

Hypersensibilités/Allergies

Allergènes et syndromes associés

Un allergène est une substance responsable des manifestations allergiques de type immédiat ou anaphylactiques (production d'IgE spécifiques)

1. SYNDROMES RESPIRATOIRES (Rhinite, asthme bronchique)

Pneumallergènes

Pollens

Acariens - Blattes

Protéines animales

Animaux domestiques Chat Chien. Cheval

Animaux de laboratoire : cobaye, rat, souris, lapin, hamster

Moisissures

Produits professionnels : farines, poussières de céréales, moisissures

2. SYNDROMES CUTANÉS (Urticaire, dermatite ou eczéma atopique)

Trophallergènes (aliments)

Pneumallergènes

3. SYNDROMES SYSTÉMIQUES

a)- Choc anaphylactique

- Venins d'hyménoptères (guêpes, abeilles, frelons)

- Aliments

- Médicaments (voie orale ou injections)

b)- Œdème de Quincke (pas toujours allergique)

- Aliments, médicaments, divers (bactéries, virus, parasites)

4. SYNDROMES DIGESTIFS

Trophallergènes, Médicaments

5. SYNDROMES OCULAIRES

Pollens : conjonctivite saisonnière (pollinose)

Acariens, phanères d'animaux : conjonctivite perannuelle

6. SYNDROMES ORAL ALLERGIQUE (LESSOF)

Aliments, Pollens

Réaction croisée pollen / aliment

7. ALLERGÈNES DE "CONTACT"

Ciments Bichromate de potassium

Teintures, colorants capillaires Paraphénylène diamine

Peintures Térébenthine (peroxydes)

Conservateurs Parabenzoates (methyl, éthyl...)

Antiseptiques Chinoforme (quinoléine)

Sparadrap Colophane

Cosmétiques Lanoline

Industrie du caoutchouc Carbamix

Métallurgie Résine epoxy

Baume du Pérou, goudron de bois, formaldéhyde,

sels de Co^{++} , de Ni^{++} , lessives, huiles minérales

LES ALLERGENES RECOMBINANTS.

1- DEFINITION:

Ce sont des allergènes qui ont été identifiés et caractérisés dans leur sources naturelles d'origine et dont la production a été effectuée, par recombinaison génétique, dans un hôte simple : bactérie, levure, plante ou autre animal... afin de faciliter sa production homogène, en grande quantité et à plus faible cout. Leur abbréviation est rAlg.

2- POURQUOI :

2-1- Les techniques de la biologie moléculaire ont donné la possibilité de faire produire des protéines de toute origine (plante ou animal) par des bactéries, des levures, des plantes simples et à faible cout. La molécule doit être très bien caractérisée: il faut connaître sa structure intime, sa séquence en acides aminés ou mieux, la séquence des nucléotides qui codent dans le génome pour sa production dans son organisme d'origine, plante ou animal.

2-2- Pour des buts de recherches, de diagnostic ou de traitement (vaccination) il peut être très important de produire une grande quantité de protéines, homogènes. La technique de production des allergènes par recombinaison génétique peut être une bonne solution, surtout si cette molécule est rare dans le mélange complexe d'où elle provient (ex. allergènes de venin d'insectes,...) et donc coûteuse à produire.

2-3- Il peut être souhaitable de modifier certaines molécules naturelles ou d'en produire des fragments bien définis dans des buts thérapeutiques (ex. production d'allergoïdes ou allergènes modifiés moins dangereux que les allergènes naturels ou encore des vaccinations combinées associant plusieurs molécules différentes ou des fragments de ces molécules). La recombinaison génétique est alors la méthode de choix.

3- COMMENT:

3-1- Il faut d'abord détecter les allergènes à partir de leur source naturelle. Un extrait brut de telles sources comprend entre 1000 et 3000 protéines différentes (ex. la levure contient environ 6000 gènes dont 3000 expriment des protéines). En général il n'y a que 10 à 20 molécules allergéniques différentes dans chaque source d'allergènes telles que le pollen de plantes, les acariens,... Il faut cependant tenir compte des petites modifications de chacune de ces molécules en isoformes ou isoallergènes.

3-2- Les allergènes détectés, à l'aide des IgE des sérums de malades allergiques, sont extraits, purifiés, caractérisés et leur structure en acides aminés décryptée. De la séquence de ces acides aminés il est possible d'en déduire la séquence des nucléotides codant pour ces protéines dans l'ADN.

3-3- Cette séquence nucléotidique est produite et insérée dans un vecteur de transfection puis injectée dans l'organisme hôte choisi pour la production "artificielle" et en masse des molécules recombinantes.

3-4- Si ces molécules sont activement excrétées par l'organisme producteur il convient de les purifier des autres protéines cosynthétisées provenant de l'hôte et aussi de celle du milieu de culture...

4- QUAND:

4-1- Les 1ers essais de production d'allergènes recombinants datent du milieu des années 80. L'allergène majeur rDer p 1 d'acarien a été le premier produit (W.R. Thomas). Il était très peu hydrosoluble et très peu reconnu par les IgE spécifiques des malades allergiques.

4-2- Un choix judicieux des allergènes à produire, de leurs isoformes, des vecteurs et des hôtes de transfection, des techniques de post purification... a permis la production de rAlg très proches dans leur structure des allergènes naturels et donc utiles pour le diagnostic et la vaccination.

5- PROBLEMES :

5-1- Les rAlg sont-ils représentatifs des allergènes naturels pour le diagnostic et la vaccination ?

5-2- Quel ensemble d'Alg naturels ou recombinants est représentatif, remplace, un extrait brut utilisé jusqu'à présent pour le diagnostic et la vaccination ?

5-3- La vaccination par ADN introduite en 1990 (Wolf) court-circuiterait-elle la production des rAlg ?

6- AVANTAGES:

6-1- Les rAlg sont des sources "propres" et bien définies de molécules biologiquement actives, accessibles en grande quantité, à un cout (parfois) acceptable. Par rapport aux mélanges d'extraits bruts il est possible de connaître les effets de molécules isolées,

purifiées en recherche, diagnostic et vaccination. On élimine ainsi les interférences de molécules actives, non allergènes, parfois toxiques (ex. Venins, LPS, lectines, enzymes,...) présents dans certains extraits bruts.

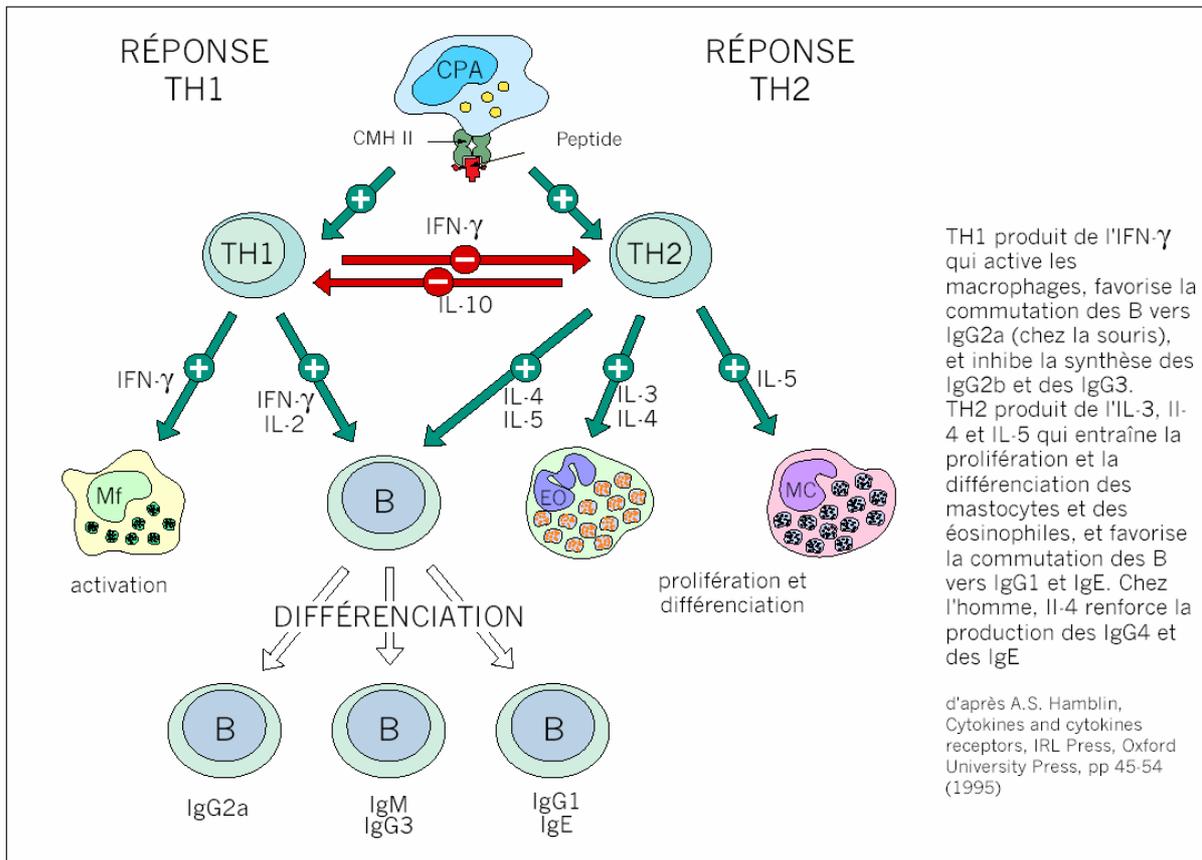
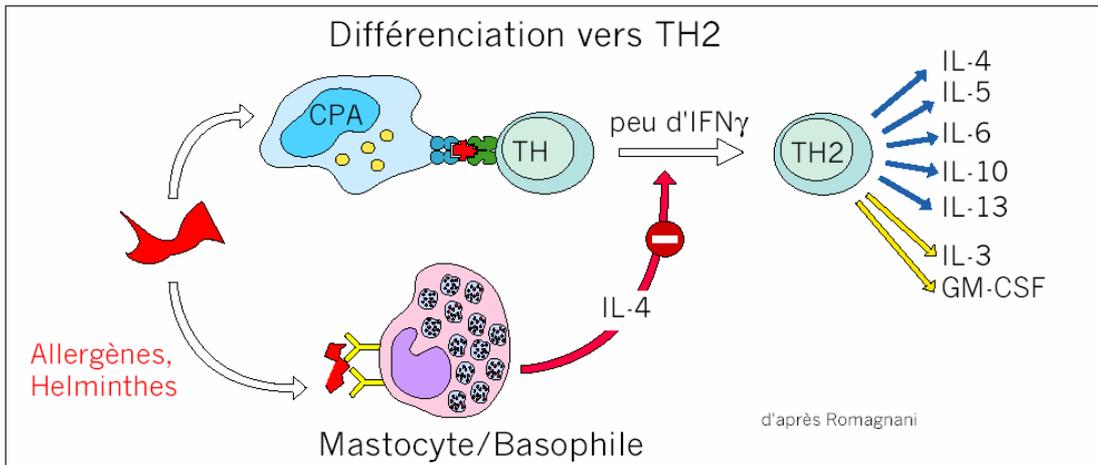
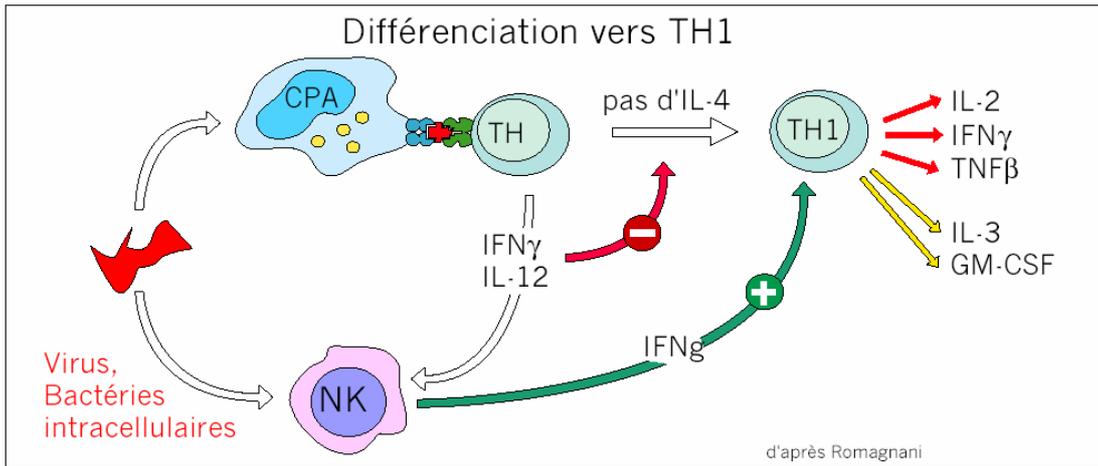
6-2- Les rAlg sont facilement modifiables: peptides T, allergoïdes, polymères sont accessibles pour l'expérimentation et l'utilisation à grande échelle.

7- PERSPECTIVES:

7-1- En diagnostic les micro et nano technologies à venir feront appel à un grand nombre de molécules bien définies afin de remplacer les extraits bruts complexes.

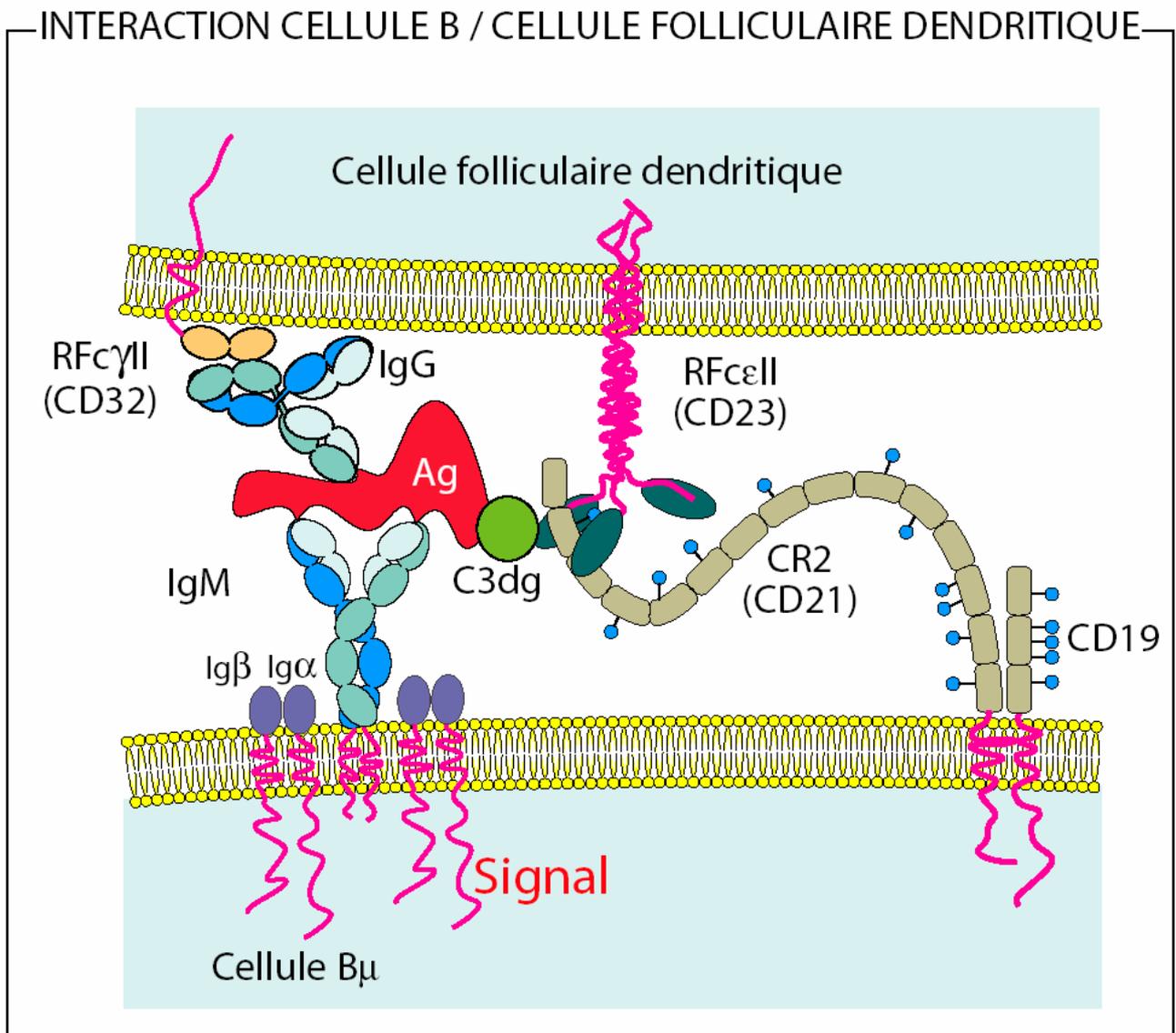
7-2- En vaccination la stimulation des lymphocytes T, sans déclencher les symptômes induits par la sécrétion des IgE par les cellules B devrait conférer une efficacité et une sélectivité indispensable à un traitement curatif, voire préventif de l'allergie

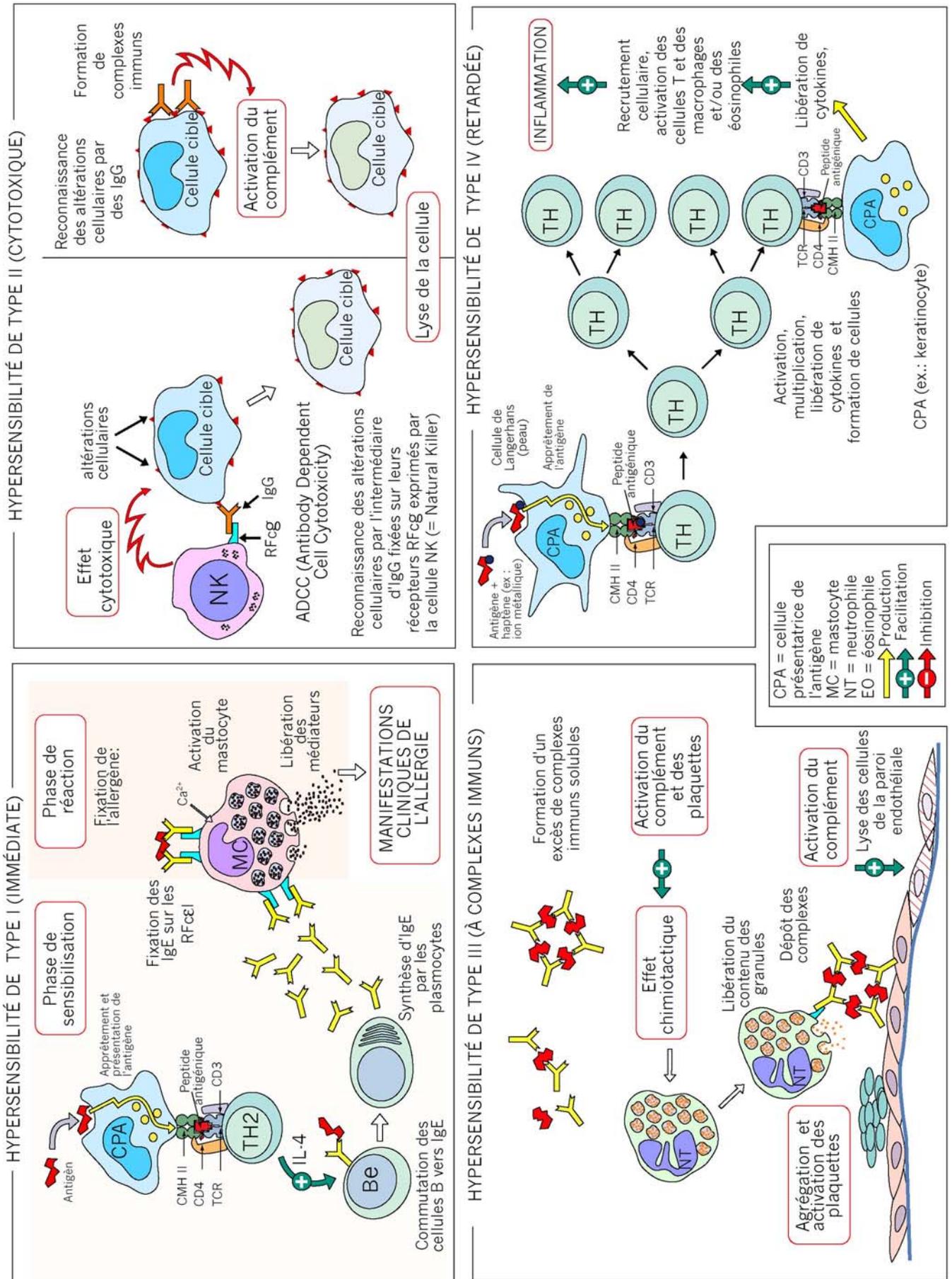
DUALITÉ FONCTIONNELLE DES LYMPHOCYTES TH

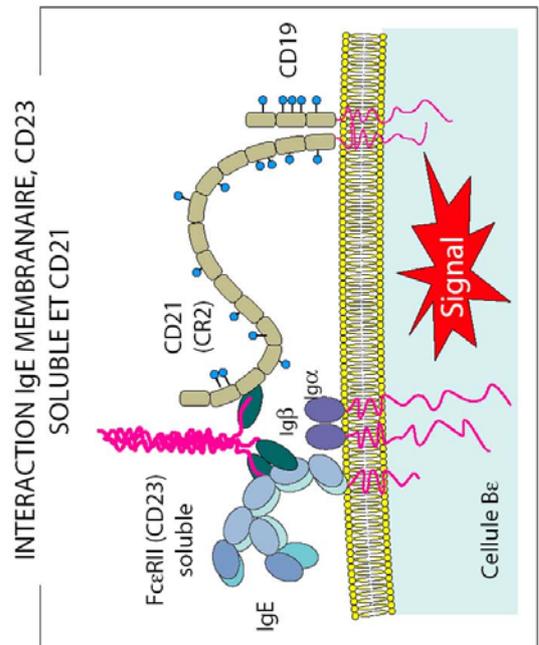
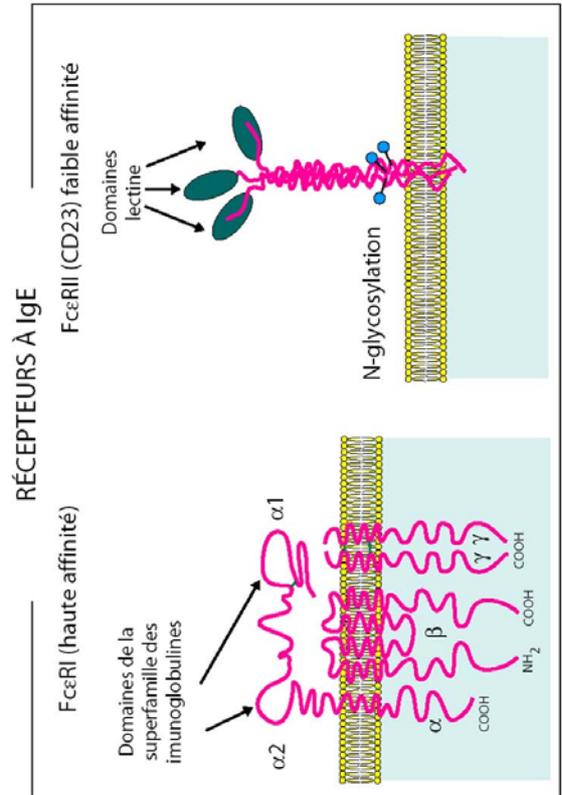
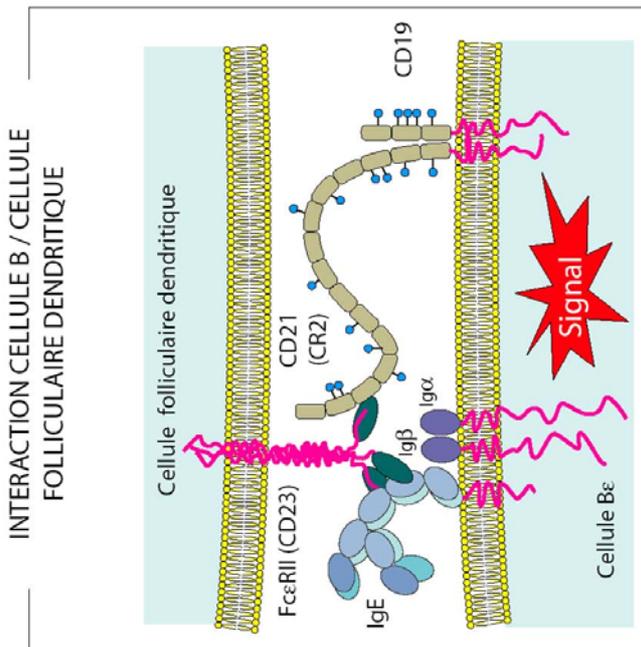
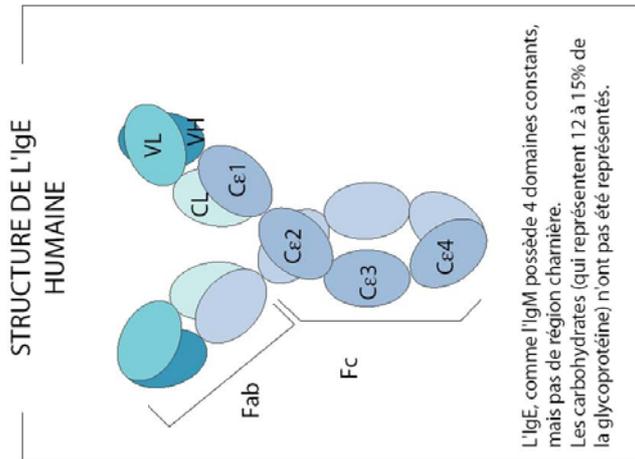
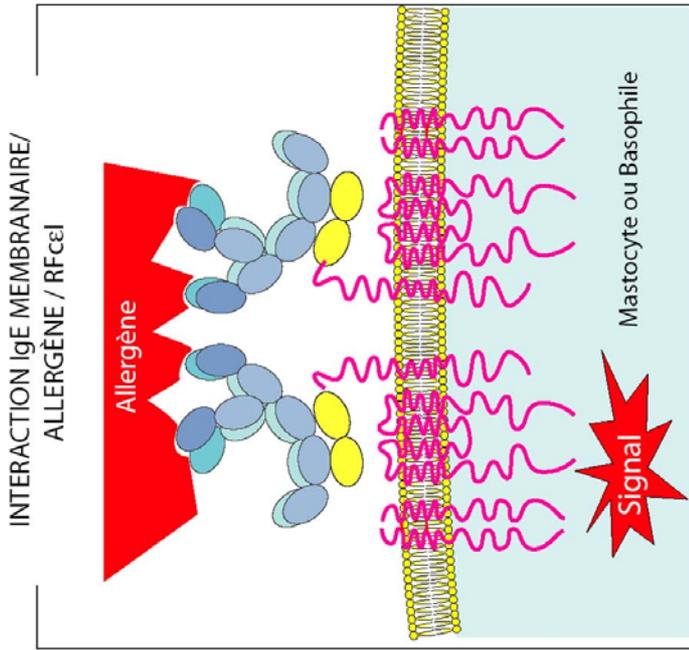


EXPRESSION CELLULAIRE DES RECEPTEURS POUR L'IgE

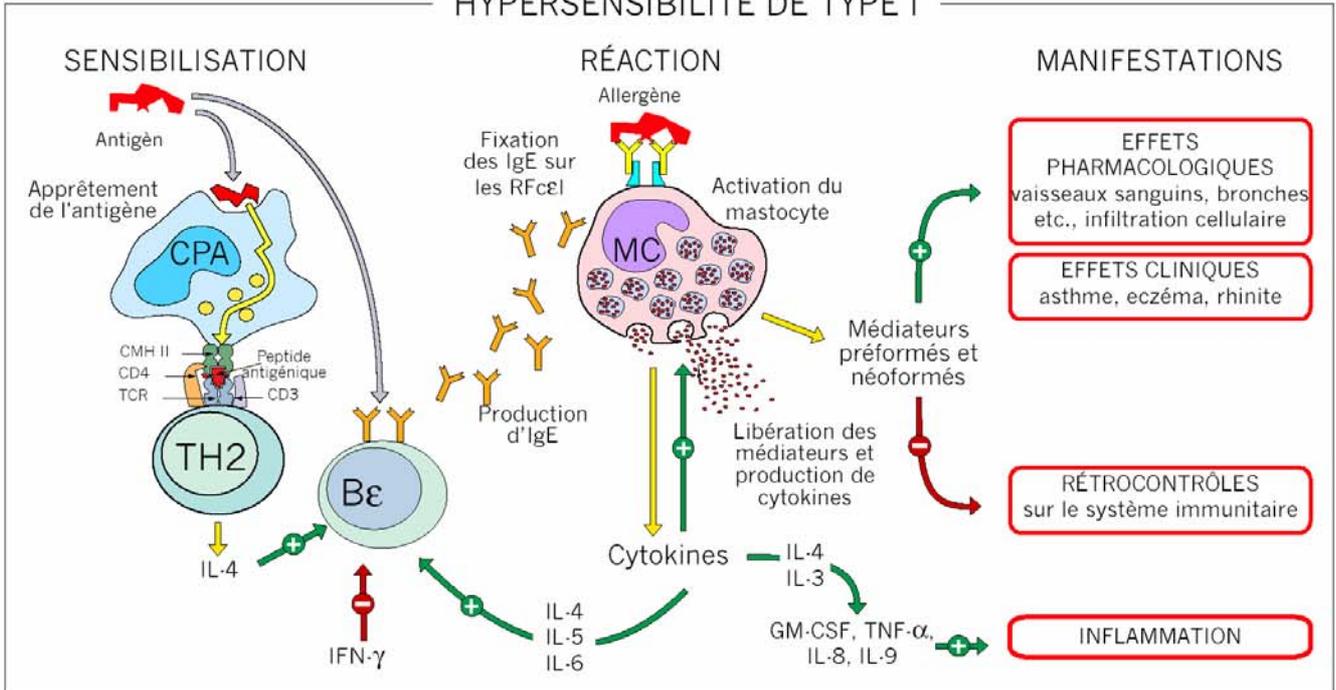
Cellule	Type de récepteur	Fonction régulatrice et/ou de défense	Fonction pro-inflammatoire
Mastocytes, Basophiles	RFcεI	Présentation de l'Ag, inflammation anti-parasitaire	Médiateurs spasmogènes, interleukines
Cellules de Langerhans	RFcεI, RFcεII (CD23)	Présentation de l'Ag	
Monocytes, Macrophages	RFcεII (CD23)	Présentation de l'Ag	Médiateurs spasmogènes, cytotoxiques, interleukines
Lymphocytes B		Présentation de l'Ag, régulation de la synthèse des IgE	
Lymphocytes T		Contrôle de la prolifération	
Éosinophiles		Cytotoxicité anti-parasitaire	Médiateurs spasmogènes, cytotoxiques, interleukines
Plaquettes		Médiateurs cytotoxiques	
Cellules Folliculaires Dendritiques (CFD)		Contrôle de la spécificité des récepteurs B, différenciation en plasmocytes, via sCD23	
Cellules épithéliales thymiques		Maturation des précurseurs via sCD23	
Cellules stromales médullaires		Maturation des précurseurs via sCD23	



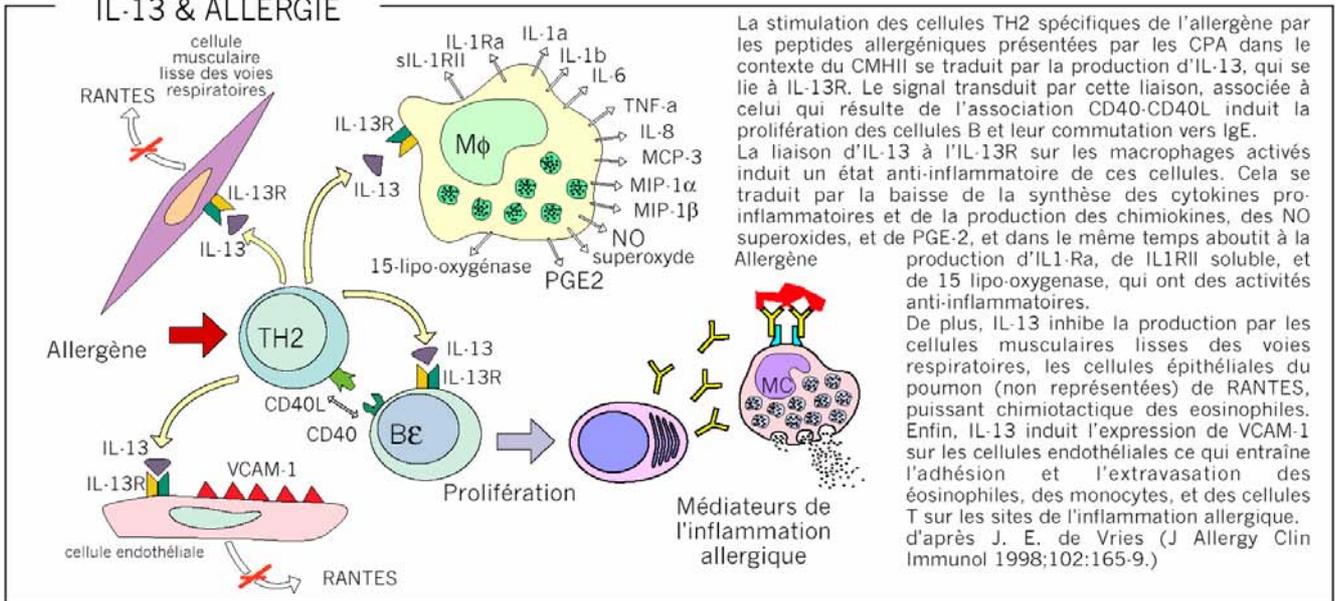




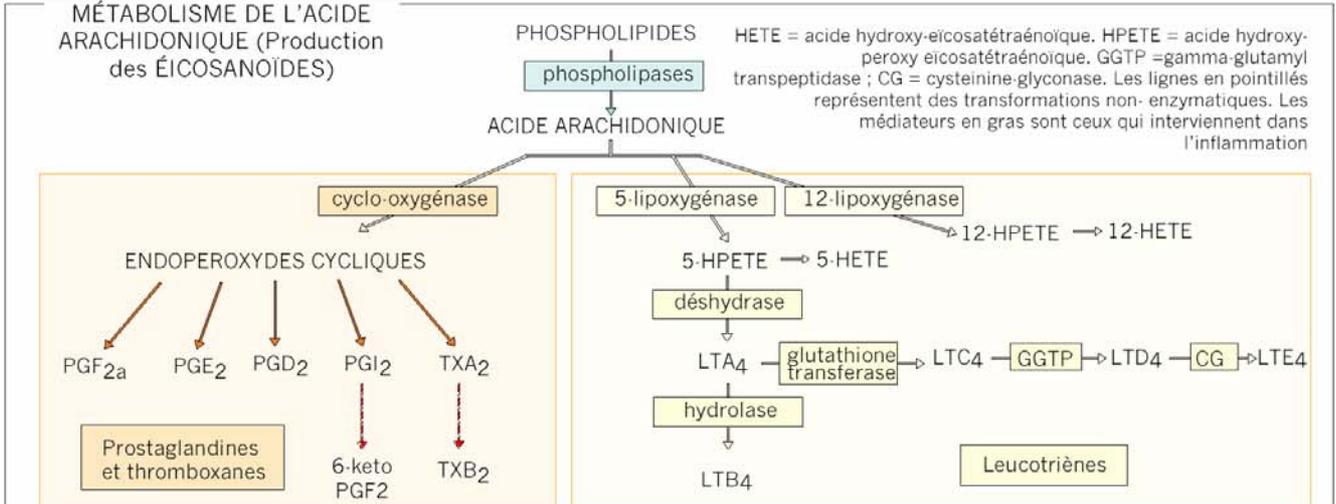
HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE I



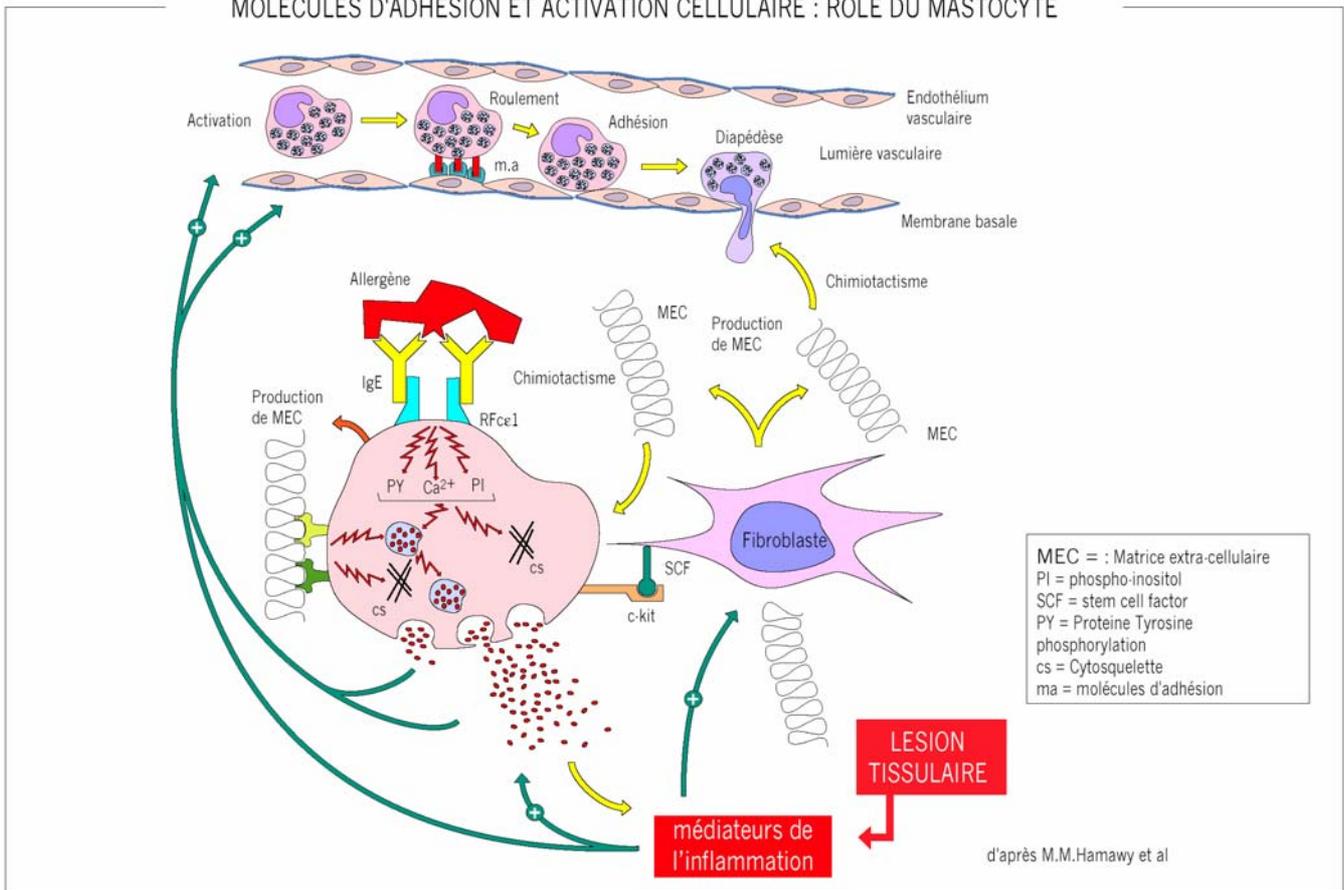
IL-13 & ALLERGIE



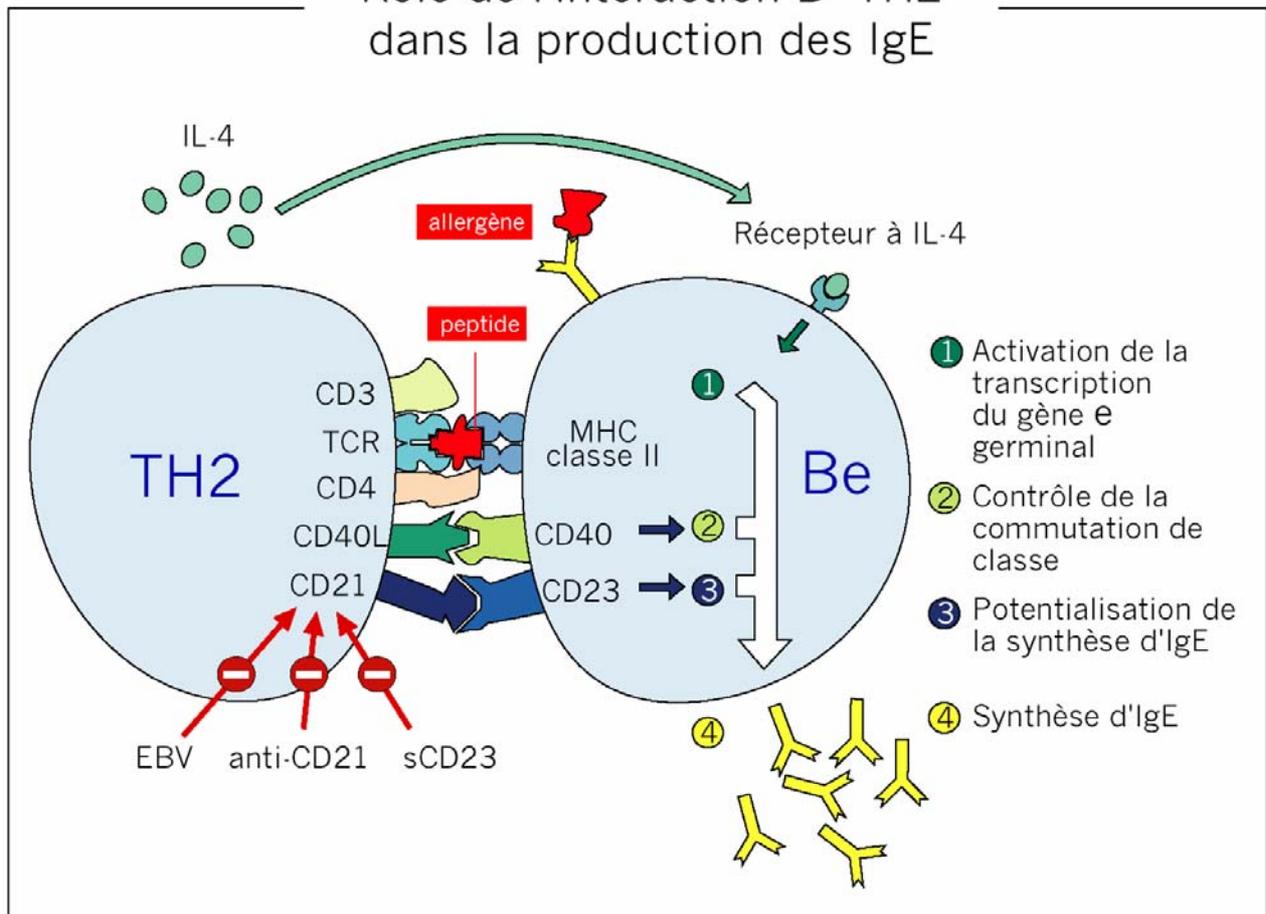
MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE (Production des ÉICOSANOÏDES)



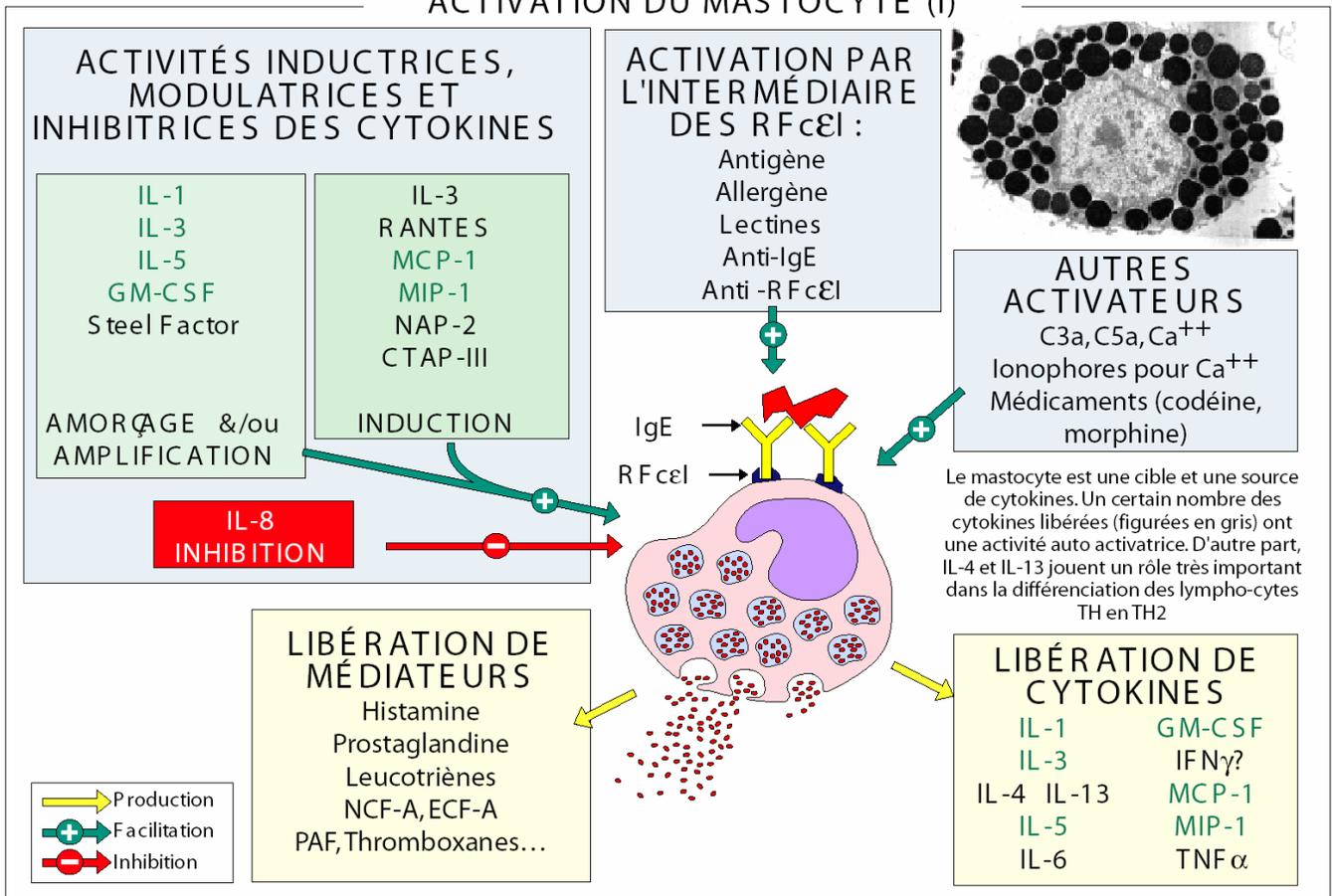
MOLECULES D'ADHESION ET ACTIVATION CELLULAIRE : RÔLE DU MASTOCYTE



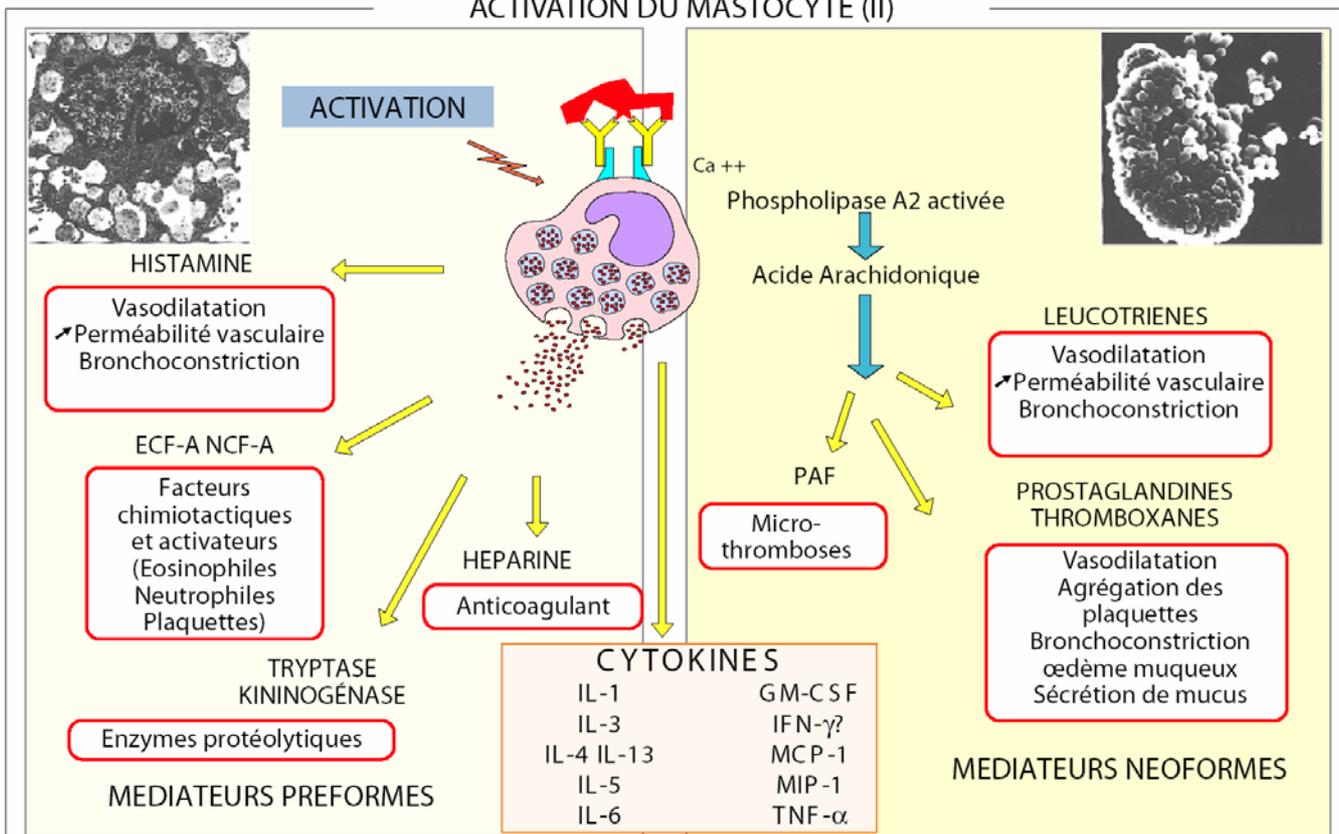
Rôle de l'interaction B -TH2 dans la production des IgE

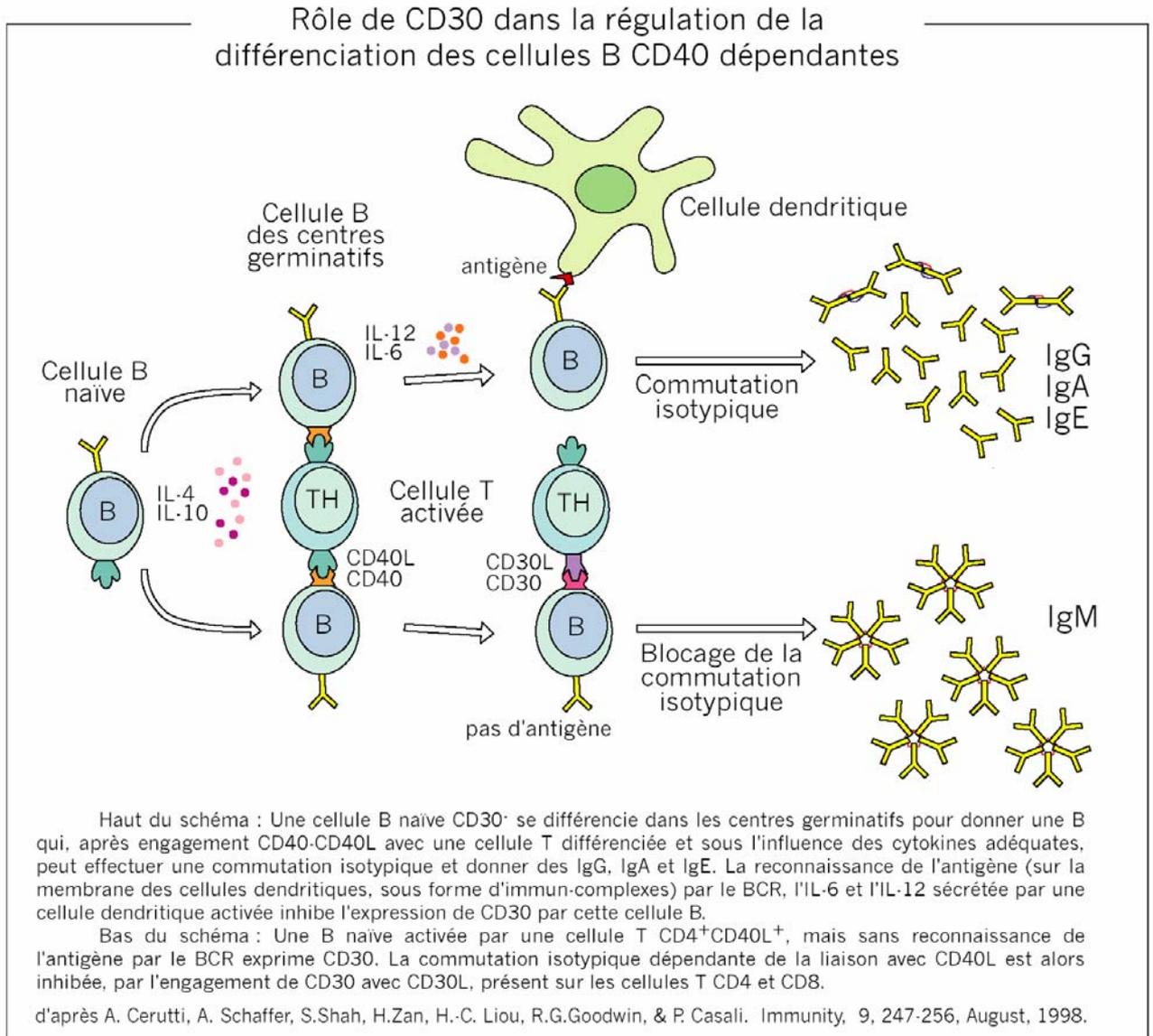
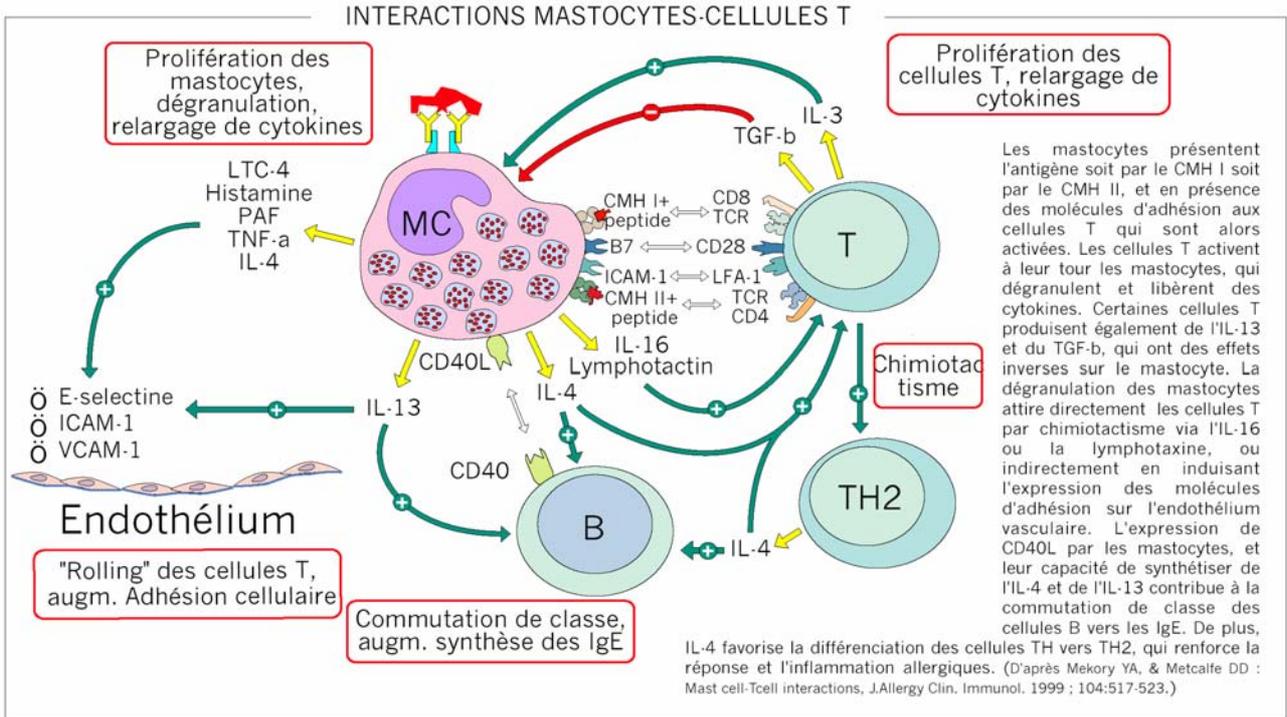


ACTIVATION DU MASTOCYTE (I)



ACTIVATION DU MASTOCYTE (II)





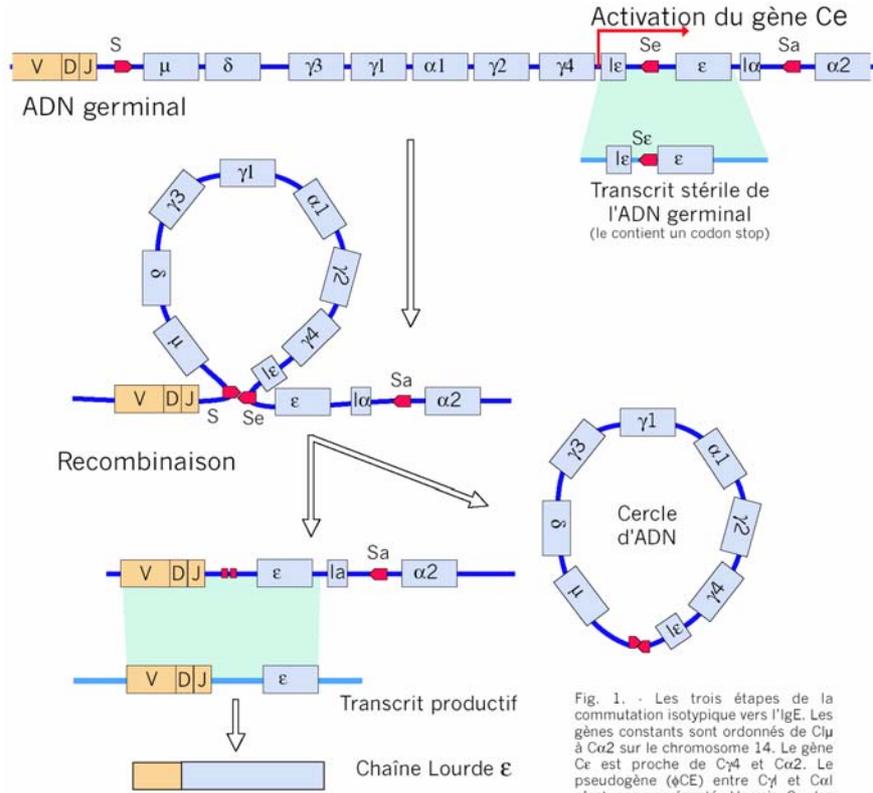


Fig. 1. - Les trois étapes de la commutation isotypique vers l'IgE. Les gènes constants sont ordonnés de Cμ à Cα2 sur le chromosome 14. Le gène Ce est proche de Cγ4 et Cα2. Le pseudogène (φCE) entre Cγ1 et Cα1 n'est pas représenté. Hormis Ce, les gènes constants sont précédés par une séquence switch de longueur variable (seuls Sp, Se et Sa2 sont représentées ici). L'appariement de la séquence Se avec la séquence Sp proximale forme une boucle dont l'excision entraîne la perte de l'ADN intermédiaire et assure la jonction du gène Ce au gène variable (VHDJHJ). Le choix du gène Ce est dicté par son activation transcriptionnelle, à l'origine d'un transcrit stérile, car l'exon initial le inclut un codon stop. L'exon le est éliminé par la recombinaison, si bien que le transcrit final est productif, codant pour la chaîne lourde ε. La commutation isotypique directe illustrée ici peut, plus rarement, se produire de manière séquentielle, avec recombinaison d'un gène CH en localisation intermédiaire.

D'après J.P.Dessaint et P.Labalette, Rev Fr. Allergol, 1995, 35 : 554-564

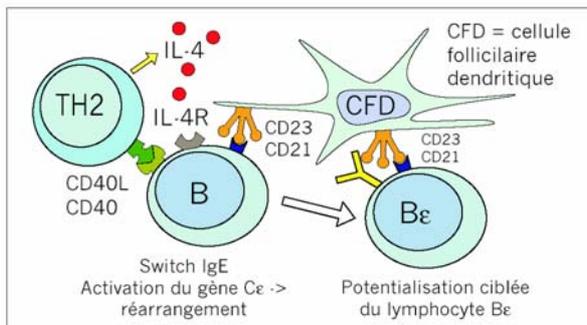


Fig. 2. - Contrôle de la commutation isotypique vers l'IgE. L'interaction du CD40 ancré dans la membrane du Lymphocyte B avec son ligand exprimé par le Lymphocyte T activé initie la recombinaison, mais c'est l'interleukine-4 (ou à défaut l'IL-13) qui, en activant le promoteur du gène Ce, détermine quel isotype sera produit. Le "modèle d'accessibilité" postule que l'activation transcriptionnelle du gène Ce remanie l'ADN pour exposer la séquence switch Se. La voie CD40 et l'IL-4 (ou l'IL-13) agissent en synergie pour mettre en œuvre la recombinaison. L'interaction CD21 CD23 amplifie l'effet des signaux CD40 + IL-4 avant et après le switch. La prolifération et différenciation des lymphocytes seront ensuite contrôlés par d'autres signaux, d'abord dans la zone claire du centre germinatif, puis dans la moelle ou dans les muqueuses. Lors d'une réponse secondaire, un switch direct impliquant un Lymphocyte B "naïf" ou un switch séquentiel impliquant un Lymphocyte B_μ ou B_{α1} "mémoire" peuvent se produire.

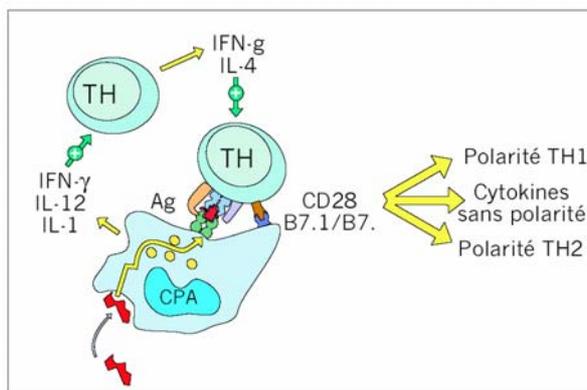


Fig. 3. - Polarisation fonctionnelle des lymphocytes T. Pris dans leur ensemble, les lymphocytes T activés peuvent produire une quinzaine de cytokines (interleukines, chémokines, interféron-γ, TNF, etc.), mais chaque cellule a un profil de sécrétion plus restreint. Aux étapes précoces de leur activation (cellules T naives) ou réactivation (cellules T mémoire) les lymphocytes T ne synthétisent guère que l'IL-2, mais leur capacité de production peut ensuite se diversifier s'ils reçoivent les co signaux adéquats. L'analyse des profils de sécrétion de l'ensemble de lymphocytes T spécifiques d'un antigène révèle un continuum ou certaines cytokines (IL-2, IL-10, IL-13) semblent peu compartimentées. D'autres (IFN-γ d'une part, IL-4 et l'IL-5 d'autre part) ont une production plus polarisée, selon la dose d'antigène, la nature de la molécule (B7-1 versus B7-2) qui se combine au récepteur CD28 et la présence de certaines cytokines émanant de la cellule présentatrice ou d'autres cellules proches. La régulation de certaines interleukines peut ainsi apparaître coordonnée (IL-4 et IL-5 coexistent dans le lavage broncho-alvéolaire dans l'asthme allergique, d'où l'hypothèse d'un "profil Th2"), mais s'avère en fait autonome (dans l'asthme non allergique l'IL-5 est détectée en l'absence d'IL-4 [22]). Pour

