

Allergènes du latex, antigènes spécifiques et réactions croisées

F. LAVAUD, J.F. FONTAINE, F. DESCHAMPS, D. PERDU

RÉSUMÉ

Les protéines du latex constituent un mélange polyallergénique dont la composition est variable en fonction de paramètres botaniques, techniques et immunologiques. Malgré des résultats parfois discordants, les très nombreuses études portant sur l'identification des allergènes montrent le rôle de l'hévéine et de son précurseur la prohévéine, du facteur d'élongation du latex et des β glucosidases. L'existence d'allergènes croisés avec d'autres végétaux de familles botaniques parfois très éloignées, en particulier les fruits, rend compte de la conservation interspécies de motifs protéiques très voisins. Parmi ces allergènes croisés, le lysozyme paraît être un panallergène végétal, appartenant au groupe des protéines de stress.

SUMMARY

Latex allergens specific antigens and cross-reactions. – Natural rubber latex is a complex polyallergenic mixture containing numerous proteins with variable concentrations according to botanical, technical and immunological patterns. Despite apparently discordant results, many studies have indicated the role of hevein and its precursor prohevein, rubber elongation factor and β glucosidases. Another point concerns the existence of cross-reacting antigens; among phylogenetically different species, especially fruits, some antigens are very widespread. Lysozyme has been identified as a cross-allergen in natural rubber latex and many plant species. This defense-related protein could be a plant panallergen.

On sait maintenant que les phénomènes allergiques en rapport avec l'exposition au latex et médiés par les IgE sont dus à des protéines que l'on retrouve dans les produits manufacturés ou dans le latex naturel [39, 40, 46, 60, 74]. Les épitopes portés par ces protéines sont nombreux mais sont reconnus de façon inégale par les patients sensibilisés [5, 74, 76, 94]. Par ailleurs certains sont communs au latex et à d'autres

végétaux, en particulier des aliments, ce qui explique l'existence de réactions croisées qui sont maintenant largement documentées [18, 38, 55, 82]. Il faut en effet considérer que le latex est d'origine végétale et même si la voie de sensibilisation peut en être différente, peau essentiellement et parfois les muqueuses respiratoires, certaines similitudes existent avec des trophallergènes de même nature.

Département des Maladies Respiratoires et Allergiques, CHU, Hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS Cedex.

Tirés à part : Dr F. Lavaud (même adresse).

LAVAUD F., FONTAINE J.F., DESCHAMPS F., PERDU D. –
Allergènes du latex, antigènes spécifiques et réactions croisées.
Rev. fr. Allergol., 1996, 36 (3), 289-297.

D'énormes progrès ont été réalisés depuis 5 ans dans la connaissance des allergènes du latex grâce aux techniques d'immunoblot et à la biologie moléculaire. Malgré tout beaucoup de points restent obscurs ou irritants pour les allergologues, notamment dans le domaine de l'épidémiologie et de la genèse de la sensibilisation. Sur un plan thérapeutique la récente standardisation de l'allergène peut ouvrir des perspectives sur un schéma de désensibilisation [87].

COMPOSITION DU LATEX NATUREL

Le latex utilisé industriellement provient de l'*Hévéa brasiliensis* cultivé essentiellement en Asie du Sud Est, en Afrique et plus rarement en Amérique du Sud. Les plantes à latex sont en fait très nombreuses et se rencontrent dans de nombreuses familles végétales, y compris la laitue et la chélidoine. On les classe en fonction de la composition du latex en plantes à caoutchouc (hévéa, parthénium, euphorbe, landolphia) ou à gutta percha (palaquium) ou à balata (mimusops). On décrit également les plantes à alcaloïdes (papayer), à albuminoïdes (ficus) ou à amidon. Le latex est un lait végétal blanchâtre produit dans des cellules spécialisées ou laticifères. Les latex contiennent des molécules en suspension colloïdale dont la composition varie selon les espèces mais aussi selon l'origine, des facteurs climatiques ou saisonniers, ou le clone végétal [10, 37]. Pour l'*Hévéa brasiliensis*, le cispolyisoprène constitue le caoutchouc, pour d'autres plantes la coagulation du latex permettra l'obtention de gutta percha, gomme utilisée en prothèse dentaire, ou de « chicle » utilisé dans les chewing-gums.

Le tissu laticifère de l'hévéa est organisé en rayons reliés par un système de canaux collecteurs. Les cellules qui le constituent présentent des perforations membranaires assurant une continuité du protoplasme, dont les études cytochimiques ont montré qu'il était en tous points identique à la sève récoltée par saignée [41]. Le latex peut être décrit comme une suspension de particules de caoutchouc dans un sérum aqueux. Celles-ci sont essentiellement constituées de chaînes polymères de cis-1-4-polyisoprène, hydrocarbure aliphatique synthétisé dans les vaisseaux à latex à partir du pyrophosphate d'isopenthényle. La dispersion des particules est maintenue par la présence à leur surface d'une fine pellicule de phospholipoprotéines.

L'ultracentrifugation du latex fraîchement récolté permet d'identifier jusqu'à 11 fractions différentes [28] dont les plus constantes sont :

- une fraction aqueuse et limpide nommée sérum cytoplasmique ou sérum C,
- une fraction légère, principalement composée de caoutchouc,
- une fraction lourde appelée sérum de sédimentation ou sérum S, contenant divers organites.

Les protéines contenues dans le latex naturel représentent 1,5 à 2,8 p. cent de l'ensemble de la suspension et en poids jusqu'à plus de 16 mg/ml [60]. Les études électrophorétiques montrent qu'elles sont d'une part très nombreuses et d'autre part très variables selon le clone d'hévéa considéré et son origine géographique. Ainsi Arreguin [10] dénombre 17 fractions dans le latex brut, dont le poids moléculaire varie de 17,3 kd à 186,6 kd (tableau I).

Deux tiers des protéines sont en solution dans le sérum cytoplasmique, un cinquième est associé aux particules de caoutchouc et le reste dans le sérum de sédimentation. Leur point isoélectrique montre qu'elles sont soit acides pour les protéines du sérum C, soit basiques pour celles du sérum S. Après la récolte, le latex non traité subit une dénaturation très rapide liée à la fermentation des protéines fixées à la surface des particules de caoutchouc, ce qui entraîne une déstabilisation de la suspension aboutissant à la coagulation. Des agents de conservation, dont le plus utilisé est l'ammoniaque, lui sont donc ajoutés sur le lieu de la récolte. On obtient ainsi un latex ammoniacé très souvent utilisé sous cette forme pour les études immunoallergologiques. Le latex est ensuite concentré par centrifugation, évaporation ou crémage, pour obtenir une gomme dont le contenu en caoutchouc est supérieur à 60 p. cent [41] expliquant l'appellation industrielle « latex centrifugé 60 p. cent » à haute teneur en ammoniaque. Parfois d'autres agents de conservation sont employés pour rendre les traitements ultérieurs plus aisés et on obtient des latex centrifugés à 60 p. cent à faible teneur en ammoniaque, caractérisés par la présence d'un agent de conservation secondaire comme une association de tétraméthyl-thiurame et d'oxyde de zinc, ou le pentachlorophénate de sodium, l'acide borique, le diéthylthiocarbamate de zinc. C'est sous cette forme que le latex naturel est livré aux établissements industriels utilisateurs qui en assurent la vulcanisation sous l'action de la chaleur et du soufre. Les produits finis dont on connaît le grand nombre et la diversité contiennent en moyenne 93 à 95 p. cent de polyisoprène et leur teneur en protéines peut atteindre 3 p. cent [42, 60].

Il convient enfin de mentionner l'adjonction d'un agent hydrofuge ou isolant : talc, amidon de maïs sur les gants, silicone sur les préservatifs.

TABLEAU I. – Comparaison des profils électrophorétiques des protéines contenues dans le latex de 3 clones différents d'*Hevea brasiliensis* (GV 42, GV 31, IAN 710), selon l'évaluation densitométrique de leur intensité et leur poids moléculaire (d'après Arreguin, 1988)

Bande latex brut	Intensité (%)			Poids moléculaire (Da)		
	GV 42	GV 31	IAN 710	GV 42	GV 31	IAN 710
1	5,9	9,1	4,4	184 900	184 900	186 600
2	6,5	6,7	4,5	155 500	154 100	155 100
3	3,3	3,2	3,1	138 100	136 900	138 100
4	12	11,3	10,7	120 500	118 300	118 300
5	3,7	5,2	4,3	10 800	106 100	105 000
6	11,3	19,2	10,5	96 800	95 100	94 200
7	8,5	11,1	12,9	81 400	80 700	81 400
8	11,9	13,2	11,7	69 750	69 100	69 100
9	6,8	6,7	8,9	61 950	61 400	60 800
10	5,2	6,9	4,1	59 200	58 100	59 200
11	2,2	2,5	8,9	53 100	52 600	53 100
12	1,2	1,1	1,1	46 300	45 900	46 300
13	0,8	0,2	0,3	37 500	37 500	37 500
14	1,2		5,3	34 900		34 300
15	3,2	1,1	7	31 600	31 000	31 300
16	0,6	0,4	1,1	27 800	27 700	25 600
17	8,1	1,7	0,3	17 300	17 300	17 800

ALLERGÈNES DU LATEX

Diverses protéines du latex naturel, du latex ammoniacé ou des gants de latex ont été reconnues comme douées de propriétés allergéniques au cours de ces dernières années, dans des études menées en immunoempreintes et immunoblots. Plus récemment des anticorps monoclonaux ont été élaborés [77] et la nature de certains allergènes a pu être précisée, leur séquence primaire en étant parfois connue [6, 7, 14, 27].

De façon générale les allergènes impliqués sont thermostables et hydrosolubles puisque les prick-tests sont positifs avec des extraits aqueux de gants [67, 74, 76] qui ont subi lors de la vulcanisation un chauffage de 130° pendant 30 minutes.

Les résultats des différentes études portant sur la détermination des fractions antigéniques sont très discordants quant à leurs poids moléculaires [84]. Une telle disparité peut s'expliquer en partie par les différences observées dans la réalisation des électrophorèses en gel ou des immunoempreintes [4] ainsi que dans le choix des sources d'allergènes utilisées. En effet les allergènes employés sont variables [3], selon que l'on s'adresse à des échantillons de latex naturel brut, de latex ammoniacé ou d'extraits de produits

finis, gants ou préservatifs [74, 76, 82]. Les travaux actuels s'adressent davantage au latex naturel qu'aux produits finis, ne serait-ce que pour des raisons pratiques de richesse en protéines et de facilité d'extraction [58, 75]. Par ailleurs la nature même des protéines contenues dans le latex naturel varie selon la fraction de sédimentation où a été effectué le prélèvement, sérum C, sérum S ou phase particulaire [28, 37]. La composition du latex dépend en partie de différents facteurs d'ordre génétique, géographique ou climatique et les protéines peuvent différer d'un clone à l'autre [10]. Il est aussi possible que les techniques de conservation et de vulcanisation, ou les procédés de manufacture, induisent des modifications quantitatives et qualitatives des protéines allergisantes [4, 40, 64]. Tomazic [82, 84], dans une étude portant sur des extraits de diverses marques de gants, de préservatifs et de ballonnets provenant de kits de lavement baryté démontre qu'il existe une variation significative du taux de protéines hydrosolubles, selon le type de produits, mais aussi la marque pour des articles de même nature. Ceci est également noté par Turjanmaa [85], Slater [75] et Yunginger [94] sur des extraits de gants. Cependant les différences d'allergénicité observées pour les produits manufacturés ne peuvent pas s'expliquer uniquement par le seul aspect

quantitatif [84]. On admet que la distribution des protéines reconnues par les sérums de sujets allergiques n'est pas strictement la même dans le latex brut, le latex ammoniacué et les extraits de gant, les allergènes apparaissant plus nombreux dans les deux premiers et de plus faible poids moléculaire dans les derniers [3, 4]. Plusieurs hypothèses sont discutées à ce propos, parmi lesquelles la perte élective des protéines de haut poids moléculaire au cours du traitement du latex brut [64, 67, 84], une hydrolyse possible de grandes molécules en présence d'ammoniac [3, 77, 82], l'apparition de modifications qualitatives des protéines lors des processus de fabrication des gants [4] ou simplement une faible élution des protéines allergéniques à partir des gants [4].

Enfin on ne peut exclure que certaines molécules identifiées comme allergéniques soient des sous-unités de protéines de poids moléculaire plus élevé [7, 64, 67, 84], en particulier lorsque les analyses en immunoblots sont effectuées dans des conditions réductrices [3, 64].

C'est dans ces cas que la création de doublets, ou d'isomères de poids moléculaires voisins peut être observée [75].

Un dernier facteur confusionnel provient de la réactivité même des patients. Le latex est un mélange polyallergénique et le degré de sensibilisation individuelle de chaque patient intervient certainement [4, 24, 39, 84], rendant compte de l'hétérogénéité de la réponse immune humaine vis-à-vis de ces molécules [76, 84]. Ceci a parfaitement été démontré par les travaux de Kurup [53]

portant sur des groupes de sujets allergiques au latex originaires de Finlande ou des USA différents également sur leurs symptômes et les conditions d'exposition au latex.

Enfin le profil clinique des groupes de patients peut différer, et l'existence d'allergies croisées aux fruits n'est pas toujours clairement mentionnée [58].

Quoiqu'il en soit la majorité des études démontre l'existence de bandes protéiques de 10, 14, 20, 27, 30, 36, 45, 75 et 100 kd, les plus fréquentes étant rencontrées à 10, 14, 20, 30 et 100 kd [4, 21, 24, 51, 57, 64, 67, 75, 91, 95] (tableau II). La nature de ces protéines a pu être précisée dernièrement pour certaines d'entre elles :

– *La prohévéine* est un allergène majeur pour Alenius [7], reconnue par 24 patients sur 29. Son poids moléculaire est de 20 kd, sa séquence primaire en acides aminés est connue et a pu être comparée à l'allergène de 20 kd isolé en immunoblot. Des tests cutanés pratiqués par le même auteur avec la prohévéine hautement purifiée et extraite du latex naturel sont positifs chez 6 patients sur 7. Il s'agit d'un précurseur de l'hévéine, retrouvée dans les lutoïdes, petites vésicules d'origine vacuolique présentes dans la fraction lourde ou sérum S [59].

– *L'hévéine*, de poids moléculaire 10 kd, a été suspectée comme allergène majeur par Slater [75] mais le rapprochement entre l'hévéine et l'antigène de 10 kd reconnu par certains patients demeure encore à effectuer. L'hévéine est quantitativement la protéine la plus importante du latex

TABLEAU II. – Résultats des études en immunoblots : Principales protéines reconnues par leur poids moléculaire exprimé en kilodaltons (kd) dans les extraits de latex naturel (L) ou de gants (G). Les chiffres renvoient aux références indexées

	21	67	91	75	24	85	85	4	4	64	64	95	57	57	51	3	6	27	27	84	84	62	62	7	Identification	
Poids moléculaire (kd)																										
1-5							+					+														
10		+			+	+	+	+	+				+								+	+				Hévéine
14				+	+			+	+		+		+		+			+	+	+	+	+				Facteur d'élongation latex
18-21				+	+			+					+	+				+	+		+	+			+	Prohévéine
22-24		+		+				+										+					+	+		
25-29				+	+			+	+	+	+							+			+	+				
30-34	+		+		+		+			+	+	+	+	+	+			+			+	+			+	Hévamine (lysozyme)
35-39		+						+					+	+				+							+	Endo 1,3 glucosidase
40-45				+				+					+	+	+	+	+			+	+					
50-60								+										+	+	+	+	+				Facteur d'élongation latex
61-70			+		+			+										+								(tétramère)
100		+			+																+					
	L	L	L	L	L	L	G	L	G	L	G	G	L	G	L	L	L	L	G	L	G	L	G	L		

(70 % des protéines totales). Elle est impliquée dans les mécanismes entraînant la coagulation du latex par combinaison avec les protéines présentes sur les particules de caoutchouc [11, 28]. Elle présente une forte homologie de structure avec des lectines spécifiques de la N-acétylglucosamine telles les agglutinines du germe de blé, de l'orge, du riz ou de l'ortie [21, 34]. L'hévéine peut se retrouver libre dans la fraction aqueuse du latex si l'arbre est blessé ou lors de la saignée [21, 92]. Il en est de même de son précurseur, la prohévéine, en particulier en cas de stimulations vulnérantes répétitives.

– *Le facteur d'élongation du latex* [35] serait pour Czuppon l'allergène reconnu en immunoblot à 58 kd avec un point isoélectrique de 8,45 [27]. Il s'agirait pour cet auteur de l'allergène majeur mais ceci a été malgré tout discuté [3, 69] et il semble en fait qu'il s'agisse d'un allergène parmi d'autres dans un système polyallergénique [3, 60, 75]. Cet allergène retrouvé dans le latex naturel et les extraits de gant serait une molécule tétramérique regroupant 4 peptides de 14,6 kd. L'homologie de structure entre les unités protéiques de 14,6 kd reconnues par 15 patients et le facteur d'élongation du latex décrit par Light [61] a été établie [27], l'allergène étant dénommé Hev b 1. La dissociation du tétramère en 4 unités serait la résultante de l'action des détergents. Un anticorps monoclonal LA-E3 reconnaissant 3 bandes protéiques de 55 à 65 kd [54, 62] pourrait être le reflet de la forme tétramérique de l'allergène.

Le facteur d'élongation du latex joue un rôle dans la biosynthèse des chaînes de polyisoprène. Il est lié aux particules de caoutchouc, comporte 146 acides aminés [35], et joue un rôle de cofacteur aux phényltransférases pour l'adjonction d'autres unités de cis-isoprène aux molécules déjà formées de caoutchouc [35, 61].

– *Deux hévamines, A et B*, sont présentes dans le latex d'*Hévéa brasiliensis* [28]. Ces protéines de stress sont en fait des lysozymes [49, 63, 80, 81, 92, 93], retrouvés dans de très nombreux végétaux et ne doivent a priori pas être classés dans les allergènes spécifiques du latex. Par contre leur rôle semble prépondérant dans les réactions croisées [1, 58, 93]. Leur poids moléculaire est de 27 à 30 kd, leur point isoélectrique de 9.

La démonstration de l'homologie structurale entre l'antigène de 27-30 kd reconnu fréquemment par les patients et l'hévine a pu être établie par Alenius [7].

– *Les endo-1-3, β glucosidases* sont décrites comme allergène par Alenius [7], qui objective une protéine de 36 kd dont la séquence présente une forte homologie de structure avec elles. Cette protéine de 36 kd est reconnue dans cette étude par 6 patients sur 29. Les endo-glucosidases sont pré-

sentes dans différentes plantes mais n'auraient pas encore été isolées dans l'hévéa [7].

– Enfin, il faut signaler la présence sur les gants et autres objets manufacturés de particules d'*amidon de maïs*. Leur rôle allergénique n'a pas été établi mais on sait que ces particules sont chargées d'allergènes du latex [27, 83, 86]. Elles interviennent surtout comme vecteur aérien de l'allergène et sont impliquées dans les manifestations respiratoires. Un rôle irritatif leur a également été attribué.

ALLERGÈNES CROISÉS

Un des points particulièrement étudié et maintenant largement documenté dans l'allergie au latex concerne l'existence de réactions croisées avec les fruits [18, 30, 45, 55, 60, 70], mais aussi d'autres végétaux notamment certains pollens [8] ou le ficus [2, 32, 16, 47]. Le mérite revient à une équipe française (68) d'avoir pour la première fois décrit une allergénicité et une allergie croisée entre latex et banane. Depuis, de nombreux fruits ont été impliqués, surtout l'avocat [1, 19, 25, 26, 45, 57, 78], la châtaigne [9, 30, 70] ou le kiwi [18, 33, 78], et de façon plus anecdotique le fruit de la passion, la papaye, l'ananas, l'orange, la pomme, la pêche, le raisin, la framboise, la figue, la noix, la noisette et l'amande, l'arachide, mais aussi le melon d'Espagne, le sarrasin, la laitue, la tomate, peut-être le fruit à pain [31]...

Il convient de souligner que dans la plupart des cas ces associations sont des constatations cliniques [19, 23, 31] et, jusqu'à démonstration immunologique d'une réaction croisée, ceci ne constitue peut-être qu'une cosensibilisation ou une poly-allergie.

Par contre une allergénicité objective a pu être établie entre latex et banane par techniques d'inhibition du RAST, d'inhibition des immunoempreintes et des immunoblots ou radio-immunoélectrophorèse croisée [30, 33, 44, 55, 65, 68, 71]. Il en est de même entre latex et avocat [1] et de façon conjointe entre banane, latex et avocat [17, 25, 57, 58]. Une réaction croisée entre châtaigne et latex a été démontrée en inhibition du RAST par De Corres et Anibarro [9, 30] puis entre kiwi et latex par Slater [78] et Delbourg [33], entre latex et arachide par Hovanec-Burns [48] et de façon partielle entre latex et papaye par Baur [14]. En général l'extrait de latex inhibe de façon importante les RAST et immunoblots aux fruits, par contre les extraits de fruits ne bloquent que partiellement les IgE pour le latex. La fréquence de

ces réactions croisées est variable selon que l'on s'adresse à la clinique ou aux critères immunologiques. Globalement on peut l'estimer de l'ordre de 50 p. cent [18, 45, 65]. Pour Blanco [18] et dans notre expérience [58] l'avocat serait le fruit le plus fréquemment mis en cause. La séquence de sensibilisation demeure très difficile à apprécier, quelques études font état d'une sensibilisation initiale au latex suivie d'une sensibilisation aux fruits [23, 72], l'inverse étant moins bien documenté [38, 68] et rien n'est décrit dans la succession éventuelle des sensibilisations aux fruits. Blanco [17] sur 10 patients signale 4 sensibilisations au latex précédant une allergie à l'avocat, 4 allergies concomitantes et 2 patients où l'allergie au latex était suivie d'une allergie à l'avocat.

Comme ceci a été établi pour d'autres types de réactions croisées et notamment la pomme [50] il semble que la fraîcheur, la maturité, l'espèce et la provenance du fruit jouent un rôle [17]. Ce sont les fruits ou légumes crus qui sont habituellement responsables de manifestations cliniques, hormis pour la châtaigne [30].

Les corrélations entre symptômes et tests cutanés sont habituellement bonnes, moins bonnes entre la clinique et les tests *in-vitro* [17, 45].

Il convient également de souligner l'existence de réactions croisées possibles avec le ficus [2, 16, 32, 47], les IgE spécifiques de sujets allergiques au latex reconnaissant plusieurs allergènes du ficus avec des poids moléculaires de 14 à 70 kd [16].

IDENTIFICATION DES ALLERGÈNES CROISÉS

Les épitopes en cause sont vraisemblablement portés par des protéines très largement répandues dans le monde végétal comme en témoignent le très grand nombre de végétaux impliqués et l'absence de parenté phylogénique entre les espèces (tableau III).

La *prohévéine* pourrait être un allergène croisé car elle présente des homologies de structure avec des allergènes du ragweed, de l'agglutinine du germe de blé et les protéines win L du stress de la pomme de terre [21, 45, 55].

Baur [14] note une réactivité croisée partielle entre le *facteur d'élongation du latex* et la papaïne et identifie dans les structures primaires des 2 allergènes 5 trimères et 2 tétramères identiques. Cependant les épitopes du latex sont dans l'ensemble différents de ceux de la papaïne.

L'*allergène de 36 kd* isolé par Alenius [7] et qui demeure de nature inconnue est également signalé par cet auteur comme un allergène croisé potentiel car s'apparentant au groupe des endo 1-3 β glucosidases communes à de nombreux végétaux.

Beezhold signale par ailleurs que les *protéines du latex reconnues à 46 et 110 kd* par les patients allergiques et dont la nature reste à préciser pré-

TABLEAU III. – Comparaison botanique des différentes espèces d'hévéas, de la famille des Euphorbiacées et des principaux végétaux possédant une allergénicité croisée avec le latex d'*Hevea brasiliensis*

Classe Dicotylédones					
Sous-classe	Ordre	Famille	Genre	Espèce	Nom commun
Dialypétales	Euphorbiales	Euphorbiaceae	<i>Hevea</i>	<i>brasiliensis</i>	Caoutchouc para
			<i>Hevea</i>	<i>guyanensis</i>	Caoutchouc ceara
			<i>Manihot</i>	<i>glazovii</i>	Caoutchouc ceara
			<i>Euphorbia</i>	<i>intisy</i>	Caoutchouc Intisy
			<i>Micranda</i>	<i>siphonioides</i>	Caoutchouc Tapuru
			<i>Sapium</i>	<i>tolimense</i>	Caoutchouc Caucho
Dialypétales	Guttiférales	Dilleniaceae	<i>Actinidia</i>	<i>sinensis</i>	Kiwi
Dialypétales	Passiflorales	Caricaceae	<i>Carica</i>	<i>papaya</i>	Papaye
Dialypétales	Rosales	Papillonaceae	<i>Arachis</i>	<i>hypogaea</i>	Arachide
Apétales	Amentales	Fagaceae	<i>Castanea</i>	<i>sativa</i>	Chataigne
Apétales	Ranales	Lauraceae	<i>Persea</i>	<i>gratissima</i>	Avocat
Apétales	Urticales	Moraceae	<i>Ficus</i>	<i>elastica</i>	Ficus
			<i>Ficus</i>	<i>benjamina</i>	Ficus
Classe Monocotylédones					
Sous-classe	Ordre	Famille	Genre	Espèce	Nom commun
Inferovariées	Albuminées	Musaceae	<i>Musa</i>	<i>Sapientum</i>	Banane

sentent des homologies de structure avec la patatine, protéine de stockage isolée dans les solanacées [15].

La *profiline*, poids moléculaire 15 kd, panallergène végétal par excellence [88] ne semble cependant pas jouer un rôle majeur dans l'allergie croisée latex-fruits. Le latex contient de la profiline [34, 89] reconnue par les IgE anti-profilines des patients sensibilisés mais ceci de manière très épisodique. Pour Deviller son rôle ne semble pas devoir être retenu et elle n'est présente qu'en faible quantité dans les extraits aqueux de gants [34].

Enfin de nombreux auteurs [1, 7, 45, 58, 65] relient des allergènes communs autour de 27 à 37 kd. Pour Guilloux [33, 45] sur une étude en westernblot de 19 sérums, deux allergènes majeurs de la banane de poids moléculaire 33 et 37 kd sont inhibés totalement par un extrait de latex. La publication d'Ahlroth [1] montre que les protéines de l'avocat les plus fréquemment croisées avec le latex ont des poids moléculaires de 27, 34, 43 et 52 kd. La protéine de 27 kd présente l'affinité la plus forte [6].

Dans une étude récente [58], nous avons pu mettre en évidence une protéine de 21 kd, reconnue par 13 sérums sur 17, présente dans le latex naturel et dans les extraits de gants, mais pas dans les fruits. Cette protéine pourrait correspondre à la prohévéine [7]. Dans cette même étude, nous avons isolé des épitopes croisés portés par une protéine de 30 kd et reconnus pour le latex naturel, les extraits de gant, la banane et l'avocat de manière majoritaire, 9 fois sur 10, par le sérum de patients allergiques au latex et à ces fruits. Par contre les patients monosensibilisés au latex ne reconnaissent cette bande protéique que de manière inconstante, 2 fois sur 7. Nous avons suggéré qu'il s'agissait de l'hévéamine dont l'allergénicité vient d'être confirmée par les travaux de Yagami [92, 93]. L'hévéamine constitue donc un antigène croisé majeur entre le latex, l'avocat et la banane, et correspond sans doute aux allergènes décrits dans les autres études entre 27 et 37 kd, les différences de poids moléculaire pouvant s'expliquer par les techniques et le choix de l'allergène.

L'hévéamine, qui existe en fait sous deux formes, A et B, dans le latex naturel, a été décrite en détail par Tata [80, 81]. Les hévamines sont des protéines de stress à activité anti-bactérienne [20, 36]. L'accumulation de ces protéines de stress dans les canaux laticifères augmente lorsque l'arbre reçoit des phytohormones, est blessé ou saigné régulièrement [21, 29, 56, 93]. On peut supposer que pour une production industrielle accrue de latex, des clones génétiquement sélectionnés d'hévéa, traités aux phytohormones et très régulièrement scarifiés, produisent une plus grande quantité de protéines de stress dont les hévamines [93].

Il s'agit en fait de lysozymes [12] dont la structure primaire a pu être déterminée par Jekel [52]. Ce sont des protéines basiques (pI = 9) de poids moléculaire approximatif de 29 kd. Des homologies de structure ont été rapportées avec des chitinases [66, 73], notamment dans le concombre [93]. De provenance lysosomiale, le lysozyme fait partie des protéines à activité hydrolasique et est associé aux particules de caoutchouc [28] mais sa composition est très proche de lysozymes d'autres végétaux notamment la figue et la papaye [28, 43]. Des lysozymes semblables ont également été décrits dans le latex de 20 espèces différentes, euphorbiacées, apocynacées, caricacées, convolvulacées, moracées, amaryllidées, aracacées et musacées [79]. Une protéine à activité de lysozyme a été décrite dans l'avocat [13]. Si l'on rapproche ces constatations de la publication de Wade [90] qui trouve un allergène de 30 kd dans de nombreux fruits (framboise, banane, goyave, agrumes, pêche), on peut émettre l'hypothèse qu'il s'agit d'un panallergène [93], et l'allergie croisée au latex et aux fruits serait en fait une allergie au lysozyme végétal.

En conclusion, le latex est un composé polyallergénique. Certains allergènes sont connus et séquencés et parmi eux l'hévéine, la prohévéine, le facteur d'élongation du latex et le lysozyme sont des allergènes majeurs. Cependant la multiplicité, la concentration et les variations relatives entre clones végétaux de ces allergènes rendent compte des multiples expressions de la réponse immunitaire et des manifestations cliniques.

RÉFÉRENCES

- Ahlroth M., Alenius H., Turjanmaa K., Mäkinen-Kiljunen S., Reunala T., Palosuo T. – Cross-reacting allergens in natural rubber latex and avocado. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 167-173.
- Ahlroth M., Alenius H., Turjanmaa K., Palosuo T. – Cross-reacting allergens in latex and in several other plant allergens (abstract). *ACI News*, 1994, Suppl. 2, 93.
- Akasawa A., Li-Shan H., Lin Y. – Serum reactivities to latex proteins (*Hevea brasiliensis*). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 1196-1205.
- Alenius H., Turjanmaa K., Palosuo T., Mäkinen-Kiljunen S., Reunala T. – Surgical latex glove allergy: characterization of rubber protein allergens by immunoblotting. *Int. Arch. Appl. Immunol.*, 1991, 96, 376-380.
- Alenius H., Turjanmaa K., Mäkinen-Kiljunen S., Reunala T., Palosuo T. – IgE immune response to rubber proteins in adult patients with latex allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 859-863.

6. Alenius H., Kalkinen N., Lukka M., Turjanmaa K., Reunala T., Mäkinen-Kiljunen S., Palosuo T. – Purification and partial amino acid sequencing of a 27 kd natural rubber allergen recognized by latex allergic children with spinibifida. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 106, 258-262.
7. Alenius H., Kalkinen N., Lukka M., Reunala T., Turjanmaa K., Mäkinen-Kiljunen S., Yip E., Palosuo T. – Prohevein from the rubber tree (*Hevea brasiliensis*) is a major latex allergen. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 24, 659-665.
8. Appleyard J.K., Mc Cullough J.A., Ownby D.R. – Cross-reactivity between latex ragweed and bluegrass allergens (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 182.
9. Anibarro B., Garcia-Ara M.C., Pascual C. – Associated sensitization to latex and chestnut. *Allergy*, 1993, 48, 130-131.
10. Arreguin B., Lara P., Rodriguez R. – Comparative study of electrophoretic patterns of latex proteins from clones of *Hevea brasiliensis*. *Electrophoresis*, 1988, 9, 323-326.
11. Archer B.L. – The proteins of *Hevea brasiliensis* - 4 - Isolation and characterization of crystallin hevein. *Biochem. J.*, 1960, 75, 236-240.
12. Archer B.L. – Hevamine : a crystalline basic protein from *Hevea brasiliensis* latex. *Phytochemistry*, 1976, 15, 297-300.
13. Audy P., Le Quère D., Leclerc D., Assekin A. – Electrophoretic forms of lysozyme activity in various plant species. *Phytochemistry*, 1990, 29, 1143-1159.
14. Baur X., Chen P., Rozyneck P., Düser M., Raulf-Heimsoth M. – Cross-reacting IgE antibodies recognizing latex allergens including Hevb 1 as well as papain. *Allergy*, 1995, 50, 604-609.
15. Beezhold D.H., Sussman G.L., Kostyal D.A., Chang N.S. – Identification of a 46 kd latex protein allergen in health care workers. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 98, 408-413.
16. Bircher A.J., Langauer S., Levy F., Wahl R. – The allergen of *Ficus benjamina* in house dust. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 228-233.
17. Blanco C., Carrillo T., Castillo R., Quiralte J., Cuevas M. – Avocado hypersensitivity. *Allergy*, 1994, 49, 454-459.
18. Blanco C., Carrillo T., Castillo R., Quiralte J., Cuevas M. – Latex allergy: clinical features and cross reactivity with fruits. *Ann. Allergy*, 1994, 73, 309-314.
19. Börries M., Vieluf D., Abeck D., Ring J. – Food anaphylaxis in two patients with latex allergy (abstract). *Allergy*, 1992, 47, 57.
20. Bowles D.J. – Defense-related proteins in higher plants. *Annu. Rev. Biochem.*, 1990, 59, 873-907.
21. Broekaert W., Lee H.I., Kush A., Chua N.H., Raikhel N. – Wound-induced accumulation of m RNA containing a hevein sequence in laticifers of rubber tree (*Hevea brasiliensis*). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 7633-7637.
22. Carrillo T., Cuevas M., Munoz T., Hinojosa M., Moneo I. – Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis*, 1986, 15, 69-72.
23. Ceuppens J.L., Vandurme P., Dooms-Gossens A. – Latex allergy in patients with allergy to fruit. *Lancet*, 1992, 339, 493.
24. Chambeyron C., Dry J., Leynadier F., Pecquet C., Tran X.T. – Study of the allergenic fractions of latex. *Allergy*, 1992, 47, 92-97.
25. Cossart C., Lavaud F., Guérin B., Guérin L., Lechenault F., Kochman S. – Allergy to latex, avocado and banana - A cross reactivity ? (abstract). *Allergy*, 1992, 47, 241.
26. Crisi G., Belsito D.U. – Contact urticaria from latex in a patient with immediate hypersensitivity to banana, avocado and peach. *Contact dermatitis*, 1993, 28, 247-248.
27. Czuppon A.B., Chen Z., Rennert S., Engelke T., Meyer H.E., Heber M., Baur X. – The rubber elongation factor of rubber trees (*Hevea brasiliensis*) is the major allergen in latex. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 690-697.
28. D'Auzac J., Jacob J.L., Chrestin H. – Physiology of rubber tree latex. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1989.
29. D'Auzac J., Bouteau F., Chrestin H. – Stress ethylene in *Hevea brasiliensis* : physiological, cellular and molecular aspects. *Curr. Plant. Sci. Biotechnol. Agriculture*, 1993, 16, 205-210.
30. De Corres L.F., Moneo I., Munoz D., Bernaola G., Fernandez E., Audicana M., Urrutia I. – Sensitization from chestnuts and bananas in patients with urticaria and anaphylaxis from contact with latex. *Ann. Allergy*, 1993, 70, 35-39.
31. Degreef J.M., Deblay F., Verot A., Gallerand A.M., Pauli G. – Cosensibilisation latex - fruit à pain (abstract). *Rev. fr. Allergol.*, 1995, 35, 630.
32. Delbourg M.F., Guilloux L., Ville G., Moneret-Vautrin D.A. – Cross-reactivity between *Hevea brasiliensis* and *Ficus benjamina* latex allergens (abstract). *ACI News*, 1994, Suppl. 2, 467.
33. Delbourg M.F., Guilloux L., Moneret-Vautrin D.A. – Hypersensitivity to banana : characterization of allergenic structure common to latex (abstract). *Allergy*, 1995, 50, Suppl., 237.
34. Deviller P. – Les profilines. *Rev. fr. Allergol.*, 1995, 35, 307-308.
35. Dennis M.S., Henzel W.J., Bell J., Kohr W., Light D.R. – Amino acid sequence of rubber elongation factor protein associated with rubber particle of *Hevea* latex. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 18618-18626.
36. Düring K. – Can lysozymes mediate antibacterial resistance in plants? *Plant. Mol. Biol.*, 1993, 23, 209-214.
37. Fisher B.R., Tomazic V.J., Withrow T.J., Matesic L.E. – Variations in latex protein profiles. *Clin. Materials*, 1993, 14, 199-205.
38. Frankland A.W. – Food reactions in pollen and latex allergic patients. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 580-581.
39. Frankland A.W. – Latex allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 199-201.
40. Frosch P.J., Wahl R., Bammer F.A., Maasch H.J. – Contact urticaria to rubber gloves is IgE-mediated. *Contact Dermatitis*, 1986, 14, 241-245.
41. Gay G. – L'allergie immédiate au latex naturel. *Thèse de Médecine* (Angers), 1990.
42. Gay G., Drouet M., Bonneau J.C., Lesellin J., Sabbah A. – L'hypersensibilité de type I au latex. *Allerg. Immunol. (Paris)*, 1988, 20, 379-381.
43. Glazer A.N., Barel A.O., Howard J.B., Brown D.B. – Isolation and characterization of fig lysozyme. *J. Biol. Chem.*, 1969, 244, 3583-3589.
44. Guilloux L., Delbourg M.F., Ville G., Moreau-Colson C., Moneret-Vautrin D.A. – Cross reactivity between banana and latex allergens: identification of specific IgE antibodies binding proteins (abstract). *Allergy*, 1993, 48, 2373.
45. Guilloux L., Delbourg M.F., Ville G. – Latex et allergie aux fruits. *Rev. fr. Allergol.*, 1995, 35, 309-311.
46. Hamann C.P. – Natural rubber latex protein sensitivity in review. *Am. J. Contact Dermatitis*, 1993, 4, 4-21.
47. Hovanec-Burns D., Jaggi K., Corrao M., Ordonez M., Bragg A., Unver E. – Cross reactivity between latex and ficus allergens (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 283.
48. Hovanec-Burns D., Ordonez M., Corrao M., Enjamuri S., Unver E. – Identification of another latex cross-reactivity food allergen : peanut (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 150.
49. Howard J.B., Glazer A.N. – Papaya lysozyme : terminal sequences and enzymatic properties. *J. Biol. Chem.*, 1969, 244, 1399-1409.
50. Hsieh L., Moos M., Lin Y. – Characterization of apple 18 and 31 Kd allergens by microsequencing and evaluation of their content during storage and ripening. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 960-970.
51. Jaeger D., Kleinhans D., Czuppon A.B., Baur X. – Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial and systemic reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 759-768.
52. Jekel P.A., Hartmann B.H., Beintema J.J. – The primary structure of hevamine, an enzyme with lysozyme chitinase activity from *Hevea brasiliensis* latex. *Eur. J. Biochem.*, 1991, 200, 123-130.
53. Kurup V.P., Kelly K.J., Turjanmaa K., Alenius H., Reunala T., Palosuo T., Kink J.N. – Immunoglobulin E reactivity to latex antigens in the sera of patients from Finland and the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 1128-1134.
54. Kurup V.P., Kumar A., Kelly K.J., Fink J.N. – Characterization of a monoclonal antibody against latex protein associated with latex allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 638-643.
55. Kurup V.P., Kelly T., Elms N., Kelly K., Fink J. – Cross reactivity of food allergens in latex allergy. *Allergy Proc.*, 1994, 15, 211-216.
56. Kush A., Goyvaerts E., Chye M.L., Chua N.H. – Laticifer-specific gene expression in *Hevea brasiliensis* (rubber tree). *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1990, 87, 1787-1790.
57. Lavaud F., Cossart C., Reiter V., Bernard J., Deltour G., Holmquist I. – Latex allergy in patients with allergy to fruit. *Lancet*, 1992, 339, 492-493.
58. Lavaud F., Prevost A., Cossart C., Guerin L., Bernard J., Kochman S. – Allergy to latex, avocado pear and banana: evidence for a 30 kd antigen in immunoblotting. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 557-564.

59. Lee H.I., Broekaert W.F., Raikhel N.V. – Co- and post-translational processing of the hevein preprotein of latex of the rubber tree (*Hevea brasiliensis*). *J. Biol. Chem.*, 1991, 256, 15944-15948.
60. Levy D.A., Charpin D., Pecquet C., Leynadier F., Vervloet D. – Allergy to latex. *Allergy*, 1992, 47, 579-587.
61. Light D.R., Dennis M.S. – Purification of a phenyltransferase that elongates cis-polyisoprene rubber from the latex of *Hevea brasiliensis*. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 18589-18597.
62. Lu J.L., Kurup V.P., Kelly K.J., Fink J.N. – Monoclonal antibody against a major latex allergen reacts with latex products and ammoniated natural latex. *Allergy*, 1995, 50, 545-550.
63. Lynn K.R. – Four lysozymes from latex of *Asclepius syriaca*. *Phytochemistry*, 1989, 28, 1345-1348.
64. Mäkinen-Kiljunen S., Turjanmaa K., Palosuo T., Reunala T. – Characterization of latex antigens and allergens in surgical gloves and natural rubber by immunoelectrophoretic methods. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 230-235.
65. Mäkinen-Kiljunen S. – Banana allergy in patients with immediate type hypersensitivity to natural latex: characterization of cross-reacting antibodies and allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 990-996.
66. Martin N.N. – The latex of *Hevea brasiliensis* contains high levels of both chitinases and chitinases/lysozymes. *Plant Physiol.*, 1991, 95, 469-476.
67. Morales C., Basomba A., Carreira J., Sastre A. – Anaphylaxis produced by rubber glove contact : case reports and immunological identification of the antigens involved. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 425-430.
68. M'Raihi L., Charpin D., Pons A., Bongrand P., Vervloet D. – Cross-reactivity between latex and banana. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 129-130.
69. Ownby D.R. – Is rubber elongation factor the major allergen of latex? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 633-635.
70. Rodriguez M., Vega F., Garcia M.T., Panizo C., Laffond E., Montalvo A., Cuevas M. – Hypersensitivity to latex, chestnut, and banana. *Ann. Allergy*, 1993, 70, 31-34.
71. Ross B.D., Mc Cullough J., Ownby D.R. – Partial cross-reactivity between latex and banana allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 409-410.
72. Safadi G.S., Melton A.L., Wagner W.O. – Banana anaphylaxis in latex hypersensitive health care workers (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 283.
73. Sahai A.S., Manocha M.S. – Chitinases of fungi and plants : their involvement in morphogenesis and host-parasite interaction. *FEMS Microbiol. Rev.*, 1993, 11, 317-318.
74. Slater J.E. – Rubber anaphylaxis. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 1126-1130.
75. Slater J.E., Chhabra S.K. – Latex antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 673-678.
76. Slater J.E. – Latex Allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 94, 139-149.
77. Slater J.E., Trybul D.E. – Affinity purification of latex antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 644-649.
78. Slater J.E., Arthur-Smith A., Trybul D.E. – A recombinant hevea protein that binds to the IgE of latex-allergic health care workers (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 157.
79. Southorn W.A. – A complex subcellular component of wide-spread occurrence in plant latices. *J. Exp. Botany*, 1964, 15, 616-621.
80. Tata S.J., Boyce A.N., Archer B.L., Audiey B.G. – Lysosomes : major components of the sedimentable phase of *Hevea brasiliensis*. *J. Rubber Res. Inst. Malays.*, 1976, 24, 233-236.
81. Tata S.J., Beintema J.J., Balabaskaran S. – The lysozyme of *Hevea brasiliensis* latex : isolation, purification, enzyme kinetics and a partial amino-acid sequence. *J. Rubb. Res. Inst. Malaysia*, 1983, 31, 35-48.
82. Tomazic V.J., Withrow T.J., Fisher B.R., Dillard F. – Latex-associated allergies and anaphylactic reactions. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1992, 64, 89-97.
83. Tomazic V.J., Shampaine E.L., Lamanna A., Withrow T.J., Adkinson N.F., Hamilton R.G. – Cornstarch powder on latex products is an allergen carrier. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 751-758.
84. Tomazic V.J., Withrow T.J., Hamilton R.G. – Characterization of the allergen(s) in latex protein extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 635-642.
85. Turjanmaa K., Laurila K., Mäkinen-Kiljunen S., Reunala T. – Rubber contact urticaria : allergenic properties of 19 brands of latex gloves. *Contact Dermatitis*, 1988, 19, 362-367.
86. Turjanmaa K., Reunala T., Alenius H., Brummer-Korvenkotio H., Palosuo T. – Allergens in latex surgical gloves and glove powder. *Lancet*, 1990, 337, 1588.
87. Turjanmaa K., Leynadier F., Autegarten J.E., Sicard H., Tran X.T., André C. – *In vivo* standardisation of Stallergènes S.A. latex (abstract). *Allergy*, 1995, 50, Suppl., 240.
88. Valenta R., Duchêne M., Ebner C., Valent P., Sillaber C., Deviller P., Ferreira F., Tejkl M., Edelmann H., Kraft D., Schneider O. – Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 377-385.
89. Vallier P., Balland S., Harf R., Valenta R., Deviller P. – Identification of profilin as an IgE binding component in latex from *Hevea brasiliensis* - clinical implication. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 332-339.
90. Wade A.A., Botting L.A., Rabson A.R. – Fruit allergy : demonstration of IgE antibodies to a 30 kd protein present in several fruits. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 85, 801-807.
91. Warpinski J.R., Folger J., Cohen M., Bush R.K. – Allergic reaction to latex : a risk factor for unsuspected anaphylaxis. *Allergy Proc.*, 1991, 12, 95-102.
92. Yagami T., Sato M., Nakamura A., Shono M. – One of the rubber latex allergens has lysozyme activity. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1994, 104, 307.
93. Yagami T., Sato M., Nakamura A., Shono M. – One of the rubber latex allergens is a lysozyme. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 677-686.
94. Yunginger J.W., Jones R.T., Fransway A.F., Welso J.M., Warner A.M., Hunt L.W. – Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other consumer rubber products. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 836-842.
95. Zacharisen M.C., Kurup V.P., Resnick A., Castillo L.J., Murali P.S., Roerig D.L., Kelly K.J., Fink J.N. – Characterization of latex antigens reacting with IgE antibodies in the sera of patients with allergy to latex (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 225.

