Cynodon dactylon*), qui appartient à la sous-famille Eragrostioideae, ne présente pas d'allergénicité croisée avec les graminées précédentes et ne devrait donc pas leur être associé.

Dans la classe Magnoliopsida et la sous-classe Hamamelidideae, l'ordre des Fagales et celui des Bétulales, étroitement liés sur le plan botanique et réunis sous un même nom dans certaines classifications, regroupent des végétaux dont les pollens présentent entre eux une allergénicité croisée marquée, tant au sein des familles Fagaceae et Betulaceae qu'entre ces deux groupes. Il est donc licite de les réunir dans les mélanges de Fagacées et de Bétulacées, mais dès lors, le mélange d'arbres de l'est (aulne, bouleau, charme, chêne, noisetier) proposé par certains laboratoires apparaît superflu.

De même, dans la sous-classe Asteroideae, la famille des composées (Asteraceae), regroupe un grand nombre de plantes à fleurs présentant des réactions immunologiques croisées (tableau III).

Les tribus Heliantheae, Ambrosieae et Anthemideae, auxquelles appartiennent respectivement le tournesol, l'ambrosie et l'armoise, sont étroitement liées, et les réactions d'allergénicité croisée les plus marquées s'observent entre les pollens d'ambrosie, ceux d'autres membres de la tribu Ambrosieae, et les pollens d'armoise. Les réactions croisées avec les autres pollens de composées sont beaucoup plus faibles. En pratique, un test cutané positif au mélange d'herbacées du groupe I (ambrosie, armoise, absinthe, lampourde, marguerite, pissenlit, solidage), traduit très souvent une sensibilisation au pollen d'armoise et/ou d'ambrosie. Or, il arrive que cette situation incite le praticien à proposer une désensibilisation au mélange employé à titre diagnostique alors que le patient n'est que peu ou pas sensibilisé aux autres pollens entrant dans sa composition. Il semblerait donc plus logique de tester les pollens d'armoise et d'ambrosie séparément, et de pouvoir disposer, en complément, d'un mélange des autres pollens de composées dont l'implication en clinique est moins importante.

Si les mélanges allergéniques peuvent donc manifestement bénéficier d'une meilleure cohérence dans le choix de leurs composants, leur mise au point doit par ailleurs s'accompagner d'une démarche de qualité en termes de fiabilité des extraits. En effet, la dilution excessive d'un allergène au sein d'un mélange peut en diminuer l'efficacité diagnostique ou l'efficacité thérapeutique; de même la présence d'autres allergènes, dont certains possèdent une activité enzymatique, est susceptible d'en altérer les propriétés. Ainsi a-t-on pu démontrer que des extraits allergéniques de pollens peuvent être partiellement dégradés par la présence d'autres extraits, de moisissures ou de blatte, dans un même mélange.

En définitive, l'ensemble de ces éléments conduit à proposer l'emploi de mélanges cohérents d'un nombre limité d'allergènes. A cette fin, il apparaît logique de regrouper sous le terme «référence» des mélanges d'allergènes de même

famille (pollens, acariens, moisissures...) faisant preuve de réactions immunologiques croisées marquées, lesquels appartiennent généralement à un même groupe taxonomique.

Ces références, employées à titre diagnostique, pourraient entrer dans la composition d'un mélange APSI au même titre qu'un allergène isolé, dès lors que le nombre en reste limité à deux ou trois.

En conclusion, les données scientifiques actuelles et le besoin d'harmonisation des pratiques en Allergologie imposent que soit redéfinie la notion de mélanges allergéniques à usage diagnostique et thérapeutique. Leur utilité est indéniable, mais une composition plus logique et mieux ciblée de ces derniers ne peut qu'améliorer la pertinence des tests cutanés auxquels ils sont destinés, et l'efficacité des protocoles d'immunothérapie spécifique associant plusieurs allergènes.

RÉFÉRENCES

1. Angiosperms: the flowering plants. – In: Gwinn R.P., Norton P.B., Goetz P.W. – *The new Encyclopaedia Britannica*. 15th ed. Chicago: Encyclopaedia Britannica Inc., 1988, 13, 622-835.
2. Deviller P. – Panorama des allergies croisées. *Rev. Fr. Allergol.*, 1998, 38, 20-27.
3. Kordash T.R., Amend M.J., Williamson S.L., Jones J.K., Plunkett G.A. – Effect of mixing allergenic extracts containing *Helminthosporium*, *D. farinae*, and cockroach with perennial ryegrass. *Ann. Allergy*, 1993, 71, 240-246.
4. Martin B.G., Mansfield L.E., Nelson H.S. – Cross allergenicity among the grasses. *Ann. Allergy*, 1985, 54, 99-104.
5. Nelson H.S. – Effect of preservatives and conditions of storage on the potency of allergy extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 67, 64-69.
6. Nelson H.S., Ikle D., Buchmeier A. – Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 382-388.
7. Weber R.W. – Allergens. *Prim Care*, 1987, 14, 435-445.
8. Weber R.W., Nelson H.S. – Pollen allergens and their interrelationships. *Clin. Rev. Allergy*, 1985, 3, 291-318.

