

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



SCD UNIV.LIMOGES



ANNEE 2007

THESE N° ~~354~~
3307/1

LES ALLERGIES AU LATEX

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 28 mars 2007 à Limoges

par

Anne DENIS

Née le 24 mars 1981 à Châteauroux

JURY

Monsieur le Professeur BENEYTOUT.....Président

Par ordre alphabétique

Madame MOREAU, *maître de conférences*..... Directeur de thèse

Madame NOUGIER-RATEAU, *pharmacien*..... Juge

Monsieur le Docteur TOURAINÉ, *praticien hospitalier*..... Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX

ASSESEURS : Madame le Professeur Dominique CHULIA
Monsieur Francis COMBY

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE - BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE – MATHEMATIQUES – INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE - BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE - ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE - CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES – INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scé M. le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scé M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scé M. le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scé M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scé Mme. le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scé M. le Prof. BUXERAUD

REMERCIEMENTS

Monsieur le **Professeur Beneytout**,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Madame **Moreau**,

Je vous remercie de toute l'aide que m'avez apportée lors de la réalisation de ce travail et d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Je vous prie d'accepter mes remerciements et ma reconnaissance.

Monsieur le **Docteur Touraine**,

Vous m'avez fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements

Madame **Nougier-Rateau**,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie dans votre officine, et d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Veuillez accepter mes remerciements.

Madame **Sausseau** (Laboratoire Stallergène),

Je vous remercie de la documentation que vous m'avez fournie et de m'avoir consacré de votre temps.

Mes parents, ma sœur, Alexis,

Je vous remercie de votre soutien et de votre patience tout au long de mes études.

Mes amis,

Je vous remercie pour votre soutien, votre écoute et pour tous ces moments que l'on a partagés.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1ère partie : GÉNÉRALITÉS SUR LES ALLERGIES AU LATEX

I. Qu'est ce que le latex, d'où vient-il ?

1. Historique
2. Origine et fabrication du latex
 - a. Origine du latex
 - b. Récolte
 - c. Préparation et fabrication

II. Epidémiologie

1. Premiers cas décrits
2. Aspects épidémiologiques actuels
 - a. Méthodes d'études épidémiologiques
 - b. Résultats

III. Les réactions d'hypersensibilité

1. Hypersensibilité de type I
 - a. Mécanisme
 - b. Allergènes
 - c. Anticorps de la classe des IgE
 - d. Mastocytes et basophiles
2. Hypersensibilité de type II
3. Hypersensibilité de type III
4. Hypersensibilité de type IV

2^{EME} PARTIE : LES ALLERGENES EN CAUSE

I. Nature des allergènes

1. Les allergènes du latex
 - a. Allergènes de la nomenclature
 - b. Allergènes hors nomenclature
 - c. Intérêt pratique de la connaissance des allergènes du latex naturel
2. Adjuvants de fabrication

II. Les objets en cause

1. Objets contenant du latex dans le domaine médical
2. Objets d'usage courant contenant du latex

III. Facteurs de risque de sensibilisation au latex

1. Atopie
2. Exposition professionnelle
3. Multi-opérés et spina bifida
4. Autres facteurs de risque
 - a. Le sexe
 - b. Allergies alimentaires
 - c. Lésions cutanées
 - d. Facteurs génétiques
5. Divers

IV. Manifestations cliniques

1. Réactions allergiques de type immédiat
 - a. Urticaire de contact
 - b. Rhinite, conjonctivite et asthme
 - c. Choc anaphylactique
2. Eczéma allergique de contact
3. Dermite ou irritation cutanée

V. Allergies croisées entre le latex et les autres végétaux et autres pathologies associées

1. Végétaux impliqués dans les réactions croisées avec le latex
2. Prévalence de l'allergie au latex chez les allergiques aux fruits et aux légumes
3. Prévalence de la sensibilisation aux fruits et légumes chez les allergiques au latex
4. Réactions croisées immunologiques

3^{EME} PARTIE : PRISE EN CHARGE DE CETTE PATHOLOGIE

I. Diagnostic

1. Contexte historique des méthodes de diagnostic
2. L'interrogatoire
3. Tests cutanés
 - a. Principe des tests cutanés
 - b. Tests cutanés à lecture immédiate : prick-tests
 - c. Tests cutanés à lecture retardée : patch-tests
4. Examens biologiques
 - a. Dosage des IgE spécifiques
 - b. Autres techniques biologiques

5. Tests de provocation
 - a. Test de provocation cutanée avec le port d'un gant
 - b. Test de provocation par voie inhalée
 - c. Test de provocation conjonctivale

II. Prévention

1. Prévention primaire
2. Prévention secondaire
3. Précautions à prendre dans les unités de soins
4. Recommandations au patient allergique au latex [194]

III. Traitements

1. Le traitement de l'allergie immédiate au latex
 - a. Les antihistaminiques
 - b. Les corticoïdes
 - c. Les bêta-2-agonistes (adrénaline, salbutamol...)
2. Stratégie de prise en charge du choc anaphylactique
3. Eczéma de contact allergique
4. Dermatite d'irritation
5. Immunothérapie spécifique

CONCLUSION

ABREVIATIONS

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

Le latex naturel est une substance biologique d'origine végétale extraite de la sève de l'arbre *Hevea brasiliensis*, principalement produit aujourd'hui dans le sud-est asiatique. C'est un produit omniprésent utilisé dans de très nombreux domaines, autant dans le cadre professionnel que privé.

Depuis la fin des années 80, les manifestations d'allergies aux protéines de latex se sont accrues, phénomènes dues en partie à l'utilisation massive des gants, depuis le développement des risques de contamination par le virus HIV et les dangers d'infections nosocomiales. Ces allergies constituent une réelle préoccupation chez les sujets exposés, notamment dans les professions de santé. C'est un sujet aujourd'hui bien connu et largement publié. Il s'agit d'un grave problème de santé publique car plus de 1% de la population générale et plus de 10% du personnel de santé présentent une allergie aux protéines de latex. C'est pourquoi la fréquence du dépistage des allergies au latex a augmenté ces dernières années.

Après avoir fait une présentation générale du latex et abordé les différents mécanismes à l'origine des allergies, nous étudierons les allergènes du latex que l'on connaît aujourd'hui, ainsi que les facteurs de risque de sensibilisation au latex mais aussi les manifestations cliniques que l'on peut attribuer lors de l'utilisation d'objets contenant du caoutchouc. Une dernière partie s'intéressera à la prise en charge de ces allergies, car la gravité potentielle de l'allergie au latex, de même que son caractère invalidant pour la carrière professionnelle du personnel de santé nécessite la prise de mesures de prévention efficace, sous peine de voir se développer le nombre de sujets sensibilisés.

1^{ère} partie :

**GÉNÉRALITÉS SUR LES
ALLERGIES AU LATEX**

I. Qu'est ce que le latex, d'où vient-il ?

1. Historique

L'utilisation de latex ou caoutchouc naturel apparaît en Amérique du Sud et au Mexique bien avant les civilisations précolombiennes. Les populations indiennes l'utilisaient entre autre pour la fabrication de ballons pour un jeu rituel auquel put assister Christophe Colomb.

Au XV^{ème} siècle, les premiers conquistadors européens débutent l'exploitation des hévéas en Amazonie mais sans vraiment maîtriser l'usage du latex.

Ce n'est qu'en 1736 que Charles Marie de la Condamine, mandaté par l'Académie des Sciences de Paris pour une toute autre recherche, redécouvre l'existence de cet arbre (*Heve* pour les Indigènes) qui produit le latex naturel.

Vers la fin du XVIII^{ème} siècle en Europe, Mac Intosh, séduit par ces travaux, se lance dans la fabrication de toiles imperméables, remplaçant les toiles cirées. Mais ces objets en caoutchouc deviennent poisseux en vieillissant et cassant au froid.

En 1836, Goodyear découvre la vulcanisation, c'est-à-dire un procédé de chauffage du latex mélangé à du soufre, cette technique permettant de faire passer le caoutchouc d'un état plastique à un état élastique irréversible. Mais c'est Thomas Hancock, un Britannique, qui réinvente et nomme ce procédé en 1843, tout en déposant un brevet.

Vers 1876, au Brésil, des Britanniques importent illégalement des graines en Angleterre qui seront à l'origine de la plupart des plantations d'*Hevea brasiliensis* dans le monde, notamment en Extrême-Orient qui possède aujourd'hui environ 90% de la production mondiale.

En 1870, le latex est utilisé en remplacement des intestins d'animaux pour fabriquer des préservatifs.

En 1888, Dunlop invente la chambre à air et le pneumatique creux, ce qui assure l'essor industriel du caoutchouc.

Ce n'est qu'en 1894 que Halsted, de Baltimore, utilise pour la première fois des gants chirurgicaux en latex.

Lors de la seconde Guerre Mondiale, les plantations d'hévéa d'Extrême-Orient passent sous le contrôle des Japonais et l'approvisionnement en caoutchouc naturel devient alors

impossible pour les Etats-Unis. Ces derniers se lancent alors dans la fabrication de caoutchoucs synthétiques [127, 99, 169].

2. Origine et fabrication du latex

a. Origine du latex

Le latex est un produit d'origine végétale, contenu dans la sève d'*Hevea brasiliensis*. En réalité, le terme « latex » dérive du latin et signifie « liquide, liqueur » ; il correspond à une substance naturelle d'origine végétale d'aspect laiteux, sécrétée par un certain nombre de famille de plantes en cas de traumatismes ou d'agression par un agent infectieux.

Il faut distinguer le caoutchouc naturel du caoutchouc synthétique, produit à partir de dérivés du pétrole.

La grande majorité de la production actuelle de caoutchouc naturel provient du latex d'*Hevea brasiliensis*. Cet arbre, de 20 à 30 mètres de haut en moyenne, appartenant aux angiospermes dicotylédones de l'ordre des Euphorbiacées, est originaire des forêts amazoniennes. On trouve des plantations dans de nombreuses régions tropicales, la culture de l'hévéa nécessitant des conditions climatiques particulières [169].

L'écorce tendre (liber) de l'hévéa est formée d'un réseau de vaisseaux : le tissu laticifère, indépendant de la sève, elle-même véhiculée dans le tissu sous-jacent (cambium). Dans les cellules laticifères, on trouve de nombreuses particules formées de longues chaînes de *cis*-1,4 polyisoprène qui sont entourées par une enveloppe riche en phosphoglycolipoprotéines, en enzymes et en facteur d'élongation (Hev b 1) participant à l'allongement des chaînes. Ces particules sont chargées négativement, évitant ainsi la coagulation spontanée du latex. Cependant, il existe d'autres particules, riches en enzymes diverses, qui participent à la coagulation naturelle, notamment lors de traumatismes infligés à l'écorce de l'arbre ; ces particules ont également des propriétés anti-microbiennes et antifongiques [99].

Jusqu'au XIXème siècle, seul le Brésil possède des plantations d'hévéa ; mais très rapidement, les Britanniques importent les graines dans leurs colonies d'Extrême-Orient. Aujourd'hui, 80% de la production mondiale est concentrée dans trois pays principalement : l'Indonésie, la Thaïlande et la Malaisie [169].

Le caoutchouc peut être produit sous deux formes, solide ou liquide :

- le caoutchouc solide est utilisé principalement pour la fabrication de pneumatiques.
- le caoutchouc liquide sert à fabriquer entre autres les gants de ménage et de chirurgie, les préservatifs, les ballons, les fils élastiques. Ce sont ces produits qui sont à l'origine de la plupart des réactions anaphylactiques au latex [127].

b. Récolte

Le latex naturel est récupéré par incision de l'écorce de l'hévéa, appelé aussi « saignée ». Ce latex est une émulsion de particules de caoutchouc dans un sérum aqueux. Il doit être rapidement traité pour éviter une coagulation spontanée [127].

Le latex frais est un liquide laiteux, blanc, opaque, constitué d'une dispersion colloïdale de globules de caoutchouc dans un milieu aqueux appelé sérum. Le latex étant un produit naturel, sa composition varie en fonction des saisons, de la nature du sol, de l'âge des arbres, ... [103].



Figure 1: culture et récolte d'Hevea brasiliensis [147]

c. Préparation et fabrication

➤ *Stabilisation du latex*

Après avoir été récupéré sur l'arbre, le latex doit être rapidement traité, pour éviter sa dénaturation provoquée par les bactéries. Dès la récolte, le latex sera ainsi centrifugé tout en le maintenant en suspension dans de l'eau avec adjonction de différents produits stabilisants, comme des agents mouillants, des tensioactifs, des gélifiants, des protéines. Deux voies existent faisant appel à des solutions d'ammoniaque plus ou moins concentrées, qualifiant les procédés soit de *Hatz* (« high ammonia latex ») ou de *Latz* (« low ammonia latex ») contenant respectivement 0,7% et 0,22% d'ammoniaque [169] ; ceci modifie l'allergénicité des protéines du latex naturel [99]. Cette phase préliminaire est indispensable avant de transformer le latex à des fins industrielles.

➤ *Transformation du latex*

Après stabilisation, le latex est concentré approximativement jusqu'à 60% en caoutchouc par centrifugation.

Afin d'obtenir les propriétés finales du produit comme la résistance, l'élasticité, un certain nombre de produits chimiques doit être utilisé mais ces derniers entraînent la présence de résidus susceptibles d'entraîner des intolérances et des phénomènes allergiques. Ces agents chimiques peuvent être par exemple des stabilisants comme le disulfure de tétraméthylthiurame/oxyde de zinc (TMTD/ZnO) [103].

Puis sont ajoutés des vulcanisants (qui transforment le latex plastique en latex élastique) associés à des accélérateurs de vulcanisation. La vulcanisation effectuée à chaud correspond à la liaison des ponts disulfures des chaînes polyisopréniques, ce qui permet aux longs édifices moléculaires de revenir à leur position initiale après étirement. Les vulcanisants sont des dérivés soufrés, les accélérateurs de réaction sont des carbamates, des thiazolés, des guanidines... tous suspects en terme de tolérance cutanée.

D'autres produits adjuvants vont entrer dans la formulation finale, comme des antioxydants qui permettent de ralentir le vieillissement du caoutchouc face aux agressions de l'air (oxygène, ozone), ou comme les différentes charges à visée opacifiante ou colorante. Ces produits chimiques peuvent être à l'origine des eczéma de contact aux caoutchoucs [169].

Remarque : les caoutchoucs synthétiques

Les caoutchoucs synthétiques sont fabriqués industriellement à partir du pétrole. Leur composition est complexe et variée. La polymérisation des différents composés donne naissance à des homopolymères ou des copolymères.

Les homopolymères sont :

- le polychloroprène ou Néoprène®, développé depuis 1931 par Dupont ; c'est le latex synthétique se rapprochant le plus du caoutchouc naturel mais qui a une résistance aux huiles, aux hydrocarbures aliphatiques, une tenue à la lumière et à l'ozone nettement supérieure [127].
- le polyisobutylène
- le polyisoprène
- ...

Les copolymères sont des associations :

- styrène-butadiène,
- styrène-butylène-éthylène (Tactilon®),
- acrylonitrile butadiène (Nitrile®),
- styrène-isoprène-styrène (Elastylon®)
- ...

Leur structure moléculaire présente une élasticité naturelle ou il peut être nécessaire de recourir à des agents de vulcanisation.

II. Epidémiologie

1. Premiers cas décrits

Le premier cas d'hypersensibilité au latex fut signalé par le Dr Stern en 1927. Ce dernier rapporte l'admission d'une femme de 48 ans à l'hôpital car elle souffrait d'une urticaire étendue à tout le corps et au visage. Pendant son séjour hospitalier, un œdème de Quincke s'est même installé. L'anamnèse de la patiente n'a rien apporté. La patiente n'avait

modifié ni son domicile, ni ses habitudes de vie. Cependant, en mai 1926, elle avait subi des soins dentaires ; elle pensait donc que sa maladie pouvait être en rapport avec une injection d'anesthésique. Mais une seule injection n'aurait pu provoquer une urticaire qui, six mois plus tard, persistait encore avec une intensité identique. L'attention fut alors portée sur les dents de la patiente : elle avait une prothèse de la mâchoire supérieure en place depuis mai 1926. Cette prothèse fut retirée et rapidement le prurit diminua d'intensité, l'urticaire disparut complètement en quelques heures. Si on remettait en place la prothèse, les troubles réapparaissaient avec la même gravité. Après avoir étudié la sensibilité de la patiente à plusieurs composants de la prothèse sans résultat, des études sur le support en latex furent entreprises. Après avoir déposé un petit morceau de latex dans la bouche de la patiente, des papules ainsi que des bandes rougeâtres sous la langue apparurent, reproduisant ainsi l'ancien tableau de l'urticaire généralisée. C'est ainsi qu'en fut déduit qu'il s'agissait d'une hypersensibilité au latex, allergie non décrite jusqu'alors [133].

Il faut ensuite attendre 1979 pour qu'un autre cas d'urticaire soit rapporté par Nutter [121]. L'allergie avait été provoquée par le port de gants en latex utilisés par une ménagère.

2. Aspects épidémiologiques actuels

L'allergie immédiate aux protéines de latex naturel (PLN) ne commence à être signalée, avec une fréquence croissante, qu'à partir de 1986. Il paraît vraisemblable que l'on se trouve en présence d'une explosion réelle de la prévalence de cette allergie, bien plus qu'une méconnaissance antérieure du diagnostic. En effet, les tableaux cliniques de prurit et d'urticaire des mains associés à une rhinite ou une conjonctivite, voire un choc anaphylactique, sont bien trop caractéristiques pour avoir pu aussi longtemps échapper aux médecins.

Il semble également évident que la croissance considérable de l'utilisation de gants poudrés à usage unique en milieu médico-chirurgical représente le facteur essentiel de sensibilisation [99]. L'apparition du sida dans les années 1980 a entraîné une explosion de la consommation de gants en latex. Par ailleurs, de nouvelles entreprises moins expérimentées, créées pour faire face à cette demande, ont pu produire des articles de moins bonne qualité.

a. Méthodes d'études épidémiologiques

➤ *Symptômes cliniques*

Parmi les manifestations cliniques, l'urticaire des mains est la plainte la plus fréquemment rencontrée. Mais elle ne traduit pas nécessairement une allergie immédiate au latex lorsqu'elle est isolée, sans conjonctivite, ni rhinite, ni asthme, ni choc anaphylactique. Par exemple, chez le personnel médical et paramédical de salles d'opération ou de réanimation, au moins un sujet sur trois se plaint d'une dermatite des mains avec prurit. La distinction entre des phénomènes d'irritation, comportant le plus souvent des lésions érythémateuses et prurigineuses sur la face palmaire, d'une part, et un eczéma de contact, d'autre part, localisé plus volontiers sur la face dorsale des mains et des doigts (12 à 24h après le port de gants), ou enfin un urticaire, n'est pas toujours facile, surtout si l'on se base seulement sur un questionnaire. Dans le travail de Ramsing et Agner réalisé en 1996 [137], une dermatite d'irritation apparaît dans 16% des cas chez 37 volontaires sains ayant porté des gants poudrés en latex 6 heures par jour durant 2 semaines.

Inversement, chez des sujets exceptionnellement exposés aux protéines de latex naturel, des symptômes comme une rhinite, une conjonctivite voire un angio-œdème, peuvent, en l'absence d'une consultation spécialisée, être attribués à tort par le malade ou son médecin à bien d'autres allergènes.

➤ *Tests cutanés*

Les tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests) figurent presque toujours dans les études épidémiologiques. Cependant, ces tests peuvent être d'interprétation difficile lorsqu'ils sont faiblement positifs (papule entre 3 et 5 mm et érythème inférieure à 10 mm). De même, ils peuvent être faussement positifs pour 3 à 5% de la population qui souffre d'un dermographisme.

De plus, l'extrait allergénique utilisé représente une autre source d'erreur. Dans une étude menée en 1994 sur 40 allergiques aux protéines de latex, avec un diagnostic confirmé par une histoire clinique typique, 3 extraits ont été testés (Allerbio®, France - ALK®, Danemark - Stallergènes®, France) : 65% (26 sur 40) des malades seulement avaient les trois tests cutanés simultanément positifs, 19,6% (9 sur 40) deux tests positifs et 12,5% n'ont eu

qu'un seul test positif. Ainsi, l'utilisation d'un seul extrait aurait donné des résultats faussement négatifs dans 5 à 16% des cas [11]. A partir de 1997, l'emploi d'un extrait standardisé (Stallergènes®) obtenu à partir de latex congelé non ammoniacé a amélioré la reproductibilité [174]. Cependant, on observe encore près de 5% de tests faussement négatifs chez des malades ayant une histoire clinique typique, si bien qu'en routine, il est d'usage de tester deux extraits (Allerbio® et Stallergènes®).

➤ *IgE spécifiques*

Le dosage des IgE spécifiques sériques constitue le troisième élément sur lequel reposent certaines enquêtes épidémiologiques. C'est ainsi que dans la population générale, représentée par 1000 donneurs de sang, on observe une prévalence de 6,5% d'IgE spécifiques aux protéines de latex naturel (technique Alastat®) [123]. Ceci ne correspond pas à la réalité estimée généralement à 1%. La sensibilisation fréquente croisée des protéines de latex avec d'autres végétaux explique certainement cette prévalence excessive.

Une étude de Porri *et al.* [131], sur une population générale de 258 sujets de 20 à 40 ans consultant pour un bilan de santé, montre que 6,6% d'entre eux ont simultanément un test cutané positif au latex et des IgE spécifiques. Cependant, seulement 1,6% avaient eu des manifestations cliniques au port des gants, ce qui s'avère plus proche du chiffre de 1% de prévalence communément admis.

La possibilité d'allergie croisée entre protéines de latex et toute une série de fruits et légumes complique sérieusement les études basées sur les tests cutanés et dosages d'IgE spécifiques ; on sait en effet que des IgE peuvent reconnaître un épitope (partie d'un antigène) commun à plusieurs protéines différentes, sans qu'il y ait de conséquence clinique.

C'est donc pour ces raisons que la clinique prime sur les tests cutanés.

b. Résultats

➤ *En milieu médico-chirurgical*

La prévalence de l'allergie aux PLN est très dépendante de facteurs de risque bien établis comme le terrain atopique, l'allergie aux fruits, en particulier avocat, banane, etc., la

fréquence et l'importance du contact avec les protéines de latex et certainement la quantité de PLN véhiculées dans l'air ambiant par l'intermédiaire de la poudre d'amidon.

A partir des années 1980, les études de prévalence de l'allergie au latex liées au port de gants se sont multipliées, surtout parmi le personnel médical ou paramédical. La première observation d'asthme professionnel au latex est décrite en 1988 par Seaton *et al.* [146] chez un technicien de laboratoire qui incriminait l'amidon de maïs qui poudrait ses gants ; la sensibilisation ne fut toutefois pas rapportée à sa cause.

En 1990, plusieurs observations furent simultanément publiées par Baur *et al.* [13] et Lagier *et al.* [86] chez des chirurgiens et des infirmières, démontrant l'origine aéroportée du contact sensibilisant et la présence de protéines du latex dans la poudre des gants [175]. Les observations isolées de rhino-conjonctivite et d'asthme dus soit à l'usage des gants en latex, parmi le personnel médical et paramédical, soit à leur fabrication, se sont ensuite succédées au début des années 90 [36, 52, 105, 111, 161, 167] dans la littérature médicale internationale, au Canada et en Europe occidentale.

En 1994, parmi 224 employés d'un hôpital pédiatrique, à Cincinnati, en Ohio, la prévalence de la sensibilisation cutanée au latex était de 17 % ; parmi les sujets sensibilisés, 39 % décrivaient une rhinite et 45 % une conjonctivite [191].

En 1995, en Belgique, une prévalence de 2,5 % d'asthme professionnel (prouvé par test de provocation bronchique) était observée parmi 273 employés d'un hôpital comprenant des infirmiers, des ouvriers nettoyeurs, et des techniciens de laboratoire ou de radiologie [177]. Une autre étude, publiée la même année, rapportait que 8 % des 50 ouvriers nettoyeurs d'un hôpital canadien souffraient d'une rhino-conjonctivite due au port de gants en latex [159].

Une étude canadienne, publiée en 1997 [102], trouvait une prévalence de sensibilisation cutanée au latex de plus de 9,5 % parmi 1 351 employés d'un hôpital général d'Hamilton, en Ontario ; parmi les sujets sensibilisés, la symptomatologie respiratoire chronologiquement liée au travail était rapportée beaucoup plus souvent que chez les non sensibilisés. La même année, une enquête par questionnaire et prick-tests parmi 131 étudiants et enseignants de la faculté de dentisterie de Toronto rapportait une prévalence de sensibilisation cutanée de 10 % alors que 5 % des sujets de l'étude rapportaient un asthme en présence de latex [167]. Une autre étude, parue aussi en 1997 [78] retrouvait 5,2 % de symptômes respiratoires dus au latex parmi 135 employés d'un hôpital général de Pennsylvanie utilisant de façon habituelle des gants en latex.

En 1998, une rhino-conjonctivite au latex avec ou sans urticaire de contact atteignait 4,54 % de 66 techniciens de laboratoire de Rotterdam, aux Pays-Bas [49]. Parmi 168 des 171 anesthésistes du Johns Hopkins Hospital de Baltimore, dans le Maryland, (Etats-Unis) [30], la prévalence des sujets sensibilisés au latex (prick-tests positifs) asymptomatiques était de 10,1% alors que 2,4 % étaient atteints d'urticaire, rhino-conjonctivite et asthme.

En 1999, paraissait une enquête sur la fréquence de l'allergie au latex parmi 2 864 infirmières en Pologne [124]. Une symptomatologie liée à la manipulation de latex était rapportée par 29,2 % (N = 847) d'entre elles ; un complément d'investigation était réalisé parmi certaines de ces infirmières tirées au sort, montrant que 33,3 % des sujets de l'étude qui étaient symptomatiques étaient effectivement sensibilisés au latex et que 19,7 % avaient un test de provocation nasal positif, traduisant rhinite et/ou asthme professionnel.

Une enquête concernant 300 sujets, menée en 1999 en Tunisie chez le personnel soignant de deux centres hospitaliers de Sousse (infirmiers, médecins, ouvriers, anesthésistes, sages-femmes, pharmaciens), a montré une prévalence de l'allergie au latex chez 5,3% des sujets, de catégories professionnelles différentes. La prévalence de l'atopie chez cette population allergique au latex est largement supérieure à celle de la population non réactive [115].

Quelques données chiffrées permettent d'illustrer l'importance du problème en terme de santé publique :

- aux Etats-Unis, on dénombre 5,5 millions de professionnels de santé et on estime que 250 000 à 1 millions d'entre eux sont allergiques aux PLN.
- les pourcentages sont à peu près équivalents dans d'autres pays [68, 96, 102, 151], comme le montre le tableau 1.

Les chirurgiens-dentistes représentent une population particulièrement à risque puisqu'on estime que 10 à 15% d'entre eux ont une allergie aux PLN [71]. La sensibilisation apparaît au cours des études, lors des stages cliniques. D'après le travail de Tarlo *et al.* en 1997 [167], aucun étudiant n'est allergique en 1^{ère} et 2^{ème} année alors que 10% le sont lors de leur 4^{ème} année d'études, c'est-à-dire après environ 2 ans de pratique clinique. Dans l'étude de Levy menée en 1999 dans la région parisienne, aucune sensibilisation n'est observée chez les étudiants de 3^{ème} année contre 13% environ en 5^{ème} année, après 18 à 24 mois de stages. Ce pourcentage atteint plus de 15% dans les centres n'utilisant que des gants poudrés contre 0% dans le centre où seuls des gants non poudrés sont employé depuis 3 ans au moment de l'étude [91].

Une étude française, publiée en 2005, est réalisée au CHU de Montpellier par Hemery *et al.* [72] afin de connaître la prévalence de l'allergie au latex parmi le personnel de l'hôpital. L'enquête, fondée sur la réponse à un questionnaire standard associée à la réalisation de prick-tests, a été réalisée entre 1999 et 2002 sur un échantillon de 537 agents du CHU. Sur cet échantillon, 88 personnes (16,4%) se plaignaient d'une gêne au contact des gants en latex, principalement cutanée ; 65 (12,1%) déclaraient des rhinites liées au travail, 28 (5,2%) une urticaire, 16 (1,1%) des manifestations respiratoires. Le taux de sensibilisation tout service confondu était de 7,1% (38 agents) avec une plus grande fréquence pour les services fortement exposés (11,3%). Les facteurs de risque associés à cette positivité étaient l'atopie et l'appartenance à un groupe fortement exposé professionnellement au latex.

<i>Pays</i>	<i>Année</i>	<i>Profession</i>	<i>Prévalence</i>
Finlande	1987	Chirurgiens	7,4%
	1988	Infirmières	8,2%
Allemagne	1995	Dentistes	8,7%
	1995	Ecole d'infirmières	8,6%
France	1992	Panseuses	10,7%
	1995	Ecole de panseuses	10%
	1997	Etudiants dentaires (4ème et 5ème année)	13%
	2005	Personnel de santé	10%
Canada	1997	Personnel de santé	12,1%

Tableau 1 : prévalence de l'allergie aux PLN dans le personnel de santé [99]

➤ *Autres professions exposées*

Toute activité comportant un contact, voire une inhalation répétée de poudre d'amidon riche en PLN, entraîne un risque important de sensibilisation [159, 160]. Ainsi, les coiffeurs (9,7%), les personnels de ménage (8%), les employés de fabrication de latex (11%) et de plus en plus les métiers de l'agro-alimentaire, y compris de vente dans les grandes surfaces, représentent environ 30% des patients allergiques aux PLN.

En 1995, 5,2 % des 418 ouvriers agricoles d'une pépinière espagnole utilisant des gants en latex pour leur travail étaient sensibilisés et 4,8 % présentaient une rhinite ou un asthme au latex [32].

En 1990, Tarlo et son équipe [168] au Canada, rapportaient une prévalence de 6 % d'asthme professionnel parmi les salariés d'une fabrique de gants chirurgicaux en latex. Les sujets atteints travaillaient au contrôle qualité et avaient à vérifier l'étanchéité des gants lors de leur gonflage à l'air comprimé, opération de travail qui libérait un fin nuage de poussière à hauteur du visage de l'opérateur. En 1998, la prévalence de l'asthme professionnel était trouvée à 5,9 % parmi les 17 ouvrières d'une fabrique de gants en latex en Croatie [194].

En 1994, aux Etats-Unis [122], l'affection était observée chez 9 % des 22 ouvriers d'une fabrique de poupées en caoutchouc, due aux opérations de ponçage avant assemblage du jouet.

En 1998, l'allergie respiratoire professionnelle au latex a également été rapportée dans une usine textile, en Italie [129] lors de la fabrication de rubans élastiques, constitués de fils de latex tissés avec des fibres de nylon ou de polyamide et destinés à des sous vêtements ; les fils de latex étaient poudrés avec du talc avant tissage pour réduire leur caractère collant et des protéines du latex étaient adsorbées sur le talc. Parmi les 10 ouvriers de l'usine, 2 des sujets (20 %) présentaient une rhino-conjonctivite ou un asthme au latex.

Malheureusement, ces groupes très variés sont moins bien surveillés et protégés que le personnel de santé.

➤ *Enfants*

Les enfants atteints de spina bifida ont longtemps été considérés comme une population à risque élevé de sensibilisation aux PLN, avec une prévalence de 30 à 60%. En fait, le facteur essentiel à cet âge est le nombre d'interventions chirurgicales, quelles que soient les pathologies qui les justifient. Ce facteur, existant chez l'adulte, se trouve multiplié par 2 à 5 chez les enfants atopiques.

En pratique, tout enfant ayant eu au moins 3 actes chirurgicaux doit être considéré comme ayant un risque anaphylactique aux PLN.

Le rôle sensibilisant des ballons de baudruche, faits en latex non lavé et largement poudrés sur leur face interne (inhalée), mériterait d'être évalué, d'autant que ces ballons se

trouvent de plus en plus dans l'environnement des collectivités enfantines. Cependant, celui des tétines est peu vraisemblable, car ces objets sont lavés avant et après commercialisation, et sont non poudrés [99].

III. Les réactions d'hypersensibilité

On appelle hypersensibilité une réponse immunitaire spécifique exagérée ou inappropriée. Les réactions d'hypersensibilité peuvent résulter de réponses immunitaires normalement bénéfiques pour l'hôte mais inappropriées. Elles peuvent être produites par de nombreux antigènes ; la cause d'une réaction d'hypersensibilité varie d'un individu à l'autre.

L'hypersensibilité ne s'exprime pas lors du premier contact avec l'antigène, mais habituellement lors de contacts ultérieurs.

Gell et Coombs ont décrit quatre types de réactions d'hypersensibilité (types I, II, III et IV) (figure 2), mais, en pratique, différents types de réaction peuvent être associés. Les trois premiers types d'hypersensibilités sont dus à des anticorps ; le quatrième est le seul qui implique des lymphocytes T et des macrophages [142].

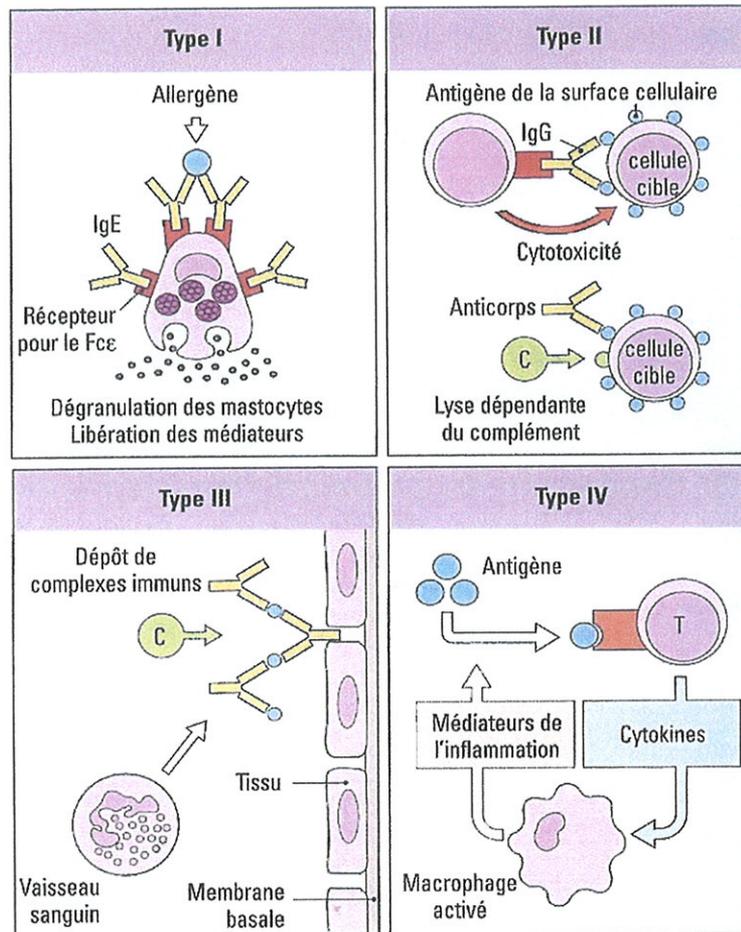


Figure 2: les quatre types de réactions d'hypersensibilité [110]

1. Hypersensibilité de type I [142]

L'hypersensibilité de type I, ou hypersensibilité immédiate, est caractérisée par une réaction allergique survenant après contact avec un antigène appelé allergène. Les réactions d'hypersensibilité de type I ont pour origine l'activation, par un antigène spécifique, de mastocytes sensibilisés par des immunoglobulines E (IgE). Ils aboutissent à la libération des médiateurs pharmacologiques de l'inflammation.

a. Mécanisme

Une cascade complexe d'évènements se déroule entre le premier contact de la muqueuse avec l'allergène et l'apparition des symptômes allergiques lors du second contact avec ce même allergène (figure 3).

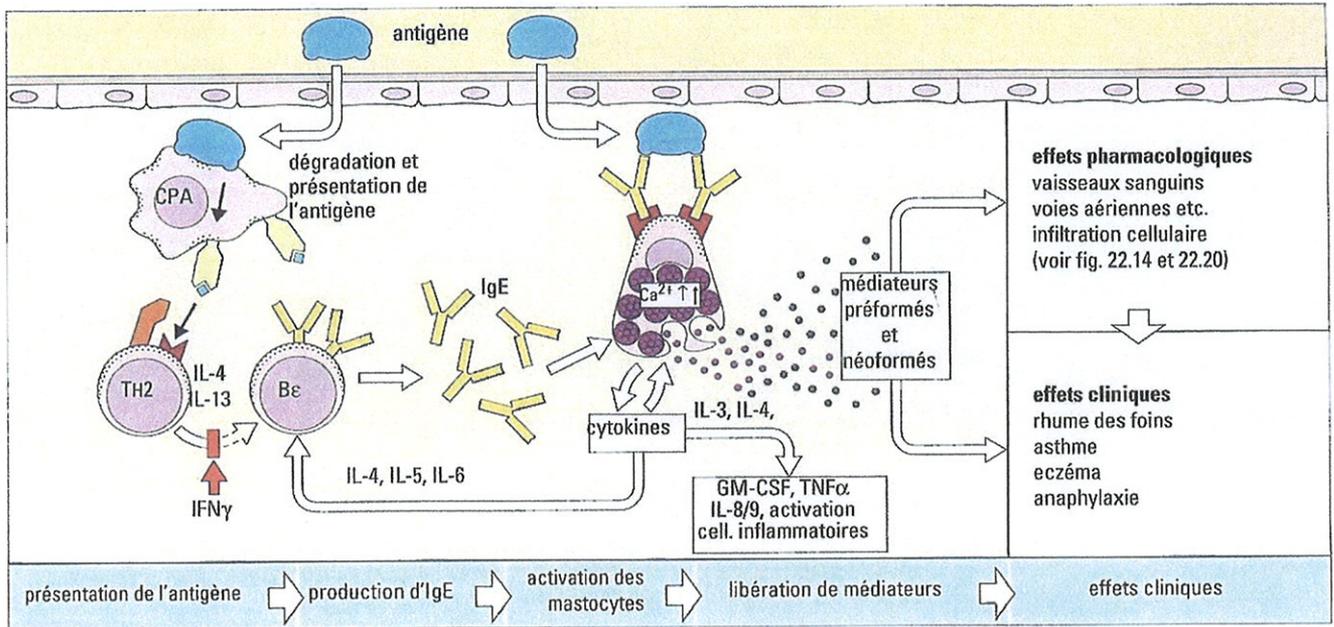


Figure 3 : induction et mécanismes effecteurs de l'hypersensibilité de type I [142]

➤ *Lors du premier contact*

La réponse IgE est un phénomène localisé au site d'entrée de l'allergène dans l'organisme : les allergènes, après avoir pénétré par les surfaces des muqueuses, sont captés par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), comme les macrophages ou les lymphocytes B qui dégradent les antigènes et les présentent aux cellules Th. Ces dernières sécrètent des cytokines, comme IL-4 et IL-13 qui induisent la prolifération et la différenciation de cellules B qui ont également reconnu l'antigène, et orientent la réponse anticorps vers la production d'IgE spécifiques : IL-4 active la transcription du gène ϵ . On a également interaction entre les cellules Th2 et B, ce qui contrôle la commutation de classe μ à ϵ des lymphocytes B. Il y a alors potentialisation de la synthèse d'IgE.

La synthèse des IgE est contrôlée par le microenvironnement des cytokines (figure 4) :

- sous l'influence de IL-4 et IL-13, les cellules Th0 se différencient en Th2, et ces cytokines favorisent la commutation des cellules B vers la production d'IgE.
- la production d'IL-10 par les cellules Th2 inhibe les réponses Th1 ainsi que la présentation de l'antigène aux Th1, ce qui maintient et augmente le déséquilibre en faveur des cellules Th2.

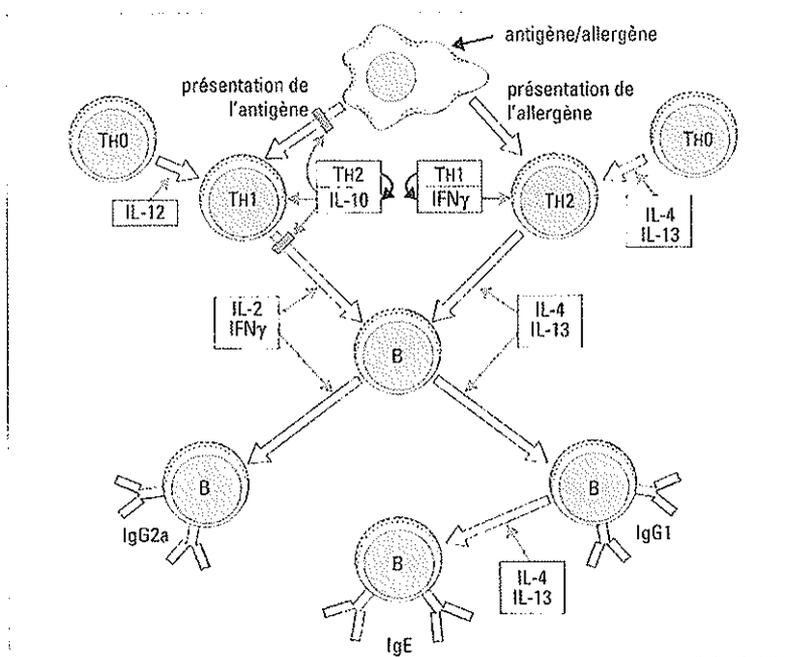


Figure 4: contrôle de la réponse IgE par les cytokines [142]

Une caractéristique essentielle des IgE est de se fixer aux mastocytes et aux basophiles avec une forte affinité par leur région Fc. La demi-vie plasmatique des IgE est de quelques jours tandis que les mastocytes restent sensibilisés des semaines ou des mois après la fixation des IgE sur des récepteurs de forte affinité (RFC ϵ I) ; les récepteurs RFC ϵ II ont une plus faible affinité pour les IgE.

➤ *Lors du second contact*

Une exposition ultérieure au même allergène conduit à la fixation de l'allergène sur les IgE fixées sur les récepteurs des mastocytes ou des basophiles sensibilisés. On a alors agrégation des récepteurs RFC ϵ I, ce qui entraîne une augmentation du calcium intracellulaire. Celle-ci provoque, d'une part, la libération de médiateurs préformés comme l'histamine ou des protéases qui vont entraîner entre autre une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une contraction des muscles lisses, et d'autre part une libération de médiateurs lipidiques néoformés comme des leucotriènes ou des prostaglandines, qui jouent également un rôle dans l'œdème, la sécrétion de mucus, et la bronchoconstriction (figure 3).

b. Allergènes

Le terme allergène désigne spécifiquement les antigènes non parasitaires capables de stimuler des réponses d'hypersensibilité immédiate de type I chez des individus allergiques.

Certains sujets peuvent présenter une anomalie appelée atopie. Le terme d'atopie décrit les manifestations cliniques de l'hypersensibilité de type I. Elles comprennent l'asthme, l'eczéma, le rhume des foins, l'urticaire et l'allergie alimentaire. Elles surviennent chez des sujets ayant des antécédents familiaux de troubles similaires et réagissant à un test cutané aux allergènes courants de l'environnement par une réaction immédiate, caractérisée par un œdème et un érythème. Les déficits de régulation de l'IgE dont souffrent les individus atopiques permettent à des antigènes non parasitaires de stimuler une production inappropriée d'IgE, ce qui conduit à une hypersensibilité de type I capable de léser les tissus.

La plupart des réponses allergiques à IgE se produisent à la surface des muqueuses en réponse à des allergènes qui pénètrent dans l'organisme, soit par inhalation (pneumallergène), soit par ingestion (trophallergène). Les allergènes sont des systèmes multi-antigéniques qui contiennent de nombreux composants allergéniques. Il semble que l'allergénicité soit une conséquence d'une série complexe d'interactions impliquant non seulement l'allergène mais aussi la dose, la voie de sensibilisation, parfois un adjuvant, et surtout la constitution génétique du receveur.

Dans le cadre de l'allergie au latex, cette réaction allergique est provoquée par les protéines hydrosolubles présentes dans le latex naturel [42].

Les poudres (talc puis amidon de maïs), destinées à faciliter l'enfilage des gants, aggravent ces réactions allergiques car ces agents se comportent comme des vecteurs de protéines du latex. Les poudres s'associent aux allergènes et les transportent par voie aérienne [31, 134]. Cependant, selon certains auteurs se basant sur des observations de patients qui présentent des tests positifs aux gants poudrés et à la poudre vierge, la poudre d'amidon de maïs pourrait agir dans certains cas comme allergène [56].

c. Anticorps de la classe des IgE

Retrouvées sous forme de traces dans le sérum, les IgE sont présentes sur la membrane des basophiles et des mastocytes muqueux de la conjonctive, des muqueuses nasales, et bronchiques [142].

Le taux d'IgE sérique chez les individus normaux est en moyenne de 0,2 µg/ml ; même les individus les plus allergiques ont rarement un taux d'IgE supérieur à 1 µg/ml. On a montré que l'IgE était une molécule composée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, avec un poids moléculaire de 190000 Daltons pour l'ensemble. Ce poids moléculaire, plus élevé que celui de l'IgG (150000), est dû à la présence d'un domaine supplémentaire dans la région constante. Ce domaine additionnel contribue à une modification de la conformation de la partie Fc de la molécule qui rend cette dernière capable de se lier à des récepteurs glycoprotéiques de la surface des basophiles et des mastocytes.

Bien que la demi-vie de l'IgE soit de 2-3 jours dans le sérum, une fois que l'IgE s'est liée à son récepteur sur les mastocytes et les basophiles, elle est stable dans cet état pendant de nombreuses semaines.

d. Mastocytes et basophiles

Les basophiles sont caractérisés par des granules. Ils circulent dans le sang de la plupart des vertébrés. Chez l'homme, ils représentent moins de 0,2% des leucocytes dans la circulation. Ces granules contiennent des substances actives (histamine, sérotonine) disséminés dans tout le cytoplasme.

Les mastocytes sont rencontrés dans tout le tissu conjonctif, particulièrement au voisinage des vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Certains tissus, y compris la peau et la surface des muqueuses des tractus respiratoire et gastro-intestinal, contiennent des concentrations élevées de mastocytes. Comme les basophiles, ils contiennent de nombreux granules dans lesquels on trouve des médiateurs de l'inflammation comme l'histamine [110].

La stimulation des mastocytes ou basophiles par un allergène provoque un flux calcique, ce qui entraîne une dégranulation. Les médiateurs sont libérés des granules ; il en résulte alors les manifestations cliniques de la réaction d'hypersensibilité de type I.

2. Hypersensibilité de type II

L'hypersensibilité de type II, ou hypersensibilité cytotoxique dépendant d'anticorps, s'observe lorsqu'un anticorps se lie à un antigène cellulaire du soi ou du non-soi pour induire une phagocytose, une cytotoxicité par l'intermédiaire de cellules effectrices ou une lyse cellulaire par activation du complément.

3. Hypersensibilité de type III

L'hypersensibilité de type III, ou hypersensibilité à complexes immuns, apparaît lorsque de grandes quantités de complexes immuns sont formées ou lorsqu'ils ne peuvent être éliminés convenablement par le système réticulo-histiocytaire. C'est par exemple le cas de la maladie sérique.

Ces deux derniers types d'hypersensibilité n'interviennent pas dans les mécanismes induisant une allergie au latex.

4. Hypersensibilité de type IV

Dans la classification de Gell et Coombs, l'hypersensibilité de type IV, ou hypersensibilité retardée, désigne un ensemble de réactions qui mettent plus de 12 heures pour s'exprimer. Elle se différencie des trois autres car elle ne résulte pas de la production d'anticorps mais de la mise en jeu de cellules immuno-compétentes, les lymphocytes.

Trois types d'hypersensibilité à médiation cellulaire sont connus. Dans le cas des allergies au latex, il s'agit d'une hypersensibilité de contact. Celle-ci produit une réaction cutanée de type eczémateuse qui est maximale 48 heures après le contact avec l'allergène.

Cette réaction se déroule en deux phases : une phase d'induction et une phase d'expression.

➤ Induction

L'allergène est en général un haptène, molécule de trop petite taille pour être immunogène seule. Mais cette substance peut traverser la peau et venir se combiner aux protéines de l'organisme et les modifier. On a alors formation de conjugués stables.

Les cellules de Langerhans de l'épiderme, principales cellules présentant l'antigène, captent ces conjugués, quittent l'épiderme et migrent, via les vaisseaux lymphatiques, vers la zone paracorticale du ganglion lymphatique régional. Le complexe haptène-protéine est présenté à des lymphocytes CD 4+, ce qui induit une population de cellules CD4 à mémoire (figure 5).

Parallèlement les kératinocytes, qui assurent l'intégrité structurale de l'épiderme, peuvent suite à différents stimuli, en particulier les allergènes et les irritants, sécréter des cytokines telles que le TNF α ou le GM-CSF. Ces cytokines maintiennent les cellules de Langerhans en état d'activité.

Le processus de sensibilisation nécessite environ 10 à 14 jours.

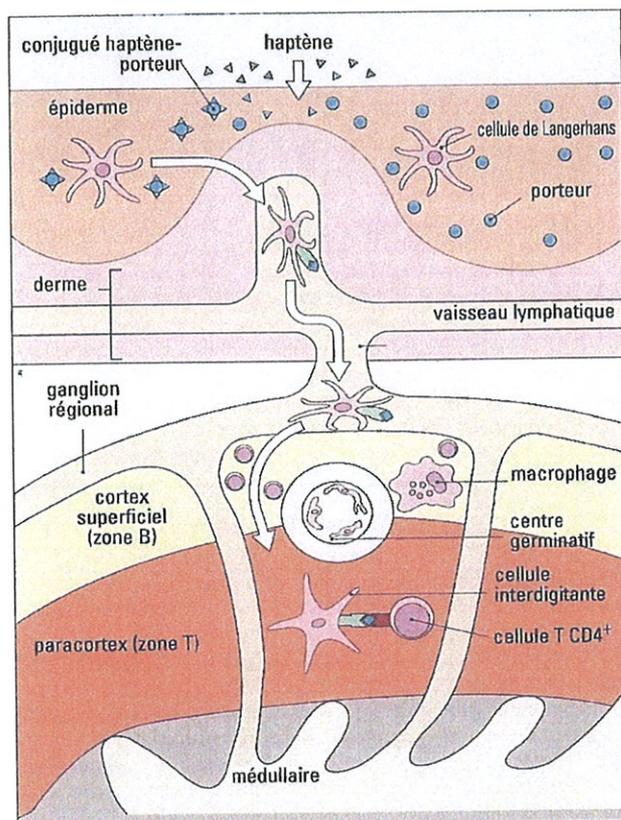


Figure 5: induction d'une hypersensibilité de contact [142]

➤ Expression

Après une seconde rencontre avec l'allergène, les cellules de Langerhans présentent les conjugués haptène-porteur aux cellules T sensibilisées. L'activation des cellules T se traduit par la sécrétion en particulier de l'interféron gamma (IFN- γ), activant des kératinocytes et des cellules endothéliales du derme. Ceci se traduit par la sécrétion de diverses cytokines pro-inflammatoires. L'effet global de ces cytokines est d'attirer des macrophages vers la zone et de les activer, provoquant ainsi une activité phagocytaire accrue et des concentrations augmentées d'enzymes lytiques pour une destruction plus efficace. Lorsque les enzymes

lytiques sont libérées par les macrophages activés dans le tissu environnant, une destruction tissulaire localisée peut s'en suivre (figure 6).

Ces réactions prennent habituellement 48 à 72 heures pour se développer, ce qui est le temps requis pour une activation des cellules T et la sécrétion de cytokines afin de médier l'accumulation des macrophages et la libération de leurs enzymes lytiques. Les réactions s'atténuent grâce à la production de PGE2 par les macrophages qui inhibent la synthèse des cytokines pro-inflammatoires.

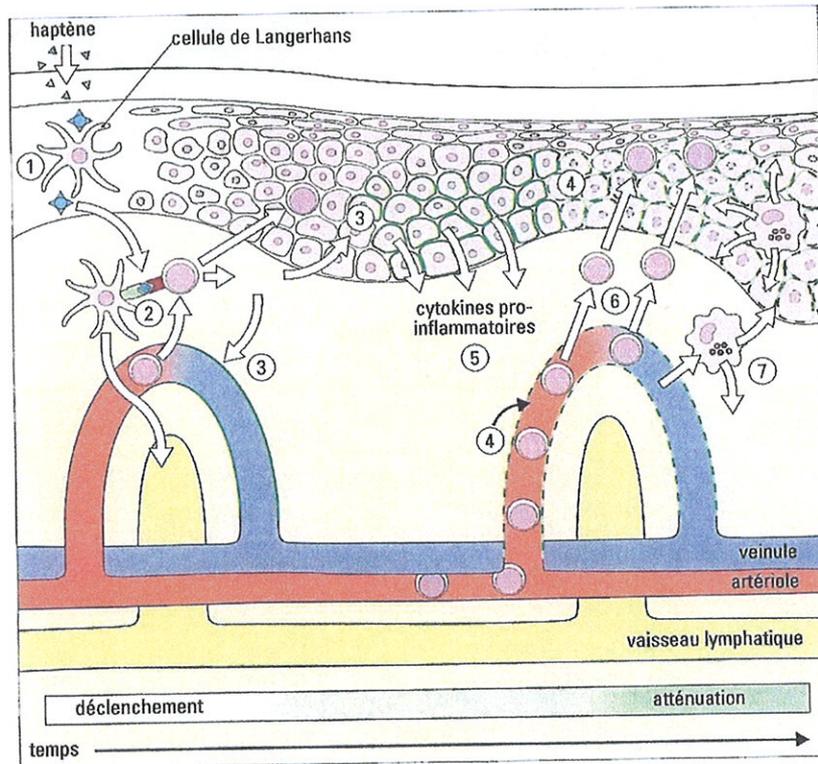


Figure 6: expression de l'hypersensibilité de contact [142]

Dans le cas de l'allergie au latex, la présence d'additifs (tableau 2) incorporés lors de la fabrication tels que les accélérateurs de vulcanisation, les antioxydants, colorants et les conservateurs sont les principaux allergènes responsables de ce type de réaction. Ces dernières années, les fabricants ont fait des efforts pour réduire les taux résiduels d'accélérateurs, notamment les thiurams dans les gants en latex [46], mais ils ne peuvent pas être éliminés complètement sans compromettre les qualités protectrices et la résistance au vieillissement des gants. Néanmoins, les dithiocarbamates sont toujours très utilisés et ont une parenté chimique avec les thiurams [65, 170].

accélérateurs et agents vulcanisants	thiurams, dérivés de la para-phénylènediamine, benzothiazoles, amine-aldéhyde, dithiocarbamates, dithiophosphates, guanidines, thio-urée, sulfonamides de thiocabamyle, disulfides d'alkylphénol
plastifiants	sulfonamide de paratoluène, phtalates, naphthylamines
stabilisateurs	dibutyldilaurate et maléate, résines époxy
antioxydants	dérivés de la para-phénylènediamine, amines, phénols, sulfides, phosphites
agents de revêtements	lubrifiants (poudres)
retardateurs	N-nitrosodiphénylamine, anhydride phtalique, dérivés sulfonamides
colorants	pigments, dérivés quinoléiques

Tableau 2 : adjuvants de la fabrication des gants [169]

2^{ème} Partie :

LES ALLERGENES

EN CAUSE

I. Nature des allergènes

1. Les allergènes du latex

Le latex naturel comporte 1 à 2,5% de protéines, dont certaines vont persister après la fabrication du produit final. 250 protéines différentes ont été identifiées dont une soixantaine serait allergisante chez l'homme, comme en témoigne leur liaison avec les IgE.

Parmi les allergènes du latex d'*Hevea brasiliensis*, identifiés par la nomenclature internationale, au moins 13 ont été clonés, ce qui a permis de connaître leurs séquences complètes d'acides aminés [14].

Ces allergènes sont classés en deux groupes, majeurs et mineurs, et leur activité allergénique dépend de la population étudiée. Un allergène est dit « majeur » lorsque les antigènes correspondants sont retrouvés chez plus de 50% des sujets d'un échantillon sélectionné de manière totalement aléatoire [182].

a. Allergènes de la nomenclature (tableau 3)

➤ *Hev b 1*

Le facteur d'élongation du latex (*rubber elongation factor*) est une protéine de structure du latex (PM = 14,6 kDa) liée aux particules de caoutchouc. Il peut constituer 10 à 60 % des protéines totales du latex, mais le sérum n'en contient habituellement pas. En effet, c'est une protéine hydrophobe associée aux particules de latex de grande taille. Elle joue un rôle de liaison permettant aux chaînes de cis-isoprène de s'unir entre-elles pour former des polymères (poly-isoprène) de plusieurs millions de Daltons. Elle se présente sous forme de tétramères de 58 kDa, dissociés en chaîne de 14,6 kDa par les détergents des tampons. C'est la première protéine du latex séquencée (137 AA). Elle ne présente pas d'homologie avec une autre protéine connue [51]. L'étude de la prolifération lymphocytaire envers Hev b 1 purifié a permis de confirmer son rôle d'allergène majeur [138].

De même, l'étude sérologique d'un grand nombre de patients (103 adultes et 62 spina bifida) a permis à l'équipe de Chen [37] de montrer que Hev b 1 était reconnu par les IgE de

50% des adultes allergiques aux protéines du latex naturel et 81% des enfants souffrant de spina bifida. Chez ces derniers, près d'un patient sur deux ne reconnaît que Hev b 1 [35, 141].

Cet allergène, lié aux grosses particules de caoutchouc, est difficile à éliminer au cours du processus de fabrication. Il se retrouve par conséquent dans les produits finis en latex comme les gants médicaux, les préservatifs masculins ou les matelas en mousse de latex [35, 55]. C'est peut-être pour cette raison que les enfants souffrant de spina bifida et ceux qui subissent des interventions chirurgicales multiples se sensibilisent préférentiellement contre cet allergène résiduel présent dans les produits en latex naturel. Sa présence a aussi été mise en évidence dans la poudre d'amidon utilisée comme agent de glissement des gants médicaux [47].

➤ *Hev b 2*

C'est une enzyme (endo- β -1,3-glycosidase) (PM = 34-36 kDa) dont le séquençage a montré une grande homologie avec les β -1,3-glycanases du tabac et de la tomate. Elle fut décrite initialement par Sunderasan *et al.* [155]. Elle appartient à la famille des protéines de défense synthétisées par les plantes en réponse aux infections fongiques. Cette enzyme hydrolyse les polymères de β -1,3-glycane, composants de la paroi de la majorité des moisissures et champignons microscopiques. La protéine de 36 kDa, purifiée par méthodes biochimiques à partir du sérum B de latex, présente des homologies de 67 à 83% avec les β -1,3-glycanases de plusieurs plantes.

Considéré par certains auteurs comme un allergène mineur car elle ne réagissait qu'avec 21% des sérums d'adultes allergiques aux protéines naturels du latex et aucun de ceux de spina bifida, cet allergène est maintenant considéré comme majeur, impliqué dans les réactions croisées avec des fruits [29] ; l'équipe de Wagner a également récemment observé qu'il existait des réactions croisées avec les protéines du poivron [185].

➤ *Hev b 3*

Ce sont des protéines hydrophobes liées aux petites particules de caoutchouc (PM=23-27 kDa). La protéine soluble de 27 kDa isolée par Alenius *et al.* [6] ne montre pas d'homologie avec une protéine connue excepté 6 fragments (sur 14) qui ont montré une homologie avec le facteur d'élongation du latex (Hev b 1). Une protéine de 23 kDa décrite par Lu *et al.* [104] présente une séquence de 90 AA, identique à la protéine de 27 kDa et une

homologie de 45% avec Hev b 1 suggérant qu'il s'agit probablement de la même protéine ou d'un isomère. Une troisième protéine de 24 kDa associée aux particules de latex de faible diamètre a été décrite par Yeang *et al.* [193]. Il s'agit d'une protéine insoluble, présente à l'état de trace dans le sérum. Elle est très instable et se fragmente lors de sa conservation en polypeptides de PM compris entre 5 et 23 kDa. L'ammoniaque peut entraîner la solubilisation d'une partie de cette protéine, mais, étant insoluble dans l'eau, le lavage des objets en latex ne permet pas de l'éliminer au cours de la fabrication. L'ADN d'une protéine de 204 AA (PM=22,3 kDa) a également été cloné [184] et présente 47% d'homologie avec Hev b 1.

La fonction de ces protéines n'est pas connue. Les protéines de 23-27 kDa sont particulièrement reconnues par les IgE spécifiques des patients atteints de spina bifida (76 à 83%) et certains patients ayant une allergie immédiate sévère aux protéines de latex.

➤ *Hev b 4*

C'est une protéine acide appartenant au complexe protéique en micro-hélice (*microhelix protein complex* : PM=100-115 kDa), décrite par Sunderasan *et al* [155] dans les lutoïdes. Dans sa forme réduite, la protéine a un PM compris entre 50 et 57 kDa. L'élément avec le PM le plus élevé de cette protéine complexe est une glucosidase cyanogénique [156]. La séquence des AA de l'extrémité N-terminale ne présente pas d'homologie avec une protéine connue. Hev b 4 pourrait être une protéine de défense ou de structure.

Des études menées par Kurup *et al.* [85] ont montré que Hev b 4 était reconnu par les IgE de 77% des patients atteints de spina bifida et de 65% des professionnels de santé. Il s'agit donc d'un allergène majeur du latex d'*Hevea brasiliensis*.

➤ *Hev b 5*

C'est une protéine acide du sérum C (PM =16 kDa) décrite par Akasawa *et al.* [5] qui l'ont isolée à partir d'extraits de gants en latex. Le gène codant cette protéine a été cloné par Slater *et al.* [150]. Le PM de la protéine purifiée, mesuré par spectroscopie de masse est de 16 kDa alors que, par électrophorèse en gel de polyacrylamide et en milieu dénaturant (SDS-PAGE), il est de 36 kDa. La protéine recombinante inhibe la réaction des IgE avec des polypeptides de PM =46 kDa. La séquence déduite de l'ADNc code une protéine de 151 AA qui présente 47% d'homologie avec une protéine acide du kiwi de 18,9 kDa suggérant une explication possible aux réactions croisées entre le latex et ce fruit.

La fonction de cette protéine n'est pas connue. Ses caractéristiques biochimiques laissent penser qu'elle serait une protéine de structure. Elle serait particulièrement impliquée dans les sensibilisations induites par les PLN de la poudre d'amidon dans le personnel de santé [162].

La protéine recombinante rHev b 5 est reconnue par les IgE de 92% (12/13) des adultes et 56% (32/57) des spina bifida allergiques aux PLN. Un essai de vaccination avec l'ADN de Hev b 5 inséré dans un plasmide vecteur (p394) a été pratiqué chez la souris BALB/c [149]. Le transcrit Hev b 5 était détectable par RT-PCR dans les ganglions, la rate et les poumons, 24 heures après injection sous-cutanée du vaccin et a persisté pendant 14 jours. Les animaux avaient développé une réponse immunitaire humorale de type IgM et IgG2 et IgG1 mais pas IgE. Les anticorps IgG étaient encore détectables au centième jour, mais leur titre était de 5 à 10 fois inférieur à ceux qui sont obtenus avec du Hev b 5 naturel. Un tel vaccin ne pourrait aboutir à une application clinique que si la diffusion du gène vaccinant est maîtrisée.

➤ *Hev b 6.01*

La prohévéine (PM = 20 kDa) est une protéine intermédiaire de 187 AA provenant de la pré-prohévéine (204 AA) qui comporte un peptide signal de 17 AA supplémentaires [7]. La prohévéine comporte deux domaines : un domaine immunodominant de 43 AA (4,7 kDa) du côté de l'extrémité N-terminale (Hev b 6.02) et un domaine C de 144 AA (14 kDa) du côté de l'extrémité C-terminale. La protéine est stabilisée par 7 ponts disulfures intracaténaux. Quatre épitopes reconnus par les IgE ont été localisés sur ce polypeptide. La séquence des AA de l'extrémité N-terminale présente une homologie avec l'agglutinine de germe de blé et plusieurs protéines qui ont une affinité pour la chitine. L'extrémité C-terminale a de fortes homologies avec certaines protéines de défense de la pomme de terre. C'est une des protéines résiduelles les plus abondantes dans les produits finis en latex fabriqués par trempage, comme les gants, doigtiers ou préservatifs.

C'est un allergène majeur reconnu sur les immuno-empreintes par les IgE de 75 à 83% des allergiques aux protéines de latex, mais aussi par ceux qui souffrent de spina bifida (4/6 patients). Du Hev b 6.01 recombinant a été produit par Rozynek *et al* [143]. Sa séquence, qui diffère seulement par 3 AA de celle de la molécule naturelle, n'altère pas sa grande sensibilité

et spécificité lors de son utilisation pour le dosage des IgE spécifiques par technique immuno-enzymatique.

➤ *Hev b 6.02*

L'hévéine mature (PM = 4,7 kDa) est un polypeptide de 43 AA issu de la fragmentation de la prohévéine (Hev b 6.01). Il existe des précurseurs immatures de PM < 6,5 kDa appelés pseudo-hévéine comportant des résidus de glycine au niveau de l'extrémité C-terminale [7].

Elle est présente aussi bien dans le latex non ammoniacé que faiblement ammoniacé servant de matière première à la fabrication des gants. L'hévéine est abondante dans les lutoïdes où sa concentration est 30 fois supérieure à celle du domaine C (Hev b 6.02). Elle résiste à de fortes variations de pH ainsi qu'à la chaleur, jusqu'à 120°C pendant l'étape de vulcanisation.

L'hévéine est impliquée dans la coagulation du lait de latex par pontage des particules de caoutchouc par l'intermédiaire d'un récepteur de 22 kDa situé à la surface des particules de latex. Elle renferme des séquences qui ont une forte homologie de structure avec des lectines spécifiques de la N-acétylglucosamine, comme celles du germe de blé, de l'orge, du riz ou avec des protéines de défense du tabac et de la pomme de terre [19]. Elle a la propriété de se fixer sur la chitine, ce qui lui a valu le nom de *chitin binding protein*. Cette propriété lui confère un rôle de défense non spécifique parce qu'elle se lie à la chitine qui entre dans la composition de la paroi de nombreux champignons parasites.

L'hévéine est considérée comme un allergène majeur. Chen *et al.* [40] ont montré qu'elle était reconnue par les IgE de 75% des adultes allergiques au latex et 27% des spina bifida. Les tests cutanés avec de l'hévéine purifiée étaient positifs chez 81% des allergiques testés aux PLN. Deux épitopes majeurs reconnus par les IgE ont été localisés sur cet allergène dont un ayant une forte homologie structurale avec l'agglutinine de germe de blé [19].

L'hévéine est vraisemblablement l'allergène majeur impliqué dans les réactions croisées entre le latex et les fruits. Ces réactions croisées, initialement rapportées par M'Raihi *et al.* [105] entre le latex et la banane, ont ensuite été observées pour d'autres fruits comme la châtaigne, l'avocat et le kiwi [9, 22]. Mäkinen-Kiljunen [108] a montré l'existence de réactions croisées entre l'hévéine et les protéines de 30 kDa de la banane et Mikkola *et al.* [116] que la fixation des IgE sur deux polypeptides de la banane de 32 et 33 kDa était

complètement inhibée par l'hévéine purifiée. Le séquençage des fragments N-terminaux (AA 1-16) de ces polypeptides a révélé une homologie de 80% avec la séquence de l'hévéine. Le séquençage d'un autre fragment peptidique de 20 AA du polypeptide de 33 kDa a montré une identité de 90% avec plusieurs endochitinases. Dans un travail similaire, Chen *et al* [39] ont observé la présence d'IgE anti-avocat chez 73% des professionnels de santé et 23% des spina bifida allergiques aux PLN. Ces épitopes pourraient expliquer la prévalence élevée des réactions croisées alimentaires chez les allergiques aux PLN.

Les domaines hévéine-*like* ayant une affinité pour la chitine sont des séquences hautement conservées au cours de l'évolution dans les protéines de défense des végétaux. Ce sont des protéines de stress dont la biosynthèse est induite par les agressions de champignons parasites ou par des traumatismes. Des chitinases contenant un domaine hévéine-*like* et réagissant avec les IgE ont été mises en évidence dans l'avocat et la châtaigne [117]. Ces données sont en faveur du pouvoir de sensibilisation important de ces protéines et de leur implication dans les réactions croisées latex-fruit.

➤ *Hev b 6.03*

Il provient de la fragmentation de la prohévéine. Ce polypeptide (PM=14 kDa) correspond au plus long fragment (144 AA), détaché de l'extrémité C-terminale de la prohévéine. Sa séquence présente une homologie de 74 à 79% avec celle des protéines de stress de la pomme de terre. Cet allergène n'est reconnu selon Alenius *et al.* [8] que par les IgE de seulement 15% des patients allergiques au latex sur les immuno-empreintes et par 21% des patients, avec la technique ELISA. Cet allergène est cependant actuellement considéré comme majeur par la classification internationale de l'OMS.

➤ *Hev b 7*

La protéine patatine-*like* (PM =46 kDa) a été décrite en premier par Beezhold *et al.* [21] dans le latex non ammoniacé. Plusieurs auteurs ont rapporté la présence d'IgE spécifiques contre des allergènes compris entre 43 et 46 kDa [4, 84, 172]. Kostyal *et al.* [81] et Sowka *et al.* [153] ont cloné Hev b 7. Les deux protéines Hev b 7 de 43 kDa peuvent être décrites comme deux isoformes car leur séquence diffère seulement par 7 AA.

Il existe environ 50% d'homologie avec la patatine [21], protéine de stockage de la pomme de terre. Ceci pourrait expliquer la prévalence élevée d'allergie à la pomme de terre

parmi les allergiques au latex [167]. Hev b 7 possède une activité enzymatique de type estérase. Sa localisation et sa fonction enzymatique suggèrent qu'elle pourrait être un inhibiteur de la synthèse du caoutchouc. Son homologie structurale avec les patatines est plutôt en faveur d'une protéine de défense.

Hev b 7 est reconnu par les IgE spécifiques de 23 à 80% des adultes et plus particulièrement par les personnels de santé [21, 153]. Sowka *et al.* [153] ont montré que seulement 11% des patients allergiques aux PLN réagissent avec Hev b 7 purifié. Palosuo *et al.* [125] observent par ELISA la présence d'IgE spécifiques chez 49% des adultes allergiques aux PLN, alors qu'un seul sérum d'enfant sur 35 testés était faiblement positif. A l'inverse, 83% des enfants avaient des IgE contre l'allergène majeur de la pomme de terre (Sol t 1) contre 43% des adultes. Ces résultats suggérant l'existence de réactions croisées entre le latex d'*Hevea b.*, la pomme de terre et certains fruits ne s'accordent pas avec ceux de Sowka *et al.* [152] : l'inhibition des IgE anti-rHev b 7 n'a été observée ni par la patatine, ni par les protéines d'avocat ou de banane.

➤ *Hev b 8*

La profiline est une protéine de structure (PM=14,1 kDa) identifiée par Vallier *et al.* [176]. L'étude de cet allergène est difficile du fait de l'existence de deux autres allergènes du latex qui ont un PM de 14 kDa : le facteur d'élongation (Hev b 1) et le fragment de la prohévéine correspondant à son domaine C-terminal (Hev b 6.03). La profiline est présente dans le sérum C. Elle intervient dans la régulation de la polymérisation de l'actine, protéine du cytosquelette. Par son interaction avec les phospholipides, la profiline agit vraisemblablement comme intermédiaire dans les modifications du cytosquelette induites par la transduction d'un signal extracellulaire.

La profiline est une protéine de 131 AA qui présente une forte homologie (plus de 80%) avec les profilines d'autres végétaux comme le haricot, l'arachide, le dactyle... La séquence des AA de Hev b 8 présente une homologie de structure de 75% avec la profiline du pollen de bouleau. En 1999, trois variants d'un deuxième isoforme de Hev b 8 ont été décrits.

L'équipe de Vallier a montré que seuls 2 patients sur 19 (10%) possédaient des IgE spécifiques contre cet allergène. La prévalence des IgE anti-Hev b 8, selon les résultats observés par Nieto *et al.* [119], est plus importante. Les prick-tests réalisés avec la profiline de latex purifiée étaient positifs chez les 24 spina bifida testés et chez 95% (18/19) des patients allergiques aux PLN. Les IgE spécifiques étaient positives chez 58% de l'ensemble

des séra testés, mais seulement chez 35% des adultes allergiques aux PLN. L'utilisation d'allergène Hev b 8 recombinant a révélé la présence d'IgE chez 20% des allergiques au latex et 12% des spina bifida.

L'allergène Hev b 8 est considéré comme mineur par la nomenclature internationale. La profiline a été mise en cause pour expliquer les réactions croisées observées entre les pollens et le latex [62]. Un travail récent [63] confirme, à l'aide d'allergène recombinant rHev b 8, la faible prévalence des IgE spécifiques de cet allergène avec une fréquence de 24% chez les adultes et 6% chez les enfants porteurs de spina bifida. La sensibilisation à la profiline serait due chez ces patients à une sensibilisation initiale à la profiline des pollens. La pollinose autant que l'allergie alimentaire à des aliments végétaux constitueraient un facteur de risque d'allergie au latex.

➤ *Hev b 9*

L'énolase (PM =47,6 kDa) a été décrite initialement par Posch *et al.* [132]. L'ADN de cette protéine code pour une énolase de 445 AA [183]. Elle présente une forte homologie structurale avec l'énolase du ricin, de la tomate et de la moisissure *Cladosporium herbarum*. C'est un allergène mineur du latex pouvant donner des réactions croisées avec le *Cladosporium* et le ricin.

➤ *Hev b 10*

La Manganèse superoxyde dismutase a été identifiée dans la même étude que Hev b 9 [132]. C'est une enzyme contenant du manganèse. Hev b 10 est une protéine de 206 AA (PM=22,9 kDa) [186]. Il s'agit d'un panallergène impliqué dans des phénomènes d'auto-immunité contre la Mn superoxyde dismutase humaine, observés chez les allergiques à l'*Aspergillus fumigatus*, en raison d'une forte homologie entre l'enzyme humaine et celle de la moisissure.

Hev b 10 est un allergène mineur du latex.

➤ *Hev b 11*

Les chitinases de classe I sont des protéines basiques dont l'extrémité N-terminale possède un domaine riche en cystéine. Ce sont des endochitinases, comme la majorité des chitinases de plantes, qui hydrolysent la chitine par l'extrémité polymère plutôt que l'extrémité

terminale. Il s'agit d'un allergène commun au latex et à certains fruits croisant avec le latex. Une chitinase d'environ 30 kDa présente dans l'avocat réagit en effet avec les IgE de 64% des patients allergiques au latex [38]. Ces résultats confirment les observations précédentes qui montraient la présence d'IgE contre l'avocat chez 46 à 78% des allergiques aux PLN [22, 3]. Un allergène similaire a été décrit dans la banane [50, 108]. Les chitinases de classe I, mais pas de classe II, sont des allergènes importants de la châtaigne, de l'avocat, de la banane, impliqués dans les allergies croisées avec le latex.

Blanco *et al.* [26] considèrent les chitinases de classe I comme des panallergènes potentiels qui seraient responsables du syndrome latex-fruits. Les chitinases de classe I purifiées de la châtaigne et de l'avocat ont donné respectivement des tests cutanés positifs chez 72% et 67% des allergiques au latex testés. La réaction croisée est liée à la présence d'un domaine hévéine-*like* près de l'extrémité N-terminale des chitinases de classe I, domaine qui n'existe pas dans les chitinases de classe II, expliquant ainsi l'absence de réaction croisée avec cette classe d'enzymes.

➤ *Hev b 12*

La protéine de transfert lipidique (PM=9,3 kDa) a été décrite par Beezhold *et al.* [17]. C'est une protéine de 116 AA. Elle réagit avec les IgE de 24% des patients allergiques aux PLN. Il existe des réactions croisées entre Hev b 12 et d'autres protéines de transfert lipidique de fruits comme la pomme [18].

➤ *Hev b 13*

La lipolytique-estérase (PM=40,4 kDa), ou Hev b 13, est un allergène majeur du latex d'*Hevea brasiliensis* [16]. C'est une protéine de 391 AA et pourrait avoir un rôle de défense de la plante. Les travaux de Arif *et al.* [10] montrent une fréquence des réactions à cet allergène de 78% chez le personnel de santé allergiques aux PLN et de 77% chez les enfants porteurs de spina bifida.

ALLERGENES	NOM	PM (kDa)	IMPORTANCE
Hev b 1	Facteur d'élongation du latex	14,6	Allergène majeur chez les adultes et les enfants atteints de spina bifida
Hev b 2	β -1,3-glucanase	35,1	Allergène majeur chez les adultes et allergie croisée avec certains fruits
Hev b 3	Protéine hydrophobe liée aux petites particules de caoutchouc	22,3	Allergène majeur chez les enfants atteints de spina bifida
Hev b 4	Complexe micro-hélice	50-57	Allergène majeur
Hev b 5	Protéine acide du sérum C	16	Allergène majeur dans les professions de santé et spina bifida
Hev b 6.01	Prohévéine	20	Allergène majeur chez les adultes
Hev b 6.02	Hévéine mature	4,7	Allergène majeur chez les adultes
Hev b 6.03	Domaine C-terminal de la prohévéine	14	Allergène majeur chez les adultes
Hev b 7	Protéine <i>patatin-like</i>	42,9	Allergène mineur
Hev b 8	Profiline	14,1	Allergène mineur et réactions croisées avec pollens et aliments végétaux
Hev b 9	Enolase	47,6	Allergène mineur et réactions croisées avec moisissures
Hev b 10	Manganèse superoxyde-dismutase	22,9	Allergène mineur et réactions croisées avec moisissures
Hev b 11	Chitinase classe I	31,6	Allergène majeur et réactions croisées avec fruits
Hev b 12	Protéine de transfert lipidique	9,3	Allergène mineur
Hev b 13	Lipolytique-estérase	40,4	Allergène majeur

Tableau 3 : liste des allergènes du latex d'*Hevea brasiliensis* [74]

b. Allergènes hors nomenclature

➤ *Hévamines A et B*

Ce sont des protéines basiques des lutoïdes (PM=30 kDa). Ce sont des enzymes bifonctionnelles ayant une activité lysozyme et chitinase. Elles interviennent vraisemblablement dans le colmatage des vaisseaux laticifères pour arrêter la perte de sève après incision ou blessure de l'écorce. Les lysozymes sont considérés comme des protéines de défense chez les végétaux supérieurs. Ils pourraient être à l'origine de certaines réactions croisées entre le latex et certains fruits (avocat, papaye, figue). Les lysozymes du latex d'*Hevea brasiliensis* ont été totalement séquencés par Jekel *et al.* [75]. Le lysozyme purifié par Yagami *et al.* [190] à partir d'extraits de gants en latex (PM=27 kDa), serait un allergène majeur du latex selon ces auteurs. Mais, selon Alenius *et al.* [7], les lysozymes seraient des allergènes mineurs.

➤ *Chitinases de classe II*

Ce sont des protéines acides de 30 kDa dépourvues de séquence N-terminale riche en cystéine (domaine hévéine-*like*) mais qui ont un domaine catalytique très semblable à celui des chitinases de classe I. Le séquençage de 19 AA d'une protéine de 30 kDa isolée par Posch *et al.* [132] possède une grande homologie avec les chitinases de classe I.

Ce sont des allergènes mineurs.

c. Intérêt pratique de la connaissance des allergènes du latex naturel

L'intérêt de l'étude des allergènes du latex naturel comme celle de toute autre source d'allergène est multiple. Cette connaissance permet:

- d'établir le diagnostic d'allergie avec plus de spécificité ;
- de comprendre les réactions croisées et d'identifier les groupes à risque;
- de définir des profils de sensibilisation correspondant à des tableaux cliniques particuliers.

2. Adjuvants de fabrication

Pour une optimisation du produit final, les procédés de fabrication modernes font appel à divers additifs tels que les accélérateurs de vulcanisation (dithiocarbamates, thiurams, mercaptobenzothiazole), les anti-oxydants et antiozonant (dérivées de la paraphénylènediamine (PPD) ou de la thiourée). Mais ceux-ci sont responsables des eczémas allergiques [154]. Quant aux thiocarbamates et aux benzothiazoles, ils sont très fréquemment impliqués dans les cas d'allergies aux produits en caoutchouc [46].

Des efforts ont été faits par les industriels pour diminuer la teneur de ces allergènes, notamment les thiurams dans les gants en latex [79], afin d'améliorer leur tolérance.

Remarque : la poudre des gants

Les allergènes du latex sont absorbés par la poudre d'amidon de maïs et deviennent aéroportés lors de l'enfilage et de l'enlèvement des gants. Généralement, les gants sans poudre contiennent moins de protéines de latex que les gants poudrés [20]. Il a également été démontré que les protéines de latex étaient deux fois plus sensibilisantes quand elles sont absorbées sur de l'amidon de maïs [169].

II. Les objets en cause

1. Objets contenant du latex dans le domaine médical

Le latex peut se trouver dans les objets les plus divers. Il est en général utilisé pour ses propriétés élastiques. La liste suivante ne prétend pas être exhaustive [163, 180]:

- Gants : pour opérations et examens, doigts
- Matériel d'injection :
 - sets d'infusion et tuyauterie,
 - raccords,
 - pistons de seringue,
 - cathéters.

- Matériel de ventilation :
 - masques respiratoires,
 - sacs,
 - tuyauterie,
 - valves,
 - tubes endotrachéaux, naso- et oropharyngés.
- Drains :
 - redon,
 - drainage de plaies.
- Cathéters, poches :
 - cathéters vésicaux, de gastrostomie,
 - tubes intestinaux,
 - poches pour iléostomie,
 - cathéter à ballon,
 - sacs à urine (attaches en caoutchouc),
 - accessoires pour lavements barytés.
- Pansements :
 - pansements adhésifs,
 - bandes élastiques,
 - bas de contention.
- Dentisterie :
 - coins dentaires,
 - digues pour traitement de racines,
 - élastiques de tension en chirurgie maxillaire.
- Stéthoscopes (tube), brassards de tensiomètre.
- Habits :
 - chaussures et bonnets d'opération,
 - attaches des masques.
- Divers :
 - alèses en caoutchouc,
 - anneaux anti-décubitus,
 - bouillottes,
 - support d'électrodes,
 - diaphragme,

- coussins et pneus de chaise roulante,
- bouchons,
- garrots.

De plus, une étude a montré que des solutions médicamenteuses étaient contaminées par le latex au cours de la chaîne de fabrication (bouchons de fermeture contenant du latex), pendant le stockage dans des récipients, avant leur conditionnement dans un flacon [135]. Les prick-tests avec les liquides ainsi contaminés provoquent de fortes réactions cutanées chez les individus allergiques au latex.

2. Objets d'usage courant contenant du latex

De nombreux objets d'usage courant contiennent du latex. La liste qui suit n'en donne qu'un aperçu [180, 59, 107, 163]:

- Adhésifs (enveloppes, timbres)
- Ballons gonflables, balles élastiques
- Bateaux pneumatiques
- Bouillottes
- Câbles électriques
- Diaphragmes
- Élastiques de colliers, élastiques pour cheveux
- Fournitures pour l'école et le bureau : gommes à effacer, matériel d'arts plastiques, maquillage et masques d'Halloween, colles
- Gants de ménage, bottes, chaussures, attaches de vêtements
- Joints de tapis, de portes, de fenêtres, isolation de divers types
- Lunettes, masques de protection respiratoire, embouts de plongée, bonnets de bain
- Matelas, alèse, matelas pneumatiques
- Pansements adhésifs
- Peintures pour piscine
- Pneumatiques
- Poignées (raquette de tennis, bicyclette)
- Préservatifs, pessaires
- Rideaux de douche

- Semelles élastiques
- Tapis de bain, éponges synthétiques
- Tapis de sol
- Tétines, couches, jouets
- Tissus élastiques, sous-vêtements, élastique de shorts
- Viseurs d'appareils photos ou de jumelles
- ...

Quelques cas insolites et graves de réaction allergique à des objets d'utilisation courante contenant du latex ont été rapportés. Le cas de 2 enfants âgés de 5 ans et 9 ans ont présenté des symptômes très sévères (asthme aigu grave et perte de conscience chez l'un, choc anaphylactique chez l'autre) après avoir joué avec des balles de plastique contaminées par du latex dans un puits de jeux [58]. Il a été relaté un cas mortel chez une jeune femme de 28 ans qui avait utilisé un dispositif contenant du latex pour retenir ses cheveux; cette observation témoigne de la gravité potentielle de l'allergie au latex car, dans ce cas, il n'y a eu qu'une exposition cutanée [136].

Un cas d'une allergie sévère avec choc chez un enfant de 10 ans qui avait déjà consommé sans incident des beignets à la crème provenant d'un autre fournisseur a été mis sur le compte d'une contamination par le latex [23]. L'enfant était connu comme allergique au latex car il avait développé des symptômes d'allergie immédiate après le contact avec les gants de son dentiste et après avoir soufflé dans un ballon. Soucieux de l'hygiène alimentaire, le vendeur préparait les beignets munis de gants. Les auteurs ont jugé utile de confirmer le diagnostic par un test de provocation avec le gant suspect placé 10 minutes sur le bras de l'enfant : urticaire, conjonctivite, œdème des lèvres.

III. Facteurs de risque de sensibilisation au latex

Les facteurs de risque d'allergie au latex ont été identifiés dès les premières descriptions de cas. Parmi les populations à risque (tableau 4), trois groupes sont bien définis [126]:

- le terrain atopique,
- l'exposition professionnelle au latex,
- les multi-opérés et les spina bifida.

<p>individus à risque de développer une allergie au latex</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Individus atopiques exposés au latex ou non - Professionnels de santé (personnel paramédical et médical) - Techniciens de surface hospitaliers ou non - Patients multi-opérés (spina-bifida, polytraumatismes, malformations urogénitales) - Patients opérés pour affections urinaires (reflux vésico-urétéral) - Sondages vésicaux répétés ("vessies neurologiques") - Individus allergiques aux fruits (banane, avocat, melon, châtaigne, kiwi, figue, etc.) - Professions exposées au latex (manufacture d'objets contenant du latex).
<p>principales circonstances de survenue de l'allergie au latex</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Port de gants ménagers ou chirurgicaux - En gonflant un ballon - Sondages vésicaux - Lavements - Rapports sexuels protégés - Extraction par césarienne - Toute intervention chirurgicale - Soins dentaires - Activités sportives ou de loisir impliquant un contact avec le latex (natation, squash, tennis, etc.) - Inhalation de particules de latex (visites d'hôpitaux ou de lieux de soins) - Perfusions veineuses via un dispositif avec élément en latex (tubulure, robinet, etc.) - En prenant un biberon,...

Tableau 4: personnes à risque et circonstances de survenue d'une allergie au latex [57,158]

1. Atopie

Le terrain atopique est défini par l'existence d'un ensemble de pathologies médiées par les IgE, dans un contexte génétique familial, se traduisant cliniquement, de façon isolée ou associée, par : rhinite allergique, conjonctivite allergique, asthme allergique, dermatite atopique, et certaines urticaires aiguës allergiques [32, 144, 157]. La fréquence de l'atopie parmi les allergiques au latex a été soulignée dès les premières publications [173]. Dans l'ensemble des publications, 10 à 100% des allergiques au latex ont un terrain atopique [173,118] qui majore le risque de la sensibilisation liée aux autres facteurs comme

l'exposition professionnelle. Pour Levy, 67% des sujets sensibilisés au latex sont atopiques [92] et 58% dans l'étude de Beaudouin [15].

Les antécédents familiaux d'atopie sont à prendre en compte. Le risque allergique pour l'enfant est évalué à 20 à 40% si l'un des parents est allergique, 40 à 60% si les deux parents sont allergiques, 50 et 80% si les deux parents sont atteints de la même symptomatologie allergique, contre 5 à 15% si aucun membre de la famille n'est atteint. Le rôle de l'hérédité maternelle pourrait être plus important dans la transmission [53]. Les antécédents d'eczéma chez la mère et/ou les frères et sœurs sont également fortement associés à l'allergie au latex [112].

2. Exposition professionnelle

Dans toutes les études, la prévalence de l'allergie au latex est nettement majorée dans les groupes professionnels ayant un contact prolongé et/ou répété avec les objets en caoutchouc comme les gants.

Les professionnels de santé, en particulier les personnels hospitaliers, ont été le premier groupe professionnel décrit. Les sites professionnels les plus exposés sont les blocs opératoires, les unités de soins intensifs, les laboratoires, tous les services où le port de gants prolongé et répété sont nécessaires. Cependant, certaines études n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la durée du port des gants et la sensibilisation [106].

Les circonstances de survenue de réaction allergique au latex sont très variées (tableau 3). Les principales causes, chez les patients et les professionnels de santé, sont les sondes rectales au cours de lavement, les gants de chirurgiens, les bandes adhésives et les cathéters [57].

Le remplacement du talc, comme agent glissant, par la poudre d'amidon de maïs, contribue sans doute aussi à la sensibilisation [53]. Cette poudre, capable d'adsorber de grandes quantités de PLN, est volatile et elle contamine les sites où sont utilisés des gants et autres objets en latex naturel tandis que le talc fixait solidement les allergènes du latex et ne se disperse pas facilement dans l'atmosphère. Ceci explique que les patients allergiques aux PLN puissent être symptomatiques, par exemple dans une salle d'opération, alors même qu'ils ne portent pas eux-mêmes de gants en latex.

Le personnel en odontologie est particulièrement exposé au risque de dermatoses professionnelles du fait de contact avec de nombreux irritants (lavage fréquent des mains, détergents, désinfectants, antiseptiques, port prolongé de gants) et allergènes (gants en caoutchouc, acrylates, antiseptiques, désinfectants) [45].

Ces dernières années, l'augmentation importante de l'utilisation de gants de protection contre la transmission de microorganismes par le personnel de santé a entraîné de nombreux cas d'allergie aux composants des gants: protéine du latex et additifs. La prévalence de sensibilisation varie en fonction de l'ancienneté d'exercice et le type de gants utilisés (poudrés ou non poudrés, concentration en protéine) [167].

Les professions de nettoyage sont également à risque en raison de l'utilisation de gants souvent très riches en protéines du latex [159]. D'autres professions sont également exposées bien qu'ayant fait l'objet de peu d'études : les travailleurs en serre [32] ; le personnel des manufactures d'objets en caoutchouc [122, 129] ; chez les coiffeurs, la prévalence de l'allergie au latex est plus faible [76].

3. Multi-opérés et spina bifida

Parmi les populations à risque, les enfants atteints de spina bifida ou d'autres maladies congénitales nécessitant des interventions chirurgicales multiples, peuvent avoir une sensibilisation au latex. La prévalence de la sensibilisation au latex dans les groupes de spina bifida ou de multi-opérés [66, 44] varie de 25 à 72 % selon la méthodologie utilisée (tests cutanés ou dépistage des IgE spécifiques sériques) et des allergènes utilisés (extraits de gants, extraits commerciaux, allergènes purifiés). Le dépistage de la sensibilisation par un interrogatoire seul, à la recherche de manifestations cliniques, semble insuffisant. Pour certains auteurs, la sensibilisation est liée à la maladie elle-même [164], alors que pour d'autres, le nombre d'interventions est corrélé au risque de sensibilisation avec le même risque pour des enfants multi-opérés non spina bifida [24]. L'atopie semble également jouer un rôle synergique.

En pratique, tout enfant ayant eu au moins 3 actes chirurgicaux doit être considéré comme ayant un risque anaphylactique au latex. On observe d'ailleurs une corrélation positive entre le taux d'IgE spécifiques et le nombre d'interventions.

Une étude récente chez des enfants atteints de spina bifida, nés après 1994, montre que la sensibilisation n'est plus que de 6,7%, du fait des mesures prises pour réduire l'allergénicité des gants [120].

4. Autres facteurs de risque

a. Le sexe

Depuis l'observation faite par Nutter [121] en 1979 sur une femme de 34 ans, de nombreux auteurs ont rapporté une prévalence plus élevée des réactions au port de gants en latex chez les sujets de sexe féminin, et plus particulièrement chez les femmes jeunes, entre 30 et 40 ans [22].

Certains auteurs ont suggéré un seuil de tolérance plus bas des sujets de sexe féminin, ou encore une agression des mains plus importante due à leur prise en charge de la majorité des tâches ménagères.

b. Allergies alimentaires

Dès les premières publications, une allergie alimentaire a été retrouvée chez 30 à 80 % des patients allergiques au latex. Les aliments les plus souvent responsables sont : banane, avocat, kiwi, ananas, fruits de la passion, châtaigne, sarrasin, melon, pêche, papaye, pomme de terre, tomate, aubergine... Chez un patient signalant une allergie alimentaire de type immédiat (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, de survenue immédiate...) lors de l'ingestion de ces aliments, une allergie au latex doit être recherchée par interrogatoire et tests cutanés et éventuellement IgE spécifiques. Les dernières études mettent en évidence l'origine de ces réactions croisées : domaine moléculaire commun entre certains de ces aliments et les protéines du latex [39, 116]. Une contamination alimentaire par des protéines du latex de gants utilisés à la préparation a été également rapportée [60].

c. Lésions cutanées

L'existence de lésions cutanées au niveau des mains préalablement à la sensibilisation au latex a été signalée par plusieurs auteurs avec une fréquence très variable : 12 à 60 %. Mais leur rôle exact dans la facilitation de la sensibilisation n'a pas été étudié [27]. Il s'agit de dermite d'irritation, eczéma allergique de contact ou dermatite atopique. Chez les patients atteints d'ulcères de jambe et de dermite de stase, donc au contact avec le latex des gants du personnel soignant ou des bandes de contention, la prévalence de l'allergie au latex est très faible (0,9 %) correspondant à la prévalence de l'allergie au latex chez un patient opéré plusieurs fois [67]. Il ne s'agit donc pas d'un groupe à risque de sensibilisation.

d. Facteurs génétiques

Une association entre allergie au latex et groupe HLA a été récemment mise en évidence : les sujets porteurs des loci DR4, DR7 et DQ8 ont très souvent des allergies à l'hévéine [140].

5. Divers

Divers autres facteurs de sensibilisation ont été étudiés :

- l'utilisation des tétines en latex est un révélateur de la sensibilisation au latex mais probablement également un facteur de sensibilisation [179, 188] ;
- les matelas en latex contiennent des allergènes du latex. Leur rôle dans la survenue d'une sensibilisation n'est pas connu [35] ;
- l'allergie à la papaïne est plus fréquente chez les allergiques au latex. L'allergie au latex est également plus fréquente chez les patients allergiques à la papaïne [54] ;
- il existe des réactions croisées avec le *Ficus benjamina*. En cas d'allergie au *Ficus benjamina*, une allergie au latex est à rechercher [28, 54] ;
- le diabète de type I chez les enfants ne constitue pas un facteur de risque propre, mais les patients diabétiques et atopiques ont plus de risque de développer une sensibilisation au latex qu'un patient seulement atopique [48].

IV. Manifestations cliniques

1. Réactions allergiques de type immédiat

a. Urticaire de contact

C'est la manifestation la plus fréquente de l'hypersensibilité immédiate au latex. Le délai d'apparition des symptômes, de quelques heures à quelques minutes dans les formes les plus graves, dépend de la quantité de protéines du latex de l'objet et du degré de sensibilisation du malade [65]. Un prurit initial s'accompagne secondairement d'érythème, d'œdème du dos des mains et des poignets. La localisation habituelle correspond aux mains avec extension aux avant-bras et aux bras. Exceptionnellement, l'urticaire peut toucher les paumes sous la forme d'un œdème dur.

Les lésions régressent habituellement en moins d'une heure après l'arrêt du port des gants, ou l'éviction de l'objet en latex. Le prurit reste parfois isolé, mais ce seul signe ne permet pas habituellement de prédire la survenue d'une allergie au latex. On rencontre parfois un œdème pendant le soin dentaire, touchant les muqueuses labiales, jugales ou la région péri-buccale. Il peut également y avoir une extension des localisations à tout le corps (figure 7).

S'il est évident qu'une allergie aux protéines du latex est d'emblée envisagée chez des sujets à risque (personnel de santé, personnel de l'entretien des locaux, etc.), on doit cependant la rechercher de façon systématique par l'interrogatoire chez tout patient, même non exposé, qui consulte pour une réaction d'allergie immédiate, tant le latex est omniprésent dans notre environnement [99].

Quelquefois, le diagnostic fait par le patient, et souvent aussi par le médecin, est celui d'allergie au « talc » alors que l'agent glissant est de la poudre d'amidon de maïs et non du talc, et qu'il est surchargé de PLN. Lorsque le contact n'est qu'intermittent et que l'emploi de gants en latex naturel n'est pas indispensable pour des raisons professionnelles, cet incident est souvent oublié et n'est pas signalé par le sujet, jusqu'au choc anaphylactique survenant lors d'une intervention chirurgicale, si l'interrogatoire pré-opératoire avait été trop superficiel.



Figure 7: urticaire généralisée [163]

b. Rhinite, conjonctivite et asthme

Lorsque l'activité professionnelle impose le port de gants en latex naturel, souvent une rhinite, une conjonctivite, voire un œdème péri-orbitaire impressionnant s'associent progressivement aux signes cutanés, traduisant probablement une aggravation de la sensibilisation. Parfois ces manifestations sont curieusement isolées alors que les signes cutanés restent très modérés, voire absents lors du port des gants. Cette situation est en revanche fréquente chez les malades travaillant dans une atmosphère riche en PLN (salle d'opération, réanimation, etc.) même s'ils n'utilisent pas eux-mêmes de gants en latex naturel [82].

La rhinite est une manifestation immédiate provoquée par l'exposition de la muqueuse nasale aux protéines de latex. Cette rhinite banale aperiodique associe rhinorrhée séreuse, éternuement et obstruction nasale pouvant se compliquer d'une perte de l'odorat et du goût. Il peut s'y associer une conjonctivite ou des quintes de toux spasmodiques. Elle précède souvent les manifestations respiratoires.

A un degré de plus, apparaît un asthme ayant les caractéristiques bien connues du déclenchement professionnel. L'asthme associe obstruction ventilatoire paroxystique réversible, hypersécrétion de mucus et hyperréactivité bronchique. On recherche une rythmicité avec le travail (aggravation à la reprise du travail et amélioration lors des congés).

A la différence de l'urticaire qui cède avec la suppression de l'allergène, l'asthme allergique au latex peut évoluer pour son propre compte malgré l'éviction de l'allergène [170].

On doit systématiquement envisager la responsabilité du latex devant toute manifestation respiratoire ou anaphylactique survenant en salle d'opération, en cabinet dentaire, en laboratoire d'analyses, etc. Cette pathologie professionnelle est de fréquence croissante et oblige au changement de poste de travail avec toutes les conséquences désastreuses au plan humain et économique [171].

En pratique, ce risque conduit de plus en plus de médecins du travail à interdire aux atopiques l'entrée dans des écoles d'infirmières. Enfin, l'allergie aux PLN (urticaire, rhinite, asthme) est reconnue comme maladie professionnelle. La prise en charge à ce titre s'effectue dans le cadre du tableau n° 95 du régime général : « affections professionnelles de mécanisme allergique provoquées par les protéines du latex (ou caoutchouc naturel) ». Ce tableau est présenté en annexe 1 [166].

c. Choc anaphylactique

Le choc anaphylactique constitue la complication majeure de la sensibilisation au latex, mettant en jeu le pronostic vital. Il survient 20 à 30 minutes soit après un contact cutané prolongé, soit surtout après un contact muqueux ou per-opératoire.

On considère cinq stades de gravité (tableau 5).

Cette complication grave s'observe par exemple lors des interventions chirurgicales et tout particulièrement en obstétrique lors de l'accouchement par césarienne. Dans sa forme habituelle, 5 à 10 minutes après l'injection d'oxytocine (Syntocinon®), apparaît une urticaire généralisée puis un bronchospasme suivi d'une baisse tensionnelle nécessitant très souvent un traitement par adrénaline. Le rôle favorisant de l'oxytocine est évident : la contraction utérine qu'elle provoque chasse brutalement les PLN contaminant le site opératoire et la filière vaginale.

De façon générale, toute intervention chirurgicale représente un risque potentiellement mortel chez les allergiques au latex : les sondes diverses, urinaires en particulier, les gants, les tubulures de perfusion, etc., sont autant de sources de PLN [174]. L'anaphylaxie au latex menace tout particulièrement les enfants multi-opérés, qu'il s'agisse de spina bifida, de manifestations génito-urinaires complexes, de chirurgie orthopédique réitérée, etc.. Il est

vraisemblable aussi que les enfants longuement ou souvent hospitalisés en dehors même d'actes chirurgicaux mais en contact répété avec des gants d'examen représentent une population à risque. En outre, l'interrogatoire retrouve bien moins souvent chez l'enfant la notion d'un incident antérieur avec les PLN qui se résume parfois à un œdème des lèvres et une urticaire du visage lors du gonflement de ballons de baudruche.

Des chocs anaphylactiques aux PLN, en dehors des interventions chirurgicales, ont été rapportés dans bien d'autres circonstances. Un exemple instructif doit être rappelé : il s'agit de chocs mortels survenant lors de lavements barytés à l'aide de ballonnets gonflables en latex naturel et rapportés dans la presse grand public aux Etats-Unis, semant une certaine panique dans la population et conduisant la Food and Drug Administration (FDA) à imposer des normes rigoureuses pour les objets en latex, normes en partie reprises à l'échelon européen.

Signes	Cutanés	Respiratoires	Cardiovasculaires	Digestifs	Neurologiques
<i><u>Stade 1</u></i>	Prurit Flush, urticaire Angio-œdème				Angoisse
<i><u>Stade 2</u></i>	Comme stade 1	Rhinorrhée Enrouement Dyspnée	Tachycardie Constriction thoracique Dysrythmie	Nausée Vomissement Diarrhée Douleurs abdominales	Comme stade 1
<i><u>Stade 3</u></i>	Comme stade 1	Réactions du stade 2 et œdème laryngé bronchospasme	Réactions du stade 2 et hypotension	Comme stade 2	Réactions du stade 1 et confusion
<i><u>Stade 4</u></i>		Détresse respiratoire	Collapsus cardiovasculaire		Perte de connaissance
<i><u>Formes mortelles</u></i>	Comme stade 1	Arrêt respiratoire	Arrêt cardiaque	Incontinence	Coma convulsif

Tableau 5: réactions anaphylactiques selon leur gravité [99]

2. Eczéma allergique de contact

L'eczéma de contact au latex résulte d'un mécanisme d'hypersensibilité retardée de type IV. C'est une éruption cutanée polymorphe et prurigineuse associant érythème, vésicules, croûtes et desquamation, apparaissant 48h après, au point de contact. Sur les

mains, l'eczéma peut prendre de nombreux aspects : aigu, suintant, dysidrosique, purpurique, lichénoïde, pustuleux ou à type d'érythème polymorphe. L'eczéma des mains est la localisation la plus fréquente (figure 8). Mais il peut également atteindre la face. En effet, la peau fine du visage et du cou réagit aux allergènes en contact cutané direct, aéroporté ou manuporté. Les lésions peuvent diffuser et persister plusieurs jours mais disparaissent en quelques jours en l'absence de nouveau contact.

Cet eczéma est dû aux additifs du caoutchouc. Cette réaction ne s'accompagne pas obligatoirement d'une urticaire, néanmoins sa recherche doit être systématique en raison de la gravité potentielle de l'urticaire [170]. L'isopropyl PPD (IPPD) est classiquement responsable d'eczéma hyperkératosique, notamment sur les paumes et les plantes. Le contact prolongé avec des caoutchoucs contenant du monobenzyléther d'hydroquinone peut entraîner des dépigmentations [14].

En cas de persistance du contact avec l'allergène, on peut observer l'apparition d'un eczéma chronique. Il est caractérisé par un épaissement de la peau avec des lésions hyperkératosiques, un prurit persistant, voire des fissures. Des lésions résiduelles persistent après le contact [134].



Figure 8 : eczéma allergique aux additifs du caoutchouc [189]

3. Dermite ou irritation cutanée

Non allergique, c'est une inflammation de la peau sur un terrain non spécifique. Toujours locale, elle apparaît en quelques heures et disparaît en quelques jours après éviction de l'irritant. Cette intolérance rencontrée chez le personnel portant souvent des gants semble être due à des facteurs étrangers au caoutchouc naturel comme l'humidité, la macération, les frottements ou l'utilisation trop fréquente de savon antiseptique [42].

Les symptômes peuvent être peu visibles : sensation d'inconfort, érythème, parfois éruptions papulaires qui apparaissent quelques heures après le retrait des gants et qui disparaissent en quelques jours [114].

Ces dermatites d'irritation surviennent essentiellement chez les personnes dont la peau des mains est préalablement abîmée par les savons, antiseptiques et autres détergents.

V. Allergies croisées entre le latex et les autres végétaux et autres pathologies associées

1. Végétaux impliqués dans les réactions croisées avec le latex

En 1991, M'Raihi *et al.* ont décrit le premier cas d'allergie croisée latex-banane [105]. Les années suivantes ont été ajoutées les réactions croisées avec la châtaigne et l'avocat, plus récemment la pomme de terre, la tomate et le kiwi, puis le melon, la pêche, la papaye, la noix, les noisettes, les raisins, les fruits de la passion, la mangue, l'épinard, la pastèque, l'ananas, l'orange, la poire, la framboise, la fraise, la figue, l'amande, la laitue, le poivron, la carotte, le céleri, le concombre, la betterave, le sarrasin et l'arachide [93].

Une réaction croisée avec la plante d'appartement *Ficus benjamina* n'est pas rare. Le contact avec la plante ainsi que l'inhalation de particules végétales peuvent induire une réaction allergique chez une personne sensibilisée.

D'autres allergènes de plantes ont été incriminés, comme l'ambrosie, le paturin ou le cannabis [180].

La gutta-percha, substance plastique isolante, est tirée du Palaquium, un arbre d'Asie du Sud-est, appartenant à la famille des Sapotacées. Comme le latex d'*Hevea brasiliensis*, il est extrait de l'arbre scarifié, puis chauffé, coagulé et transformé sous forme solide pour être transporté. Il est ensuite purifié et additionné d'oxyde de zinc (antioxydant), de sulfate de baryum (opacification) et de pigments. La gutta-percha et le caoutchouc ont des structures moléculaires, des propriétés physiques et mécaniques et des procédés de fabrication similaires à partir d'arbres de la même famille botanique. Elle est largement utilisée comme matériau d'obturation endodontique et considérée comme non toxique et inerte. Il pourrait donc exister une allergénicité croisée entre le latex et la gutta-percha. Mais de récentes études ont montré qu'il n'existait pas de réactions croisées entre la gutta-percha et le latex [69].

Les sujets allergiques au latex peuvent ainsi soudainement et violemment réagir à de tels aliments ou plantes [163]. On redoute donc la survenue de chocs anaphylactiques lors d'actes médicaux ou para-médicaux utilisant du latex chez les patients allergiques à l'un de ces végétaux.

A l'inverse, il faut prévenir les patients allergiques au latex qu'ils peuvent développer des réactions graves lors de l'ingestion de l'un de ces aliments.

2. Prévalence de l'allergie au latex chez les allergiques aux fruits et aux légumes

Une étude de Garcia-Ortiz *et al.* [64] montre que dans un groupe de 57 patients ayant une allergie clinique à des fruits et légumes, 49 personnes (86%) ont une sensibilisation aux protéines du latex naturel. Parmi ces derniers, seulement 12% ont eu des manifestations cliniques au latex. La même analyse, effectuée sur 50 sujets atopiques (rhinite, asthme, dermatite atopique), mais n'ayant pas d'allergie alimentaire, montre que 2 patients sur 50 (4%) ont une sensibilisation au latex. Les résultats pour les quatre aliments les plus souvent concernés sur les 25 testés sont reportés dans le tableau 6.

<i>Allergie à un aliment</i>	<i>Latex % de positif</i>	<i>Latex % symptomatique</i>
Cantaloup (n=33)	91 (30/33)	10 (3/30)
Pêche (n=18)	94 (17/18)	18 (3/17)
Banane (n=11)	100 (11/11)	27 (3/11)
Pastèque (n=11)	100 (11/11)	18 (2/11)
Total (n=57)	86 (49/57)	12 (6/49)

Tableau 6 : sensibilisation au latex chez 57 patients ayant une allergie alimentaire [64]

L'allergie alimentaire représente ainsi une occasion de dépister, au moins par un interrogatoire attentif, une sensibilisation aux protéines du latex naturel qui aurait comporté des symptômes cliniques. En revanche, la pratique systématique de tests cutanés aux protéines du latex naturel chez les patients qui n'ont jamais eu de réaction allergique au latex n'est sans doute pas recommandable en raison du manque de spécificité.

3. Prévalence de la sensibilisation aux fruits et légumes chez les allergiques au latex

Une étude, inverse de la précédente, visait à établir la sensibilisation de 44 patients allergiques au latex (histoire clinique, tests cutanés positifs et IgE spécifiques), dont 24 avaient une sensibilisation à un pollen au moins et 20 étaient négatifs aux pollens. Un troisième groupe de 25 patients allergiques aux pollens, mais pas au latex, servait de témoin. 12 aliments ont été testés pour pratiquer les tests cutanés. Ces tests étaient négatifs chez 18 témoins indemnes de toute pathologie allergique.

Chez les 49 patients allergiques aux pollens, sensibilisés (n=24) ou non (n=25) au latex, le pourcentage de tests positifs aux aliments est 2 fois supérieur à celui observé chez les 20 allergiques au latex mais pas aux pollens. Chez ces derniers, 4 aliments sont prédominants (35 à 50% des patients positifs) : la banane, l'avocat, la papaye et la châtaigne. Ces résultats ne diffèrent pas de ceux des polliniques non sensibilisés au latex, mais sont inférieurs à ceux des allergiques à la fois au latex et aux pollens [95].

Les tests cutanés à ces aliments de façon systématique paraissent inutiles en l'absence de manifestations cliniques, puisque presque une fois sur deux ils sont positifs dès lors que les patients sont sensibilisés aux pollens.

Il existe une forte association entre l'allergie au latex et la sensibilisation aux différents pollens. Il est admis que les sujets allergiques aux pollens ont 55 % de risque de réagir aux fruits et/ou légumes [113].

Dans les études françaises, Kanny *et al.* ont rapporté que l'allergie alimentaire est 4 fois plus fréquente chez des sujets allergiques au latex [77]. Dans la série de Moneret-Vautrin *et al.* en 1993 [118], 1/3 des patients sensibilisés au latex avaient une allergie alimentaire associée. Il a été également retrouvé que les enfants allergiques au latex étaient 3 fois plus souvent sensibilisés aux trophallergènes.

Dans les études étrangères, le mode de sélection et l'environnement allergique des sujets influent profondément sur les résultats de prévalence. Beezhold *et al.* [22] dans une population d'allergiques au latex ont décrit une réactivité croisée avec l'avocat (53 %), la pomme de terre (40 %) et la banane (36 % des cas), l'avocat étant l'aliment le plus reconnu comme allergisant. En revanche, pour Blanco [25], la banane est retrouvée aussi fréquemment que l'avocat. Dans une autre étude [113], une réactivité croisée avec le kiwi a été retrouvée dans 39 % des cas, avec la banane dans 33 % des cas, avec l'avocat et la châtaigne dans 22 % des cas chacun. Les résultats ont montré que l'avocat était le fruit le plus identifié comme responsable de manifestations cliniques, suivi par la banane et la châtaigne.

Pour Sicherer [148], les sujets allergiques au latex ont 35 % de risque de devenir allergiques au kiwi. En revanche, ceux qui sont d'emblée allergiques au kiwi n'ont que 11 % de risque de devenir allergiques au latex. Il existe probablement 2 populations d'enfants, une d'abord allergique au kiwi et l'autre souvent multi-opérée et allergique d'abord au latex. Dans la population d'allergiques au latex, la traduction clinique d'une sensibilisation croisée aux aliments est inconstante et dépend du nombre et du statut (allergène majeur ou mineur) des allergènes impliqués ; dans certains cas, cette sensibilisation peut ne pas avoir des conséquences cliniques ou n'avoir des conséquences que secondairement. Il est toutefois fréquent d'avoir des tests cutanés positifs aux fruits et aux légumes d'une famille sans qu'il y ait une corrélation clinique, certaines espèces de la famille pouvant être bien tolérées. Le kiwi et l'arachide sont les allergènes alimentaires les plus courants chez les enfants allergiques au latex. L'arachide donne des manifestations cliniques évidentes. Dans la pratique, comme les allergiques au latex ont un risque de 35% de devenir allergiques au kiwi, des tests cutanés alimentaires sont effectués systématiquement par certaines équipes avec des extraits frais de

kiwi, et lorsque les tests cutanés sont positifs, les patients sont prévenus du risque de devenir plus tard allergiques [113].

4. Réactions croisées immunologiques

La présence des épitopes en commun ou des identités de structure entre le latex et certains fruits et légumes ou plantes explique l'observation clinique d'allergies croisées, latex–aliments et latex–pollens [113].

Il est aujourd'hui admis que les protéines alimentaires les plus allergisantes sont celles qui résistent le mieux à la digestion, c'est-à-dire à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives. L'étude de Yagami *et al.* [189] a porté sur la digestibilité des protéines du latex. La reconstitution in vitro d'un liquide gastrique artificiel permet à ces auteurs de constater que la plupart des protéines du latex naturel sont digérées en moins de 30 secondes, c'est-à-dire incapables de sensibiliser par voie digestive. Mais elles le demeurent par voie inhalée. Il en est à peu près de même avec les protéines de l'avocat, de la banane et du kiwi qui le sont en quatre minutes. L'Hev b 2 et les hévamines (chitinases, lysozyme) le sont en deux minutes. Cependant, l'hévéine (Hev b 6.02), qui fait partie des « protéines de défense », résiste au moins une heure à cette digestion et s'avère donc sans doute sensibilisante par voie digestive. Des observations identiques ont été faites pour l'avocat, la banane, le tabac, le *Ficus benjamina*, le poivron et la châtaigne qui comportent aussi un domaine de type hévéine dans leurs chitinases de classe I.

La sensibilisation aux protéines du latex naturel s'effectue surtout par inhalation de la poudre d'amidon riche en protéines du latex naturel sans passer par la voie digestive. Il est donc vraisemblable qu'elle puisse, par voie inhalée, induire la synthèse d'IgE spécifiques de l'hévéine qui reconnaîtra cette structure présente dans l'avocat, d'autres fruits exotiques, ou d'autres végétaux. On peut supposer qu'il est possible de se sensibiliser à l'hévéine soit directement par le biais du latex, soit par absorption de fruits et légumes et autres végétaux qui comportent un équivalent de cette protéine.

On considère que la sensibilisation au latex par voie inhalée induit aussi une sensibilisation à des profilines comme l'Hev b 8, incapables d'être sensibilisantes par voie digestive. En effet, Hev b 8 présente une grande analogie de structure avec celles de divers pollens et aliments [63]. Ainsi, l'allergie aux protéines du latex naturel peut induire une

allergie à ces profilines et conduire à un syndrome d'allergie buccale à des aliments, mais sans doute pas à une anaphylaxie.

En revanche, la présence d'IgE spécifiques de l'hévéine, de la famille des protéines végétales de défense, expose à de tels accidents. Il serait donc utile de pouvoir pratiquer des tests cutanés ou un dosage d'IgE spécifiques de Hev b 6.02 et de Hev b 8.

Par ailleurs, il existe une homogénéité structurale entre des protéines de l'hévéa et d'autres protéines alimentaires, par exemple : hévéine/maïs. La patatine contient une région de forte homologie avec Hev b 7. Il existe une forte homologie entre Hev b 5 et certaines structures du kiwi [130]. La tomate, la pomme de terre et le latex ont une bande en commun de 44-46 kDa, probablement correspondant à la patatine. Cette protéine peut être responsable de la réactivité croisée tomate, latex et pomme de terre [139].

3^{ème} partie :

**PRISE EN CHARGE
DE CETTE PATHOLOGIE**

I. Diagnostic

Orienté par l'histoire clinique, le diagnostic doit impérativement être confirmé ou infirmé par des examens paracliniques, et si besoin, ce qui est rare, par une épreuve de provocation. Le doute ne doit pas subsister tant les risques ultérieurs potentiels peuvent être graves (choc anaphylactique) et les conséquences professionnelles dramatiques. Il n'est pas éthique de conduire une infirmière ou une panseuse à un changement de poste de travail sur le seul résultat d'un test cutané à peine positif, alors que la « certitude clinique » ne repose que sur un prurit et un érythème des mains au port des gants.

1. Contexte historique des méthodes de diagnostic

En 1992, des essais précoces de diagnostic pour la détection des anticorps IgE spécifiques du latex ont été mis en œuvre dans des centres de recherche en Amérique du Nord et en Europe. Ces essais avaient été mis en place pour identifier les cellules T et les IgE spécifiques du latex en utilisant des basophiles sensibilisés, des tests cutanés avec des extraits de gants en latex. Aux Etats-Unis, les rapports de l'équipe de Kelly, en 1993 et 1994, décrivaient une méthode de diagnostic, considérée alors comme optimale, pour l'évaluation d'une allergie au latex. Celle-ci débutait avec une étude approfondie des antécédents cliniques du patient. Afin de confirmer les risques d'allergie au latex chez les individus suspects, un test sérologique, un test de provocation aux gants en latex et enfin un prick-test cutané étaient réalisés, dans cet ordre précis. Aux Etats-Unis les tests cutanés étaient effectués en dernier pour la sécurité du patient. En effet, des réactions systémiques incluant une anaphylaxie avec hypotension, angioedème, urticaire ou problèmes respiratoires ont été rapportés chez plusieurs patients qui avaient eu un prick-test. Heureusement, avec le temps et l'utilisation de réactifs standardisés, les tests cutanés sont devenus des procédures plus sûres, avec un faible risque de réactions allergiques systémiques. Actuellement, la méthode de diagnostic d'allergie au latex reconnue consiste à obtenir une histoire clinique précise, complétée ensuite par des tests cutanés et une sérologie pour déterminer la présence d'IgE spécifiques du latex, et enfin un test de provocation *in vivo* (tableau 7) [70].

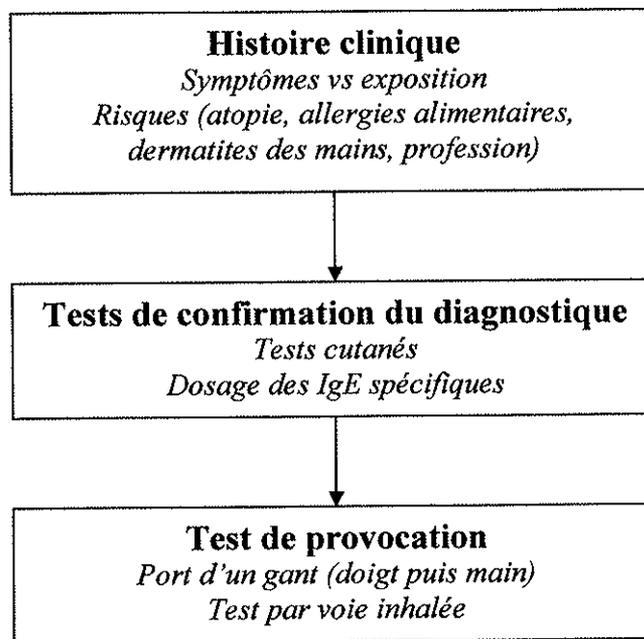


Tableau 7: méthode de diagnostic actuellement utilisée [70]

2. L'interrogatoire

L'obtention d'une histoire clinique compréhensible est la première étape dans le diagnostic d'une allergie au latex [70]. Cet interrogatoire est un élément essentiel du diagnostic. Il a pour but de confirmer l'hypothèse d'allergie et de tenter d'établir une première liste des allergènes auxquels le patient est sensible. Il repose sur plusieurs questions importantes :

- Est-ce que le patient présente un terrain atopique, avec une rhinite, de l'asthme, de l'eczéma ou une allergie alimentaire ? L'atopie, la dermatite des mains, et l'allergie à certains aliments sont des facteurs de risques associés à l'allergie au latex.
- Y a-t-il des antécédents d'allergie dans la famille ?
- Est-ce que le patient est exposé régulièrement à des objets en latex ? La profession du patient peut également orienter le clinicien car les professions médicales et les sujets travaillant dans l'industrie du caoutchouc présentent une forte proportion de sujets sensibilisés.
- Est-ce que le patient a déjà eu des interventions chirurgicales ? si oui, combien ?

- Est-ce que le patient présente une pathologie particulière, comme un spina bifida ou une pathologie urétrale ?

Cet interrogatoire permet d'orienter le choix des autres tests à effectuer et d'en éclairer les résultats. Il ne peut en aucun cas être remplacé par ces tests.

3. Tests cutanés

Lorsqu'une allergie au latex est suspectée, il convient de réaliser des explorations allergologiques. Depuis la démonstration par Charles Blackley que certaines affections comme la rhinite allergique, l'asthme ou l'anaphylaxie, sont induites par l'exposition à des allergènes, on a proposé de diagnostiquer l'allergie en réexposant l'individu à la substance sensibilisante suspectée. Avant la découverte des IgE, la plupart des méthodes de diagnostic étaient basées sur les tests cutanés ou de provocation. Depuis leur découverte en 1968, on a proposé des tests *in vitro* sophistiqués pour la détection des IgE totales ou spécifiques dans le sérum. Bien que ces tests *in vitro* aient un intérêt indéniable dans le diagnostic de l'allergie, les tests cutanés conservent leur intérêt car ils représentent l'élément de base dans le diagnostic allergologique. Leur résultat est indispensable à l'allergologue pour la poursuite éventuelle du bilan et pour l'établissement du diagnostic et du traitement. Les tests cutanés représentent un outil indispensable à la standardisation des allergènes.

a. Principe des tests cutanés

Les tests cutanés effectués avec un allergène recherchent la présence d'anticorps anaphylactiques spécifiques de cet allergène sur les mastocytes cutanés. Chez l'homme, l'isotype des anticorps anaphylactiques est essentiellement l'IgE et parfois l'IgG. Lorsque l'allergène approprié se fixe sur les IgE à la surface des mastocytes, ces cellules sont activées et libèrent leurs médiateurs. Les médiateurs vasoactifs induisent l'oedème, l'érythème et le prurit qui débute 5 minutes après le début du test et présentent une réaction maximale entre 10 et 20 minutes. Cette réaction immédiate dépend aussi de médiateurs neurogènes car l'érythème est lié à la substance P. Elle est suivie par l'infiltration progressive du derme par des éosinophiles, des neutrophiles et des cellules mononucléées entraînant, 4 à 8 heures après, une réaction non immédiate caractérisée essentiellement par un oedème inflammatoire. Lors

de cette réaction non immédiate, des médiateurs comme le PAF et les leucotriènes B4 sont libérés.

La présence d'IgE dirigées contre un allergène spécifique est indispensable au développement d'une réaction cutanée positive par allergènes. Il existe d'autres facteurs qui déterminent la réactivité cutanée comme la quantité d'allergène injectée, l'importance de la sensibilisation des mastocytes et la capacité de libération des médiateurs par les mastocytes [99].

b. Tests cutanés à lecture immédiate : prick-tests

➤ *Technique*

Le prick-test est la seule technique à lecture immédiate utilisée pour les protéines du latex. Il peut être effectué sur le bras, l'avant-bras ou le dos, avec une distance minimale de 2 à 3 cm entre deux tests. La face antérieure de l'avant-bras est la plus souvent utilisée.

Une goutte d'un extrait titré de protéines de latex naturel, dilué dans un solvant, est déposée sur la peau, préalablement désinfectée (figure 9). On pique, ensuite, au travers de cette goutte à l'aide d'une aiguille de type Stallerpointe® qui fait pénétrer l'allergène sur 1 mm de profondeur (figure 10). La quantité ainsi « injectée » n'est que de 30 nl, ce qui ne représente aucun risque lorsque sont utilisés des extraits allergéniques commercialisés.

Dans le même temps, on pratique un test « témoin négatif » avec du solvant sans allergène et un « témoin positif » à l'aide d'une solution, dans le même solvant, d'histamine à 10 mg/ml ou de phosphate de codéine à 9%, ce dernier ayant la propriété pharmacologique de faire libérer de l'histamine par les mastocytes cutanés, même chez l'enfant dès l'âge de 1 à 3 ans. 15 à 20 minutes plus tard, on mesure le diamètre (en mm) de la papule et de l'érythème (figure 11).

Le test est négatif aux protéines de latex naturel si ce diamètre est inférieur à la moitié de celui du témoin positif.

Lorsque le témoin positif est lui-même faussement négatif (traitement en cours par antihistaminique par exemple), aucune conclusion ne peut être tirée ; il en est de même lorsque le témoin négatif est faussement positif (papule \geq 4 mm), chez les sujets ayant un dermographisme, soit environ 5% de la population [97].

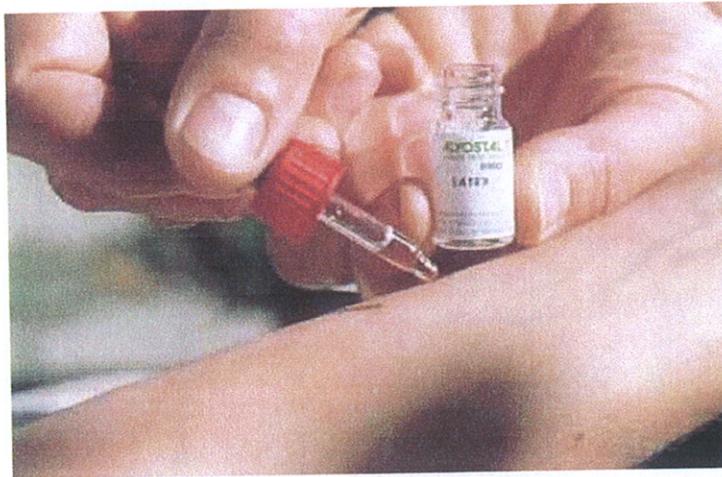


Figure 9 : dépôt de l'extrait de protéines de latex [98]

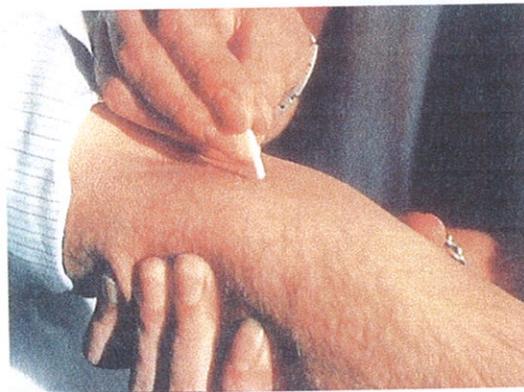


Figure 10 : lors du prick-test la peau est percée à l'aide d'une petite pointe [73]

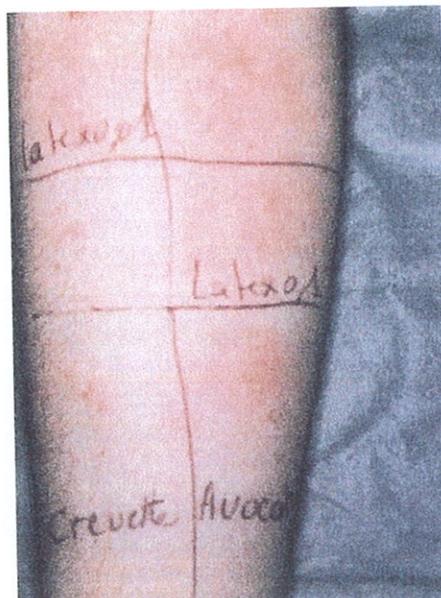


Figure 11 : prick-test positif au latex [14]

➤ *Extraits allergéniques*

- *Les protéines de latex naturel*

Tous les allergènes d'origine animale ou végétale sont constitués d'un mélange de protéines, dont certaines seulement sont allergisantes : ainsi le latex contient-il au moins 240 protéines dont seulement 50 à 60 provoquent la synthèse d'IgE chez l'homme. Un patient est presque toujours allergique à plusieurs d'entre elles, qui ne sont pas les mêmes d'un malade à l'autre.

L'étude des protéines de latex naturel est complexe car l'ammoniaque, ajouté dès la récolte, les dégrade progressivement et modifie ainsi leur structure antigénique. Ceci explique que le latex ammoniacé soit moins allergisant après quelques mois de conservation et que les gants fabriqués dans les pays producteurs de latex, 4 à 6 semaines après la récolte, soient plus dangereux, surtout si leur lavage sur la chaîne de fabrication a été écourté, ce qui laisse subsister plus de protéines de latex naturel. Pour de nombreux autres allergènes (acariens, pollens, etc..), les protéines allergisantes sont bien définies et même, pour certaines, synthétisées *in vitro* par génie génétique. Des anticorps dirigés contre ces protéines permettent de les doser dans les extraits allergéniques, technique utilisée pour la standardisation (reproductibilité) de ces extraits. En général, ce dosage est effectué sur les «allergènes majeurs», c'est-à-dire sur les protéines démontrées comme allergisantes chez plus de 50 % des malades. Pour les protéines de latex naturel, certaines protéines (ou polypeptides), comme l'hévéine ou le facteur d'élongation du caoutchouc (REF), ont été proposées comme «allergènes majeurs».

Dès 1995, un extrait standardisé de protéines de latex naturel, mis au point en France par le laboratoire Stallergènes en collaboration avec l'équipe finlandaise du Professeur Turjanmaa, est obtenu à partir d'un latex récolté sans adjonction d'ammoniaque, aussitôt congelé pour éviter sa coagulation, puis ultra-centrifugé et purifié après décongélation. La mesure de la reproductibilité de son pouvoir allergénique (standardisation) est effectuée par une série de méthodes biologiques comme un dosage des protéines totales, une électrophorèse, une inhibition du RAST, etc.. L'activité est exprimée en unité biologique (IR = indice de réactivité) [97].

En France, on dispose aussi d'un extrait non standardisé obtenu à partir de latex ammoniacé datant de moins de six semaines après la saignée (laboratoire Allerbio). La comparaison entre ces deux extraits utilisés en routine sur 279 patients suspectés d'une allergie au latex montre une concordance de 90,7% avec une sensibilité à peu près identique

(95,9% et 98,6%), mais une spécificité meilleure (89,8%) pour l'extrait Allerbio que pour l'extrait Stallergènes (75,5%). Il est vraisemblable que certaines protéines dégradées par l'ammoniaque, et donc absentes des gants, ne sont pas reconnues par l'extrait Allerbio, mais le sont par l'autre extrait, ce qui renvoie au problème complexe des allergies croisées des protéines de latex avec d'autres végétaux. Quoiqu'il en soit, l'association des deux extraits permet d'obtenir une sensibilité de 99,3% et une spécificité de 67,3% [34].

Auparavant les tests cutanés étaient effectués soit en piquant au travers d'un gant, soit à l'aide d'extraits non standardisés, préparés extemporanément, ou des extraits de latex ammoniaqués. La sensibilité et la reproductibilité étaient fonction de la quantité de protéines du latex et de protéines allergéniques, variables selon le lot de gants d'une même marque ou, encore, selon la durée de conservation du latex dans l'ammoniaque [99].

- *Les aliments*

Dans 40 à plus de 60 % des cas, l'allergie aux protéines de latex naturel est précédée ou associée à une allergie alimentaire (banane, avocat, châtaigne, kiwi, papaye), qui peut rester asymptomatique, mais parfois se révéler par un choc anaphylactique gravissime. Les allergènes alimentaires d'origine végétale, en particulier ceux des fruits, sont connus pour être fragiles et souvent thermolabiles : la qualité des extraits commercialisés pour tests cutanés est alors souvent médiocre avec de nombreux faux négatifs, l'exemple de l'allergie aux pommes étant bien classique dans ce domaine. Il est donc recommandé d'utiliser l'aliment frais pour les tests cutanés, par exemple de petits morceaux gardés à -20°C puis décongelés, au lieu d'un extrait commercialisé. Cependant cette méthode n'est pas sans risque chez les malades très allergiques, s'ils ont déjà eu un choc anaphylactique. C'est pourquoi on applique d'abord le morceau de fruit sur la peau et, si aucun érythème ou prurit n'apparaît localement dans les 5 minutes, on effectue le prick-test.

➤ *Facteurs modifiant la réactivité cutanée*

De nombreux médicaments peuvent moduler la réactivité cutanée. Les tests ne peuvent être réalisés que sur une peau saine et sont donc parfois difficiles lors de dermatoses étendues. Avant de faire le bilan cutané, il est indispensable de connaître les thérapeutiques prises les jours précédentes.

Ces tests cutanés ne peuvent être effectués qu'après l'arrêt, au moins 5 jours avant, de médicaments ayant une propriété pharmacologique antihistaminique H1 comme les antihistaminiques classiques (Xyzall®, Aérius®, ...) ou divers psychotropes dont le Largactil®, et la plupart des neuroleptiques, voire des anxiolytiques. Pour les β -bloquants, qui risquent de diminuer l'effet thérapeutique de l'adrénaline injectée en cas de choc anaphylactique pendant les tests cutanés, cet intervalle est de 48 heures. L'arrêt des β -bloquants est mis en place avec l'accord du médecin avec une surveillance de la tension artérielle.

De nombreux autres facteurs peuvent aussi faire varier la réponse cutanée. Les tests cutanés sont réalisables et interprétables dès l'âge de 3 mois, mais la papule est de petite taille avant l'âge de 5 ans alors que l'érythème est important. Ultérieurement, la taille de la papule augmente jusqu'à atteindre un plateau entre 30 et 50 ans, puis diminue. Chez le sujet âgé, la papule est de petite taille et l'érythème souvent absent ou léger [180].

Certaines affections comme l'hémodialyse chronique et le cancer diminuent la réponse cutanée.

La réponse cutanée varie aussi chez les allergiques aux pollens où la taille des réponses augmente en cours de saison.

La réactivité cutanée est soumise à un rythme circadien qui n'influence pas le diagnostic d'allergie mais, elle doit être prise en compte lors d'étude de standardisation ou d'évaluation pharmaceutique des médicaments [43].

➤ *Interprétation des résultats*

Des tests cutanés positifs ne suggèrent pas obligatoirement l'existence d'une allergie chez le patient. Ils sont témoins d'une sensibilisation si les concentrations maximales sont respectées.

Le diamètre des tests cutanés est globalement corrélé à l'importance des symptômes, pour les protéines de latex naturel comme pour d'autres allergènes (pollens, aliments, etc.). Cependant, cette donnée statistique s'applique à un groupe et non à un individu, à qui il est difficile d'interdire un aliment jusque là consommé sans problème sur le seul résultat d'un test cutané même très positif. On ne peut que le mettre en garde sur les risques potentiels, dans l'attente d'études prospectives qui permettront d'apprécier le bien-fondé de cette attitude [97].

c. Tests cutanés à lecture retardée : patch-tests

Les tests épicutanés ou patch-tests étudient la réponse immune lymphocytaire à un antigène, le meilleur exemple étant le timbre tuberculinique. En cas de pathologie, ces tests sont indispensables dans le diagnostic étiologique d'un eczéma de contact, assez fréquent avec les objets en caoutchouc et notamment avec les gants. Les allergènes sont des additifs chimiques (agents de vulcanisation, etc.) ajoutés lors de la fabrication à tous les caoutchoucs, qu'ils soient en latex naturel ou en polymères de synthèse.

L'association d'un eczéma de contact à une allergie immédiate aux protéines de latex naturel n'étant pas exceptionnelle, des tests épicutanés sont pratiqués à l'aide de batterie commercialisée d'allergènes comme la batterie « caoutchouc » et, éventuellement, la batterie « antiseptiques-conservateurs ». Les patchs-tests sont appliqués sur le dos sur les zones paravertébrales (figure 12). Le produit appliqué pénètre lentement à travers la peau et traverse progressivement les différentes couches épidermiques et le derme. Ces patchs sont enlevés 48 heures après leur pose pour une première lecture 20 à 30 minutes après (érythème, vésicule et prurit en cas de positivité), suivie d'une seconde lecture à 72 ou 96 heures. La lecture des patch-tests et surtout leur interprétation en fonction du contexte clinique, c'est-à-dire leur pertinence, nécessite une bonne expérience dans ce domaine. En cas d'eczéma de contact allergique à une substance, l'application de celle-ci en test cutané entraîne l'apparition de lésions d'eczéma au site du test [43].

La mention «hypo-allergénique» figurant sur certains gants ne concerne que les additifs de vulcanisation, les plus allergisants ayant été alors remplacés par d'autres qui le sont moins. En revanche, ces gants peuvent avoir un taux de protéines de latex naturel élevé, dangereux chez les patients souffrant d'une allergie immédiate. Il a par ailleurs été vivement recommandé aux fabricants de faire disparaître cette mention qui exposait à des erreurs d'interprétation [97].

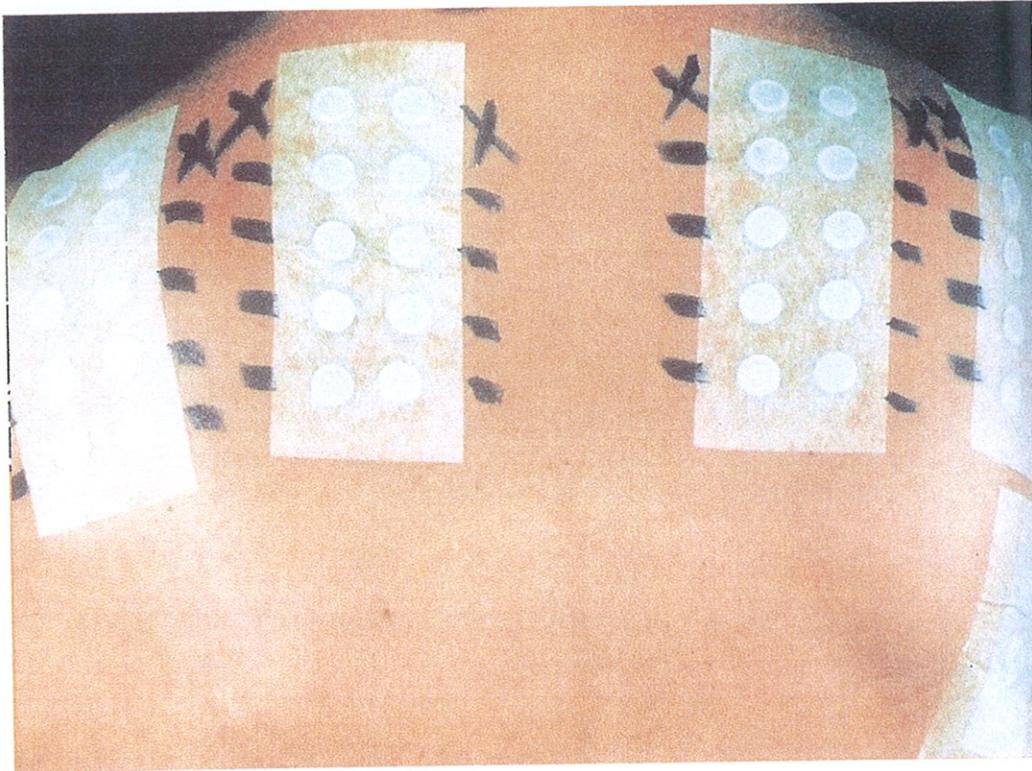


Figure 12: le patch test consiste à placer sur le dos du patient les différentes substances allergisantes suspectées [73]

4. Examens biologiques

a. Dosage des IgE spécifiques

L'exploration des maladies allergiques débute par un interrogatoire précis et un examen clinique approfondi, suivis de tests cutanés. Ces derniers sont l'examen de référence pour déterminer la responsabilité d'un allergène. Malgré la fiabilité de ces tests cutanés, il est cependant préférable de confirmer le diagnostic par le dosage des IgE spécifiques du sérum.

Cet examen biologique est donc systématiquement réalisé après les tests cutanés, d'autant qu'un taux élevé est souvent synonyme de symptômes cliniques sévères. Ce dosage permet également le suivi de la sensibilisation du patient, après que des mesures d'éviction du latex aient été recommandées.

Bien que la sensibilité et la spécificité du taux d'IgE soient inférieures à celles des tests cutanés, la confrontation des deux résultats à l'histoire clinique améliore la certitude du diagnostic.

Le principe du dosage des IgE spécifiques est simple : les anticorps IgE se fixent sur l'allergène, les protéines de latex naturel, elles-mêmes préalablement fixées sur une phase solide, par exemple un disque de papier, dans la méthode classique du RAST (Radio Allergo Sorbent Assay). Après son incubation avec le sérum du malade, le disque est lavé pour éliminer les IgE qui n'ont pas reconnu l'allergène. On ajoute ensuite au contact du disque un anticorps dirigé contre les IgE humaines (anti-IgE), cet anticorps étant marqué par un isotope ou une enzyme. Cet anti-IgE se fixe sur les IgE encore présentes sur le disque. Après un nouveau lavage, on révèle la présence de cet anti-IgE en mesurant la radioactivité du disque (radio-immuno essai) ou la quantité d'enzymes (radio-enzymo essai). Les résultats sont exprimés en classes de 0 à 4 ou 6 selon la technique, la classe 1 étant considérée comme douteuse.

Au fil des années, la fiabilité des dosages s'est améliorée grâce à une meilleure connaissance des allergènes du latex naturel et de leur fixation sur la phase solide, si bien qu'on observe une très bonne concordance entre les techniques les plus utilisées en routine.

Depuis son introduction en 1974, la technique du RAST a connu plusieurs variantes industrielles marquées, notamment, par l'abandon progressif de la détection par traceur radioactif. La dénomination RAST a cependant subsisté et ce terme est couramment employé à présent pour désigner collectivement les dosages des IgE spécifiques dans le sérum [99].

La spécificité du dosage des IgE spécifiques est excellente, ce qui revient à dire qu'il n'y a pratiquement pas de faux positif. En revanche, la sensibilité est très dépendante de la qualité de l'allergène fixé sur le disque : il y a quelques années la sensibilité ne dépassait pas 50%, c'est-à-dire qu'une fois sur deux cet examen donnait un résultat faussement négatif. La nette amélioration des extraits de protéines de latex naturel a permis d'obtenir une bien meilleure sensibilité, de plus de 90%, mais variable cependant selon la technique commercialisée mise en œuvre (Pharmacia Cap System®, Alastat® Behring, ...).

Cependant, la sensibilité du dosage des IgE n'atteint jamais celle des tests cutanés qui représentent la méthode de référence [97].

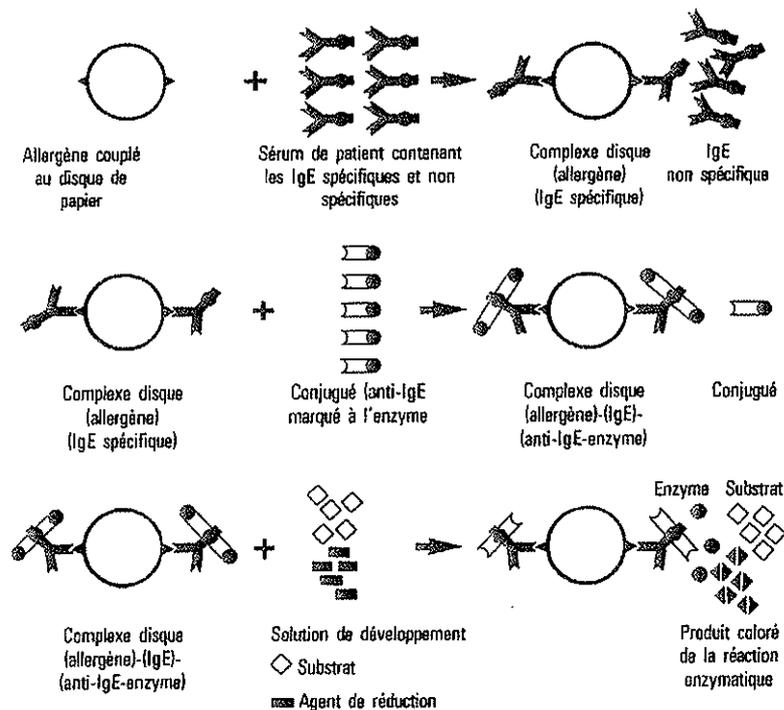


Figure 13 : Le RAST permet de doser les IgE spécifiques d'un allergène déterminé. Deux modalités techniques existent : radio-immunologique (où les IgE sont marquées à l'iode 125) et immuno-enzymatique où le marqueur est une enzyme. C'est cette deuxième méthode qui est schématisée ci-dessus.

L'allergène étudié est préalablement couplé par liaison covalente à un disque de papier ; il réagit avec l'IgE spécifique contenu dans l'échantillon de sang du patient et forme un complexe disque-allergène-IgE spécifique. L'anti-IgE conjugué à l'enzyme β -galactosidase réagit avec les IgE spécifiques liées au disque de papier. Il en résulte un complexe disque-allergène-IgE spécifiques-anti-IgE-enzyme.

L'enzyme est libérée par un agent réducteur et réagit avec le substrat pour donner une substance colorée en jaune.

La densité optique est mesurée à l'aide d'un photomètre. La quantité d'IgE spécifique est directement proportionnelle à l'absorbance [128].

➤ La présence d'IgE spécifique est-elle synonyme d'allergie ? [109]

Sitôt connu le rôle des IgE dans l'allergie immédiate, l'idée de dépister un état allergique par la mesure des IgE spécifique a abouti au concept du RAST : à l'aide des mêmes extraits que ceux utilisés pour les tests cutanés, un dosage sérique permettrait de quantifier les

IgE spécifiques circulantes et d'en déduire une attitude clinique. Dans la pratique quotidienne, la proportionnalité entre les résultats exprimés en kU/l et la clinique ne s'est pas avérée aussi nette. Par exemple, il a été trouvé que :

- la sévérité de la dermatite atopique était indépendante du taux des IgE spécifiques ou, si une corrélation était établie au niveau d'une cohorte de patients, elle était trop faible pour avoir un intérêt au niveau individuel,
- dans de nombreux cas les IgE spécifiques ne prédisent pas le résultat d'un test de provocation orale ou nasale et ce même en utilisant un allergène recombinant.

Sur un plan plus simplement immunologique, les IgE spécifiques n'étaient pas constamment parallèles aux résultats des tests cutanés, même quand des allergènes purifiés étaient utilisés [187].

Connaissant le rôle central des IgE dans la réaction allergique, pourquoi les dosages d'IgE spécifiques ne sont-ils pas un reflet fidèle de la situation clinique du patient? Plusieurs raisons permettent de comprendre ce décalage :

▪ Le sérum :

Les IgE spécifiques sériques ne sont représentatives des IgE spécifiques tissulaires ni quantitativement, ni qualitativement.

Quantitativement, le pool sérique des IgE est infime, comparé à celui des IgE fixées aux mastocytes. Le turn-over des IgE dans le sérum est aussi très différent. On peut s'attendre à des décalages entre clinique et IgE spécifiques au cours d'un accident allergique [46].

Qualitativement, les IgE sont libres dans le sérum et donc dans le test in vitro, alors qu'au niveau cellulaire la dégranulation nécessite la coopération de deux IgE contiguës pour se lier à deux épitopes contigus de l'allergène. Sachant que sur un même allergène les chances de trouver deux épitopes contigus identiques sont quasiment nulles, on voit que la dégranulation impose le recrutement de deux IgE de spécificités différentes, ce qui complique fortement les chances de réaction in vivo par comparaison à la liberté des IgE dans le test in vitro. On peut donc s'attendre à des résultats positifs in vitro sans équivalent sur le plan clinique. Les tests cutanés sont plus proches de la clinique que les dosages d'IgE spécifiques.

- L'allergène :

Un allergène n'est pas le produit complexe testé, mais une molécule précise. Tant dans le test in vitro qu'en clinique, la réaction observée est la somme des réactions entre les IgE et les multiples sortes d'allergènes présents dans le produit.

- Les IgE spécifiques :

Les IgE ne sont pas « spécifiques » : une IgE initialement prévue pour un épitope peut se lier (avec une affinité plus ou moins grande) au même épitope présent sur autre allergène, même dans un produit différent. Cela produit une réaction croisée.

- Les réactions croisées :

On a décrit des réactions croisées du latex avec la banane, la châtaigne, l'avocat, le melon, le kiwi, les noix, le raisin, les fruits de la passion, les épinards, la pêche, la noisette. Les enzymes papaïne et bromélaïne, présentes dans l'ananas et la papaye, sont également des épitopes présents dans le latex.

Les réactions allergiques aux aliments chez les patients allergiques au latex et les allergies au latex chez les personnes allergiques à certains aliments ont reçu une attention croissante ces dernières années. Cela constitue le syndrome allergique latex-fruits ou latex-aliments. Chez 50% des patients allergiques au latex, on peut mettre en évidence une allergie alimentaire.

Faire réagir ensemble la multitude des molécules allergéniques du test in vitro avec la diversité des IgE présentes dans le sérum conduit, sans grande surprise, à la survenue d'une réaction croisée. Bien sûr, rien n'empêche qu'une réaction similaire ait lieu in vivo. Mais l'obligation d'une liaison de deux IgE simultanément au niveau cellulaire réduit considérablement les chances d'une réaction croisée in vivo (test cutané, clinique). Le phénomène des réactions croisées est donc beaucoup plus fréquent au cours des dosages sériques.

A ces réactions croisées dues à la présence de molécules appartenant à une même famille moléculaire dans deux produits différents, s'ajoutent les problèmes dus aux CCD (Carbohydrate Cross-reactive Determinants). Les CCD sont des chaînes glucidiques portées par des glycoprotéines. Les CCD sont immunogènes et les allergènes sont fréquemment des glycoprotéines ; les réactions croisées dues aux CCD sont donc fréquentes. Or, in vivo, ces CCD sont considérés sans conséquence clinique: les CCD sont donc susceptibles de générer

de nombreux faux positifs, ainsi qu'il a été suggéré dans le cas du latex [183]. Il serait souhaitable de corriger les tests in vitro vis-à-vis de cette interférence. Au total, le choix de tests sériques n'est pas favorable pour traduire fidèlement la situation clinique du patient allergique et peut aussi conduire à un jugement erroné quand, en fait, le patient n'est pas allergique. Bien sûr, au niveau d'un groupe de sujets, la tendance est meilleure et globalement, les IgE spécifiques vont se rapprocher des tests cutanés et de la clinique. Mais cette adéquation est très variable d'un produit allergisant à un autre. Elle est relativement bonne pour le latex.

Il est donc indispensable de ne pas porter un diagnostic d'allergie à la seule vue d'un résultat d'IgE spécifique in vitro. Les autres investigations cliniques (notamment les tests cutanés) doivent être confrontées à ce résultat. Sans le cadre clinique, on ne peut parler que de réactivité du sujet pour le produit testé : il peut s'agir aussi bien d'une réaction croisée que d'une réelle sensibilisation du sujet pour le produit (à savoir une réponse immunitaire du sujet vis-à-vis de ce produit).

b. Autres techniques biologiques

Diverses méthodes diagnostiques sont quelquefois proposées dans l'allergie immédiate aux protéines de latex naturel : test de transformation lymphoblastique, test de dégranulation des basophiles humains, test d'activation des basophiles humains par cytométrie en flux, test d'histamino-libération [97, 154].

Le test de dégranulation des mastocytes basophiles humains consiste à évaluer « in vitro le pourcentage de basophiles dégranulés après mise en contact avec un allergène. Le comptage des basophiles est réalisé avant adjonction d'allergène (comptage témoin), puis à la suite de l'introduction d'allergène en concentrations croissantes.

Le test d'histamino-libération est effectué sur une suspension de leucocytes de sujets allergiques mise en contact avec l'antigène : l'histamine libérée est dosée par spectrofluorométrie.

Quoiqu'il en soit, aucune de toutes ces méthodes onéreuses n'a d'intérêt particulier, par rapport aux tests cutanés et au dosage d'IgE spécifiques.

5. Tests de provocation

Des tests de provocation peuvent être réalisés en cas de doute de diagnostique, à condition de disposer d'une infrastructure de réanimation et après le consentement éclairé du patient. Ces tests consistent à exposer le patient à l'allergène présumé responsable des manifestations allergiques et à mesurer la réponse au niveau de l'organisme.

Trois méthodes sont proposées.

a. Test de provocation cutanée avec le port d'un gant

Le test de provocation cutanée n'est justifié que si le RAST et le prick-test sont négatifs en cas de suspicion clinique forte. Ce test peut également s'avérer utile chez les malades ayant un dermographisme ou une irritation plus ou moins chroniques des mains provoqués par les gants. Ce test est réalisé à l'aide d'un gant en vinyl et d'un gant en latex naturel connu pour être riche en PLN. On débute par le port d'un doigtier découpé dans un gant de latex. Celui-ci est appliqué sur un doigt humidifié (antigènes hydrosolubles), pendant 10 à 20 minutes. Si tout se passe bien, le test est réalisé avec le gant entier [170].

L'apparition d'une urticaire locale, clairement identifiée comme telle, permet alors de conclure que le sujet est réellement allergique aux PLN.

Cependant, cette méthode simple et peu risquée si elle est pratiquée sous surveillance médicale, se heurte à la difficulté de disposer de gants en latex naturel ayant toujours la même allergénicité [99].

b. Test de provocation par voie inhalée

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont justifiées en cas de manifestations respiratoires.

Vandenplas *et al.* [178] ont mis au point ce type de tests notamment chez les sujets ayant un asthme professionnel aux protéines du latex naturel. Dans une cabine de 5 m³, on fait porter au malade des gants en vinyl 30 à 60 minutes le premier jour puis, le lendemain, des gants en latex naturel après les avoir secoués pendant 3 minutes (les mains protégées par des gants en vinyl). Le critère de positivité du test correspond à une chute du VEMS (Volume

Expiratoire Maximal par Seconde) de 20% par rapport à la valeur initiale. La réversibilité de l'obstruction bronchique est appréciée après l'inhalation de salbutamol [170].

Une technique proche utilise un équivalent de «casque intégral» (de motocyclette) dans lequel on pulvérise de la poudre d'amidon riche en protéines du latex. L'avantage est alors de déclencher, en plus d'une réaction bronchique, une rhinite et une conjonctivite [83].

c. Test de provocation conjonctivale

Il s'agit d'une méthode qui s'est avérée extrêmement fiable pour la sélection et le suivi de patients participant à un essai d'immunothérapie spécifique en double aveugle contre placebo. L'emploi d'un extrait standardisé de protéines du latex naturel assure une excellente reproductibilité dans le temps. Cependant, elle dure près de 2 heures pour chaque patient. En pratique, le malade ne doit pas avoir de conjonctivite symptomatique en cours et tous les médicaments par voie générale ou locale susceptibles d'interférer avec la réaction locale doivent être interrompus. Des concentrations croissantes de protéines de latex naturel sont déposées dans le cul-de-sac conjonctival inférieur [99].

II. Prévention

1. **Prévention primaire**

Elle vise à éviter la sensibilisation.

a. Une réalisation difficile

Elle demeure délicate à réaliser pour plusieurs raisons.

- *Un complexe polyallergénique*

Les allergènes du latex sont nombreux, issus des protéines de l'*Hevea brasiliensis* contaminant les objets finis en caoutchouc. Ils ne sont pas tous caractérisés sur le plan biochimique et les données de la nomenclature internationale en répertorient au moins treize. Par ailleurs, la composition allergénique est variable d'un lot d'objets finis à l'autre ou d'un clone d'hévéa à un autre [88]. Ainsi lors de la manipulation de gants en latex, où l'on sait que

les allergènes s'adsorbent sur les particules d'amidon de maïs servant d'agent glissant, la quantité d'aéroallergènes diffusés varie de 5 à 616 ng/m³ avec les gants poudrés. Elle est très faible avec les gants non poudrés, inférieure à 0,1 µg/m³ [160]. Les particules diffusées sont essentiellement de petite taille (7 µm), de poids moléculaire élevé.

- *Un matériel techniquement fiable et difficilement remplaçable*

Le caoutchouc naturel est très largement utilisé et les produits de remplacement n'ont pas toujours fait la preuve de leur valeur technique. Ainsi les pneumatiques demeurent en caoutchouc naturel ; dans la vie courante, la plupart des gants de ménage sont en latex ainsi que beaucoup de jouets, ballons de baudruche en particulier, matelas, chaussures et vêtements, préservatifs. Une étude de Baur *et al.* publiée en 1997 [12] trouve du reste dans ces différents objets des taux de protéines et d'allergènes non négligeables, parfois supérieurs à ceux des gants médicaux.

Concernant le matériel médical, des kits *latex free* existent maintenant dans toutes les salles d'opération, et on peut obtenir sans trop de problème des sondes, tubulures, garrots, perfusions, seringues en matériel synthétique. Le problème des gants est plus délicat. Les gants en vinyle ou en néoprène sont moins bien acceptés par les chirurgiens qui ne trouvent pas, à l'usage, une aussi bonne sensibilité tactile. Ils sont aussi moins résistants et de moindre élasticité. Sur le plan infectieux, seul le latex permet une garantie suffisante vis-à-vis du virus de l'hépatite et du VIH [12]. Il en est de même pour les préservatifs synthétiques qui n'ont pas encore les qualités et les garanties du latex naturel. On exclura donc le contact avec les gants en latex pour un patient allergique connu devant recevoir des soins mais pour la population générale, le remplacement systématique du latex par un substitut n'est toujours pas d'actualité

b. Mesures proposées et résultats

Puisque on ne peut pas se passer du latex, comment le rendre moins allergisant ? On peut espérer l'obtention de clones d'hévéas faibles producteurs d'allergènes, et des travaux de génie génétique sont en cours. Il convient malgré tout de rappeler que de nombreux allergènes du latex sont des protéines de stress et sont synthétisés en excès par des arbres surexploités [190].

➤ *Gants non poudrés*

Au niveau des produits finis et notamment des gants, différents moyens physicochimiques ont été proposés [61] :

- lavage et stérilisation une heure à 120 °C, ce qui rend le taux d'allergènes indétectable quatre fois sur cinq [101] ;
- lavage en eau osmosée et/ou traitement par le chlore ou la savinase, les taux d'allergènes diminuant alors de 105 U/mL à moins de 3 U/mL ;
- traitement par la potasse qui dénature 97 % des protéines.

Actuellement, un effort tout particulier est fait pour obtenir de gants non poudrés [91]. La réduction des allergènes émis est comparable aux résultats obtenus dans les locaux pourvus de hottes à flux laminaire. On estime ainsi qu'avec des gants non poudrés, le taux d'allergènes en salle d'opération est équivalent au taux recueilli un jour sans actes.

L'utilisation de gants poudrés est corrélée à une augmentation de la prévalence de la sensibilisation

[90]. Inversement, la mise à disposition systématique de gants en latex non poudrés a permis dans plusieurs hôpitaux de réduire la sensibilisation, qui devient même identique celle de la population générale.

➤ *Ventilation*

Les systèmes de ventilation peuvent réduire sensiblement le taux d'allergènes aéroportés. Une étude de Baur *et al.* [194] a montré que les concentrations atmosphériques en allergènes étaient sensiblement plus basses lorsqu'un système de ventilation avait été installé, malgré l'utilisation intensive de gants poudrés. Ces systèmes de ventilation doivent être installés en respectant certaines règles de base. Une ventilation haute peut avoir des effets délétères en faisant passer l'air chargé d'allergènes par les voies respiratoires des sujets exposés, avant de les éliminer.

➤ *Au total*

La prophylaxie primaire repose sur l'utilisation de matériaux synthétiques mais cette alternative n'est pas toujours réalisable et le coût en demeure élevé.

Des recommandations de sociétés scientifiques ou d'organismes gouvernementaux ont été largement diffusées [1, 41, 87] :

- l'utilisation des gants en latex naturel doit être limitée aux soignants exposés à des liquides biologiques contaminants (en clinique ou en laboratoire). Il est évident que les autres professions (coiffeur, industrie agro-alimentaire, personnel d'entretien, etc.) n'entrent pas dans cette catégorie. Il est essentiel que cette information soit la plus largement diffusée au niveau de la population et surtout des différents corps de métiers concernés. L'emploi de gants poudrés en vinyl est alors recommandé;
- lorsque des gants chirurgicaux ou d'examen en latex naturel sont indispensables, ils ne doivent pas être poudrés ou, s'ils le sont, à moins de 2 mg de poudre par gant;
- le taux des protéines totales doit être le plus faible possible. Cependant, un taux bas de protéines n'exclut pas formellement la présence de protéines allergisantes.

L'efficacité des mesures d'éviction commence à être démontrée dans la littérature, bien que ces études, rétrospectives pour la plupart, ne reposent pas sur les exigences épidémiologiques classiques. Il est en effet difficile d'assurer le suivi, sur plusieurs années, d'une même population ayant une exposition identique aux protéines de latex, en comparaison avec une autre population ayant les mêmes caractéristiques, mais non exposée aux protéines de latex.

En 1991, la Food and Drug Administration (FDA), alertée par des accidents anaphylactiques graves au latex, avait émis à l'ensemble des fabricants des recommandations allant dans ce sens [99].

2. Prévention secondaire

L'objectif de la prévention secondaire est de minimiser le risque d'apparition des symptômes allergiques chez les sujets sensibilisés.

Chez un sujet déjà allergique, elle repose tout d'abord sur l'information du patient lui-même par un certificat médical, une carte et/ou un bracelet « d'allergique », par la remise de plaquettes d'information sur les divers objets de l'environnement contenant du latex, sur les risques d'inhalation de la poudre d'amidon (en particulier en milieu professionnel), sur les risques d'anaphylaxie à un aliment si l'histoire clinique le laisse penser. Cette information doit aussi être largement fournie aux divers personnels médicaux ou paramédicaux. Tous devront disposer d'équipements ou de matériel de substitution sans latex naturel. Une liste, non exhaustive, de dispositifs médicaux sans latex est proposée en annexe 2 [42].

En milieu hospitalier, en clinique, dans les équipes mobiles de réanimation, etc., il appartient au responsable de la matériovigilance d'entretenir ce type d'équipement et de matériel, utilisable en cas d'urgence chez un patient allergique [99].

Dans le cas d'un voyage, il est prudent de se renseigner à l'avance sur des compétences dans ce domaine des centres d'urgence de la destination envisagée. Dans des régions peu pourvues en fournitures médicales, il est souhaitable que le patient apporte avec lui des gants stériles sans latex, de tailles différentes, au cas où il aurait besoin de soins médicaux ou dentaires d'urgence.

Le tableau 7 montre quelques types de matériel utilisable.

En ce qui concerne les préservatifs, une étude a été réalisée par l'équipe de Levy [94] sur la tolérance des préservatifs en latex naturel déprotéinisé Manix Crystal® chez des patients ayant une allergie immédiate au latex. Il était demandé aux patients d'utiliser au moins 10 préservatifs Manix Crystal® sur une période de 6 semaines et de noter tout effet secondaire survenant durant l'acte sexuel ou dans les minutes suivantes. Ces données ont été revues avec chaque patient par le clinicien assurant le suivi de l'étude.

Aucun d'entre eux n'a présenté de réaction allergique locale ou systémique, ni aucun autre effet secondaire pendant ou après contact avec les préservatifs Manix Crystal®.

Gants de ménage	<p>Mapa super contact® </p> <p>Digitil Net® (Hartmann) </p>
Gants d'examens synthétiques	<p>Néolon® (BD)</p> <p>Flexam nitrile® (Allégiance)</p> <p>Nitrile® (Euromedis)</p> <p>Digitil V® (Hartmann)</p>
Gants chirurgicaux synthétiques	<p>Allergard® (J & J)</p> <p>DermaPrene Dermashield® (Ansell)</p> <p>Esteem® (Allégiance)</p> <p>Peha-Taft Syntex® (Hartmann)</p> <p>Ovation® (Ansell)</p>
Gants chirurgicaux en latex	<p>Biogel® (Regent)</p> <p>Gammex PF non poudrés® (Ansell)</p> <p>Digitact SP® (Hartmann)</p>
Préservatifs	<p>Manix Crystal® </p> <p>Avanti Durex® </p>

Tableau 7 : Gants et préservatifs utilisables chez les patients allergiques aux PLN[99]

3. Précautions à prendre dans les unités de soins

Dans les hôpitaux, pour la prise en charge des patients allergiques, outre l'application des conseils précédents, des protocoles standardisés peuvent être proposés afin de limiter l'utilisation de matériel contenant du latex caché.

Interroger tout futur opéré sur son statut allergique éventuel et tester tout sujet à risque sont indispensables (RAST et/ou tests cutanés). Lorsque la sensibilisation est confirmée, des sondes en PVC ou en Téflon sont à substituer au matériel en latex et, de même, l'ensemble du matériel d'anesthésie doit être contrôlé et remplacé si nécessaire. Le sujet allergique est à opérer en début de programme afin de limiter au maximum son exposition aux aéroallergènes de latex.

Au cours d'un traitement par voie intraveineuse, la seringue ne restera pas remplie plus d'une minute avant l'injection afin d'éviter un transfert de protéines de latex du piston dans la solution injectée.

4. Recommandations au patient allergique au latex

Si le patient est légèrement allergique, il doit prendre les précautions suivantes [181]:

- Eviter tout contact avec des produits en caoutchouc naturel. Il existe des substituts sans latex aux produits en latex naturel les plus courants. Une liste de matériel médical et non médical contenant du latex doit être remise au patient.
- Avant d'aller chez le médecin ou le dentiste pour un examen ou des soins, le patient doit lui faire savoir qu'il est allergique au latex. Il est préférable de demander le premier rendez-vous de la journée afin de réduire au minimum le contact avec les particules de latex en suspension dans l'air. En effet, des poussières de latex allergènes sont projetées dans l'air lorsque le personnel met ou enlève des gants en latex enduits de poudre. Les poussières provenant des gants non faits de latex ne causeront pas de réaction allergique, puisque c'est le latex, et non la poudre, qui est allergène.

- Si le patient travaille dans un endroit où l'exposition au latex est importante et qu'il présente des symptômes cutanés ou des symptômes de type rhume des foins ou asthme, il doit signaler son allergie au service de santé et consulter un médecin au sujet du traitement requis. Il est possible que le patient soit obligé de changer d'environnement de travail sauf si les symptômes sont sans gravité ou que les collègues de travail du patient allergique acceptent de porter des gants sans latex non enduits de poudre.
- Discuter avec un médecin de la médication à prendre en cas d'apparition de symptômes.
- Les personnes allergiques au latex peuvent également présenter certaines allergies alimentaires. Les aliments jusqu'ici associés à l'allergie au latex sont les bananes, les avocats, les kiwis et les châtaignes principalement. Si l'un de ces aliments provoque des symptômes du genre démangeaisons autour de la bouche, enflure localisée, urticaire ou difficultés respiratoires, il faut l'éviter.

Si le patient est très sensible au latex, par exemple s'il présente une réaction après un bref contact avec un ballon ou des gants en latex, les précautions supplémentaires suivantes sont à prendre :

- Garder sur soi un document précisant l'allergie ("allergie grave au latex naturel") qui permettra aux services médicaux d'urgence de connaître ce problème si la personne n'est pas en état de le signaler lui-même.
- Si des voyages dans des régions peu pourvues en fournitures médicales sont envisagés, il faut apporter des gants stériles sans latex de tailles différentes, au cas des soins médicaux ou dentaires d'urgence seraient nécessaires. Les gants stériles sans latex sont des produits spéciaux qui doivent être achetés à l'avance.
- Posséder une trousse d'urgence contenant des corticoïdes, des antihistaminiques et de l'adrénaline auto-injectable. Il est nécessaire que le patient sache utiliser lui-même cette trousse et doive vérifier régulièrement le contenu et dates de péremption.

- Avant une chirurgie, consulter le médecin afin de prévoir, s'il est nécessaire, un environnement opératoire sans latex.

III. Traitements

Les traitements anti-allergiques comportent deux volets :

- Un traitement préventif qui est privilégié par le praticien ; il consiste à identifier le ou les allergènes impliqués pour en conseiller l'éviction.
- Les traitements curatifs qui ont pour objectifs soit d'empêcher ou de réduire la manifestation des symptômes, soit de moduler la réponse immune du patient (désensibilisation).

1. Le traitement de l'allergie immédiate au latex

Le traitement repose sur l'éviction absolue de tout contact avec du latex naturel.

Les traitements des divers symptômes comme la conjonctivite, la rhinite et l'asthme sont connus. On utilise des antihistaminiques H1, des corticoïdes par pulvérisations nasales et/ou par voie inhalée, des beta-2-agonistes de courte ou de longue durée d'action [33, 99].

a. Les antihistaminiques

Ces médicaments bloquent l'action de l'histamine libérée par les granulocytes basophiles et les mastocytes lors de la réaction allergique. Ce sont principalement des antagonistes du récepteur H1 de l'histamine. Ils peuvent être donnés à titre préventif ou très rapidement après l'apparition des symptômes. Les antihistaminiques de première génération (prométhazine, hydroxyzine...) présentent l'inconvénient de traverser la barrière hémato-encéphalique (effets anti-cholinergiques et sédatifs), effets secondaires corrigés pour les médicaments antihistaminiques de générations ultérieures (cétirizine...).

b. Les corticoïdes

Ils sont destinés à lutter contre l'inflammation générale que provoque le contact avec le latex. En effet, les corticoïdes sont les plus puissants anti-inflammatoires connus. Ils interviennent dans la prolifération et l'activation des lymphocytes T, dans l'attraction des basophiles, des éosinophiles et des lymphocytes vers les tissus, et ils inhibent la dégranulation des basophiles et des mastocytes. Ils inhibent principalement la transcription de gènes intervenant dans la réponse immune, ce qui aboutit notamment au blocage de la synthèse de nombreuses cytokines (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF). Administrée sous toutes les formes (comprimés, soluté buvable ou injectable, collyre, pommade crème, spray), la corticothérapie est utilisée dans toutes les manifestations allergiques [50, 99].

c. Les bêta-2-agonistes (adrénaline, salbutamol...)

Ces molécules entraînent une myorelaxation des muscles lisses bronchiques (effets bronchodilatateurs). De plus, ils inhibent l'activation des mastocytes et la libération par ces cellules d'histamine. L'adrénaline est particulièrement prisée en cas de choc anaphylactique en raison de son action sur le cœur, les vaisseaux sanguins, qui conduit au rétablissement d'une circulation sanguine satisfaisante [50].

2. Stratégie de prise en charge du choc anaphylactique

Le but du traitement du choc anaphylactique est le rétablissement rapide des fonctions vitales perturbées par le processus d'anaphylaxie, afin d'éviter des complications et des séquelles irréversibles des organes comme le cerveau, le cœur et le rein. Le retard thérapeutique est un facteur de risque de mauvais pronostic.

La sévérité du choc peut imposer les premiers gestes de bon sens : le massage cardiaque et le bouche à bouche dans les cas extrêmes; la mise en position déclive : décubitus dorsal, jambes surélevées; décubitus latéral en cas de dyspnée ou vomissement, à maintenir jusqu'à la réparation du collapsus cardiovasculaire; aménagement d'un abord veineux et perfusion d'un soluté de remplissage; rétablissement de la vacuité des voies aériennes: canule

abaisse-langue, voire intubation endo-trachéale. Tous ces gestes rendent urgent le transfert spécialisé vers un centre de réanimation.

Les mesures plus spécifiques du choc anaphylactique sont centrées sur la priorité de l'injection d'adrénaline (partie obligatoire de toute trousse d'urgence). Chez l'adulte, la dose à injecter est de 0,30 à 0,50 ml de la solution aqueuse à 1/1000 d'adrénaline, par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

En deuxième intention, les antihistaminiques (anti-H1), par voie injectable, tel que le maléate de dexchlorphéniramine, IM ou IV, en ampoule de 5 mg, réduisent le prurit, l'urticaire, l'oedème de Quincke.

Dans toutes les circonstances, la surveillance en milieu hospitalier doit être prolongée au minimum 12 heures en raison du risque de rechute [99, 170].

3. Eczéma de contact allergique

Le traitement de l'eczéma repose sur l'application de dermocorticoïdes et l'éviction absolue de tout contact avec le ou les allergènes responsables.

Cette éviction est difficile vis-à-vis des allergènes des caoutchoucs du fait :

- de leur présence dans de nombreux produits comme les objets en caoutchouc naturel ou synthétique, les fongicides, les algicides, les antigels, les médicaments (antabuse pour les thiurames), les détergents (thiourée), etc. (tableau 9) ;

- de la possibilité de réactions croisées entre les dérivés de la paraphénylènediamine et les colorants textiles, les révélateurs photographiques, les médicaments (sulfamides, anesthésiques locaux), les écrans solaires contenant de l'acide para-aminobenzoïque ;

- de changements de composition fréquents des gants.

L'information concernant les produits commercialisés et leur composition est primordiale dans la prévention de l'allergie et de ses rechutes. Il peut être utile au patient allergique à un constituant d'un matériel en latex de contacter le fabricant afin d'obtenir les noms de marques de gants ne contenant pas d'allergène.

Divers axes de recherche sont envisagés pour l'obtention d'un latex moins allergisant. Ceux-ci sont orientés vers une diminution de la teneur en protéines du latex (inférieure à

20mg/g de latex), vers une dénaturalisation des protéines du latex et vers la modification de l'état de surface des gants.

Si la peau est traumatisée ou blessée, des soins dermatologiques peuvent être indiqués, comme une crème cicatrisante en cas de crevasses.

Dans le cas où la peau est lésée, le port de sous-gants en coton, en vinyle ou en nylon peut aussi être envisagé, pour éviter temporairement le contact avec les gants. Il faut cependant savoir que cela peut diminuer la sensibilité et la dextérité de l'opérateur. De plus, l'utilisation par exemple de crèmes protectrices peut poser un problème d'hygiène (ces gants sont réutilisables, et ils peuvent augmenter la transpiration et la macération).

Certains fabricants suggèrent également l'emploi de gants enduits (Biogel®), dont la couche interne est supposée isoler la peau du latex [33, 63,99].

APPELLATION	UTILISATIONS AUTRES QUE CELLES CONCERNANT LE CAOUTCHOUC
p-tert-butylcatéchol	<ul style="list-style-type: none"> • Industrie des matières plastiques (fabrication de polyesters) • Aérosols utilisés en imprimerie pour retarder l'évaporation des encres
dithiocarbamates	<ul style="list-style-type: none"> • Produits phyto-sanitaires
mercaptobenzothiazole	<ul style="list-style-type: none"> • Fluides de coupe • Antigels
Thiourée (dérivés de la) : <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Dibutylthiourée</i> ➤ <i>Diméthylthiourée</i> ➤ <i>Diphénylthiourée</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Parfois incorporée comme inhibiteur de corrosion à des produits nettoyants pour colles et peintures • Antioxydant utilisé dans des papiers diazo employés pour la reproduction de documents ou de patrons (industrie textile) • Stabilisants de certains PVC
Thiurame et ses dérivés	<ul style="list-style-type: none"> • Produits phyto-sanitaires • Lotions à base de sulfirame (Ascabiol®) pour le traitement de la gale • Implants et comprimés de disulfirame utilisés lors de traitement de l'alcoolisme chronique

Tableau 8 : Constituants du caoutchouc présents dans d'autres produits que le caoutchouc [33]

4. Dermatite d'irritation

La lutte contre la dermatite d'irritation est essentielle avant l'apparition de la sensibilisation. Etant donné la fréquence élevée du lavage des mains, il est important que le praticien utilise régulièrement une crème adoucissante et hydratante non grasse pour les mains afin de maintenir la peau saine.

L'irritation fragilise la barrière cutanée et favorise le passage des molécules et la sensibilisation. L'utilisation des savons agressifs est déconseillée. Le séchage des mains est important. Effectivement, le travail en milieu humide est le principal facteur de risque de dermatite d'irritation des mains. L'application fréquente et régulière d'émollients sur les mains permet de restructurer la peau abîmée. Le contact à mains nues avec des détergents et désinfectants est à proscrire. Il faut retirer les bijoux lors du lavage et du port de gants. Les bijoux peuvent favoriser la rétention de débris organiques (desquamation), de produits chimiques (désinfectants) et de micro-organismes, ce qui peut être à l'origine d'irritations cutanées [45].

5. Immunothérapie spécifique

La désensibilisation ou immunothérapie spécifique est un traitement introduit de façon empirique au début du XX^e siècle. Par analogie avec les vaccins, le principe est d'administrer la substance délétère, ici l'allergène, dans le but d'induire un mécanisme immunologique de tolérance. Pour être efficace et éviter les effets secondaires anaphylactiques, l'allergène doit en principe être administré à dose progressivement croissante jusqu'à la dose maximale tolérée.

Une étude randomisée multicentrique en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité de l'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée (ITS) dans l'allergie au latex a été menée chez des professionnels de santé par l'équipe de Leynadier [100]. Les patients (16 femmes et 1 homme), n = 9 pour le groupe actif et n = 8 pour le groupe placebo présentaient tous des signes de rhinites et des signes cutanés d'allergie au latex, pour 16 d'entre eux une conjonctivite et pour 9 un asthme. Ils présentaient tous une sensibilisation positive au latex.

Les premiers critères d'efficacité étaient les symptômes et le score médicamenteux après traitement, car les patients étaient autorisés à prendre des traitements symptomatiques quand cela était nécessaire. Après 6 mois de traitement, la comparaison des 2 groupes montrait une différence significative dans le groupe actif en ce qui concerne les signes de rhinites et de conjonctivites.

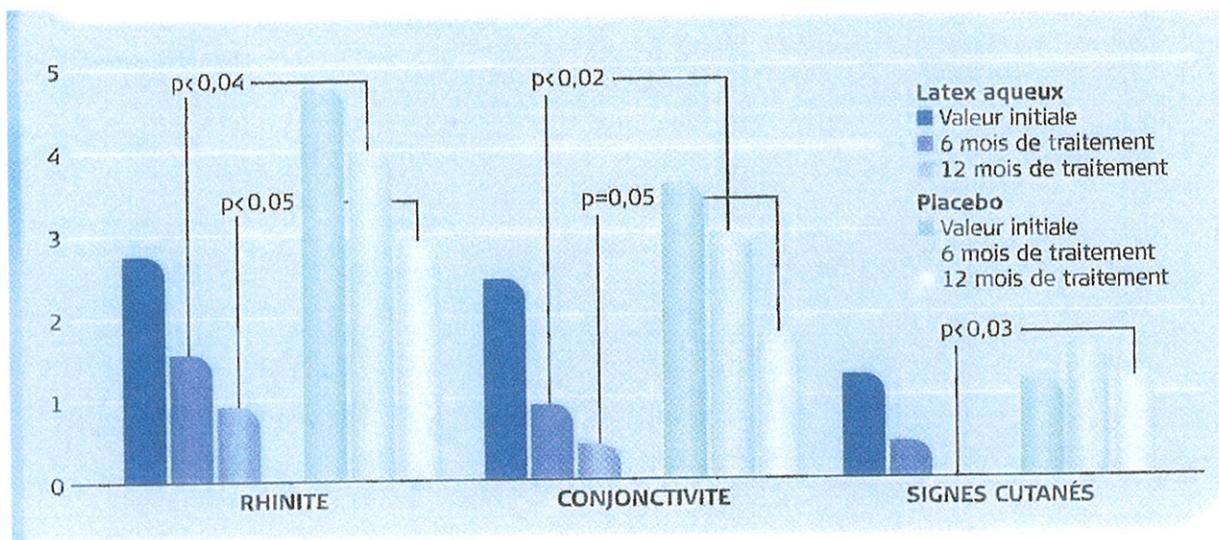


Figure 14 : diminution significative du score moyen des rhinites, des conjonctivites et des signes cutanés pour les patients traités durant douze mois par ITS au latex aqueux[100].

Après 12 mois de traitement, une amélioration significative est apparue dans le groupe actif en terme de rhinite et de signes cutanés (figure 14). Les traitements symptomatiques ont été utilisés moins fréquemment dans le groupe actif que dans le groupe placebo après les 12 mois de traitement (figure 15).

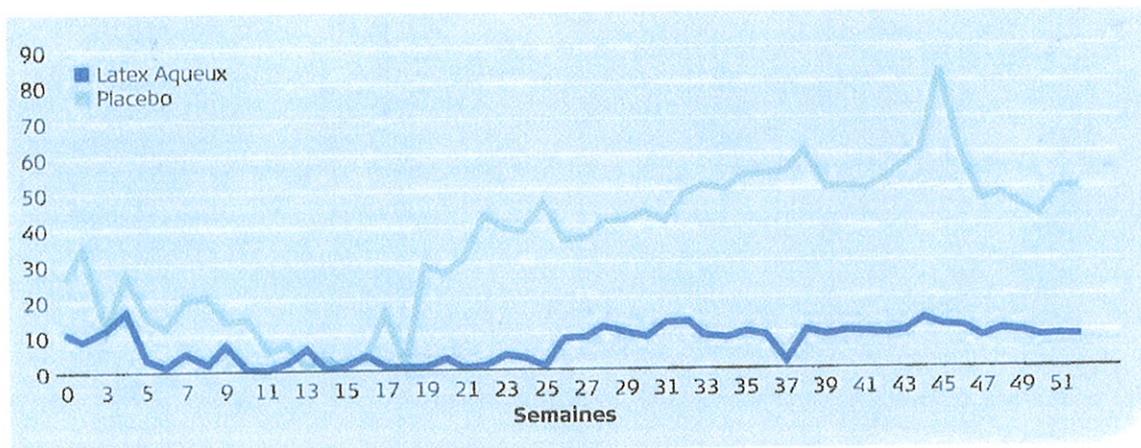


Figure 15 : diminution du score moyen médicamenteux hebdomadaire pour les patients traités durant 12 mois par ITS au latex aqueux [100].

D'après les données actuelles, deux autres études concernant l'ITS au latex ont été réalisés.

La seconde étude a été menée par l'équipe de Sastre [145]. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le score des symptômes et des traitements médicamenteux entre les deux groupes. Cependant les patients du groupe actifs ont montré une diminution de la réaction conjonctivale au latex (dans le groupe actif, une concentration trois fois plus élevée en extrait de latex était nécessaire pour induire une réaction positive après l'ITS, tandis que dans le groupe placebo la dose n'a pas changé. L'efficacité clinique du traitement a été principalement démontrée sur les réactions cutanées au moyen de prick-tests. Ces résultats corroborent ceux obtenus dans l'étude de Leynadier.

La troisième étude [165] n'a pas permis de montrer une amélioration significative du score des symptômes et des traitements médicamenteux, certainement à cause de la faible importance des symptômes au départ et d'un faible maintien de la dose thérapeutique, même si les réactions conjonctivales allergiques ont diminués dans le groupe actif.

Suite aux résultats de l'étude de Leynadier, un protocole d'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée a été mis en place utilisant le latex aqueux, solution injectable d'extraits allergéniques aqueux, préparés spécialement pour un seul individu. Ce traitement est réservé à l'usage hospitalier, et doit être réalisé sous contrôle médical strict. Chez l'enfant, il peut débuter dès l'âge de 5 ans. Ce traitement doit être instauré en première intention chez l'enfant ou l'adulte jeune dès que l'importance des symptômes de la maladie allergique le justifie.

Un schéma thérapeutique est proposé à titre indicatif et doit être modulé en fonction de l'état du patient et de ses réactions éventuelles (figure 16).

Phase d'initiation : 2 jours								
Flacon	Jour 1				Jour 2			
Concentration	Volume injecté (ml)							
0,01 IR/ml	0,10	0,20	0,40					
0,1 IR/ml		0,05	0,10	0,20	0,40			
1 IR/ml			0,05	0,10	0,20	0,40		
10 IR/ml					0,05	0,10	0,15	0,20
	1 injection toutes les 25 minutes				1 injection toutes les heures			

Phase d'entretien							
Flacon	1 ^{er} mois		2 ^e mois		Puis		
Concentration	Volume injecté (ml)						
10 IR/ml	0,20	0,30	0,30	0,40	0,50	0,50	0,5
	1 injection par semaine		1 injection tous les 15 jours		1 injection tous les mois		

Figure 16 : protocole « RUSH » décrit dans l'étude de Leynadier et proposé à titre indicatif. La durée du traitement est de 3 à 5 ans.

Il est recommandé d'avoir comme équipement pendant les injections une trousse d'urgence à portée de main. Avant l'injection, il est conseillé :

- de faire un examen physique,
- de réaliser une mesure du DEP (Débit Expiratoire de Pointe) en cas d'asthme,
- de reporter l'injection en cas de gêne respiratoire
- de vérifier que le flacon correspond bien à la prescription (date de péremption, composition, nom du patient, concentration).

Après l'injection, il faut :

- faire une surveillance médicale du patient pendant au moins 30 minutes,
- lui conseiller d'éviter les exercices violents pour le reste de la journée,
- s'assurer de l'absence de réaction locale majeure au point d'injection,
- faire une mesure du DEP en cas d'asthme.

Le mécanisme précis d'action des allergènes administrés dans le cadre de l'immunothérapie spécifique n'est pas complètement élucidé. Certaines modifications biologiques peuvent être mises en évidence :

- apparition d'anticorps spécifiques (IgG4) jouant un rôle d' « anticorps bloquants »,

- diminution du taux plasmatique des IgE spécifiques au long terme,
- diminution de la réactivité des cellules impliquées dans la réaction allergique,
- commutation entre les activités des lymphocytes Th2 et Th1, voire Th0 conduisant à un déplacement dans un sens favorable à la production des cytokines (diminution de l'IL-4 et augmentation de l'IFN- γ) régulant la production de l'IgE,
- activation des lymphocytes régulateurs.

Par ailleurs, l'ITS provoque une réponse immunitaire qu'une mémoire immunologique spécifique permet de maintenir durablement.

CONCLUSION

Omniprésent dans notre quotidien, le latex est responsable de réactions allergiques, aux manifestations cliniques variées. Devant la gravité de certains symptômes de l'allergie au latex et le manque de moyens thérapeutiques, seule l'éviction du caoutchouc constitue actuellement le meilleur des traitements. Tout patient allergique doit donc être correctement informé des nombreux objets pouvant renfermer du latex mais également de l'existence d'allergies croisées entre le latex et de nombreux fruits qu'il faudra éviter de consommer.

La prévention doit également passer par un interrogatoire systématique des patients, surtout s'il s'agit de personnels de santé ou de patients multi-opérés, avant toute intervention médicale qui nécessiterait l'emploi de gants. Une utilisation raisonnée de gants en latex, si possible non poudrés, permettrait déjà de limiter les risques de sensibilisation des sujets exposés.

Enfin, depuis 2004, il existe un protocole de désensibilisation au latex par immunothérapie par voie sous cutanée dont l'efficacité a été démontrée. Ce traitement pourrait être proposé dès que les symptômes allergiques sont importants et trop dangereux pour le patient.

ABREVIATIONS

- AA : acide aminé
ADN : acide désoxyribonucléique
Ag : antigène
CDD : Carbohydrate Cross-reactive Determinants
CHU : centre hospitalier universitaire
CPA : cellule présentatrice d'antigène
DEP : Débit Expiratoire de Pointe
FDA: Food and Drug Administration
HLA: Human leucocyte antigen
HIV: virus d'immunodéficience humaine
Ig : immunoglobuline
IFN : interféron
IL : interleukine
IPPD: N-isopropyl-n-phenylparaphenylenediamine
ITS : immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée
kDa : kilodalton
PAF : Platelet Activating Factor
PG : prostaglandine
PLN : protéines de latex naturel
PM : poids moléculaire
RAST : radio-allergosorbent test
RFc: récepteur Fc
RT-PCR : reverse transcriptase – polymerase chain reaction
Th : lymphocyte T helpers
TNF α : tumor necrosis factor
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AAAAI and ACAAI Joint Statement concerning the use of powdered and non-powdered natural rubber latex gloves. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1997, 79, p.487.
- [2] Ad hoc Working Group on medical devices manufactured from natural latex. Draft report. European commission Directorate General III, 1998.
- [3] AHLROTH M, ALENIUS H, TURJANMAA K. Cross-reacting allergens in natural rubber latex and avocado. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1995, 96, p.167-173.
- [4] AKASAWA A, HSIEH L.S, LIN Y. Serum reactivities to latex proteins. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1995, 95, p.1196-1205.
- [5] AKASAWA A, HSIEH L.S, MARTIN B.M. A novel acidic allergen, Hev b 5, in latex. Purification, cloning and characterisation. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271, p.25389-25393.
- [6] ALENIUS H, KALKKINEN N, LUKKA M. Purification and partial aminoacid sequencing of a 27 kDa natural rubber allergen recognised by latex-allergic children with spina bifida. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1995, 106, p.258-262.
- [7] ALENIUS H, KALKKINEN N, REUNALA T. The main IgE-binding epitope of a major latex allergen, prohevein, is present in its N-terminal 43 amino-acid fragment, hevein. *Journal of Immunology*, 1996, 156, p.1618-1625.
- [8] ALENIUS H, PALOSUO T, KELLY K. IgE reactivity to 14 kDa and 27 kDa natural rubber proteins in latex-allergic children with spina bifida and other congenital abnormalities. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1993, 102, p.61-66.
- [9] ANIBARRO B, GARCIA-ARA M.C, PASCUAL C. Associated sensitization to latex and chesnut. *Allergy*, 1993, 48, p.130-131.
- [10] ARIF S, HAMILTON R.G, YUSOF F, CHEW P. Isolation and characterization of the early nodule specific protein homologue (Hev b 13), an allergenic lipolytic esterase from *Hevea brasiliensis* latex. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279, p.23933-23941.
- [11] AUTEGARDEN J.E, LEYNADIER F, HADDAD T, LEVY D.A. Comparison of commercial latex extracts (CLE) by skin prick test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1994, 93, p.182.

- [12] BAUR X, CHEN Z, RAULF-HEIMSOTH M, DEGENS P. Protein and allergen content of various natural latex articles. *Allergy*, 1997, 52, p.661-664.
- [13] BAUR X, JAGER D. Airborne antigens from latex gloves. *Lancet*, 1990, 335, p.912.
- [14] BAYROU O. Les allergies au latex. *La Revue du Praticien*, 2006, 56, p.289-295.
- [15] BEAUDOUIN E, PUPIL P, JACSON F, LAXENNAIRE M.C. Allergie professionnelle au latex : enquête prospective sur 907 sujets du milieu hospitalier. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 1990, 30, p.157-162.
- [16] BERNSTEIN D, BIAGINI R. In vivo sensitization to purified *Hevea brasiliensis* proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 111, p.610-616.
- [17] BEEZHOLD D.H, HICKEY V.L, KOSTYAL D.A, PUHL H. Lipid transfer protein from *Hevea brasiliensis* (Hev b 12), a cross-reactive latex protein. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2003, 90, p.439.
- [18] BEEZHOLD D.H, HICKEY V.L, ZUIDMEER L, SUSSMAN G.L. Epitope analysis of Hev b 12, a cross-reacting latex allergen. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, S326.
- [19] BEEZHOLD D.H, KOSTYAL D.A, SUSSMAN G.L. IgE epitope analysis of the hevein preprotein : a major latex allergen. *Clinical and Experimental Allergy*, 1997, 108, p.114-121.
- [20] BEEZHOLD D.H, PUGH B, LISS G, SUSSMAN G. Correlation of protein levels with skin prick test reactions in patients allergic to latex. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1996, 98, p.1097-1102.
- [21] BEEZHOLD D.H, SUSSMAN G.L, KOSTYAL D.A, CHANG N. Identification of a 46 kDa latex protein allergen in health care workers. *Clinical and Experimental Allergy*, 1994, 98, p.408-413.
- [22] BEEZHOLD D.H, SUSSMAN G.L, LISS G.M, CHANG N.S. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clinical and Experimental Allergy*, 1996, 26, p.416-422.
- [23] BERNARDINI R, NOVEMBRE E, LOMBARDI E. Anaphylaxis to latex after ingestion of a cream-filled doughnut contaminated with latex. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002, 110, p.534-535.
- [24] BERNARDINI R, NOVEMBRE E, LOMBARDI E, MEZZETTI P. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999, 29, p.681-686.

- [25] BLANCO C. The latex-fruit syndrome: a review on clinical features. Internet Symposium on food allergens. 2000. p. 125-135. Disponible sur <<http://www.foodallergens.de>>. (Page consultée le 22/10/2006)
- [26] BLANCO C, DIAZ-PERALES A, COLADA C. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrom. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1999, 103, p.507-513.
- [27] BOXER M. Hand dermatitis: a risk factor for latex hypersensitivity. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1996, 98, p.855-856.
- [28] BREHLER R, ABRAMS E, SEDLMAYR S. Cross-reactivity between *Ficus benjamina* (weeping-fig) and natural rubber latex. Allergy, 1998, 53, p.402-406.
- [29] BREITENEDER H, SCHEINER O. Molecular and immunological characteristics of latex allergens. . International Archives of Allergy and Immunology, 1998, 116, p.83-92.
- [30] BROWN R.H, SCHAUBLE J.F, HAMILTON R.G. Prevalence of latex allergy among anesthesiologists; identification of sensitized but asymptomatic individuals. Anesthesiology, 1998, 89, p.292-299.
- [31] CAILLOT J.L. Le gantage chirurgical en France : une évolution lente mais nécessaire. Journal de Chirurgie, 2005, 142, p.226-230.
- [32] CARILLO T, BLANCO C, QUIRALTE J, CASTILLO R. Prevalence of latex allergy among greenhouse workers. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1995, 96, p.699-701.
- [33] CAVELIER C, FOUSSEREAU J. Les allergies professionnelles au caoutchouc. Documents pour le Médecin du Travail, 1993, 56, p.333-362.
- [34] CHABANE H, TAHI N, LEYNADIER F. Comparaison de l'efficacité d'extraits de latex ammoniacé et non ammoniacé pour le diagnostic de l'allergie immédiate aux protéines de latex naturel. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2001, 41, p.132.
- [35] CHARDIN H, DESVAUX F.X, MAYER C, PELTRE G. Protein and allergen analysis of latex mattresses. International Archives of Allergy and Immunology, 1999, 119, p.239-246.
- [36] CHATTE M, GRANGE F, PROST G. Asthme professionnel au latex chez une infirmière. Presse Médicale, 1992, 21, p.821-822.
- [37] CHEN Z, CREMER R, POSCH A. On the allergenicity among health workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1997, 100, p.684-693.

- [38] CHEN Z, DUSER M, FLAGGE A. Identification and characterization of cross-reactive natural rubber latex and *Ficus benjamina* allergens. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2000, 123, p.291-298.
- [39] CHEN Z, POSCH A, CREMER R. Identification of hevein (Hev b 6.02) in *Hevea* latex as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 102, p.476-481.
- [40] CHEN Z, POSCH A, LOHAUS C. Isolation and identification of hevein as a major IgE-binding polypeptide in *Hevea* latex. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1997, 99, p.402-409.
- [41] COHEN D.E, SCHEMAN A, STEWART L. American academy of dermatology's paper on latex allergy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1998, 39, p.98-106.
- [42] COLLINOT J.P, ARCADE M, DEHOVE M. Allergie au latex : dispositifs médicaux conseillés. *Pharmacie Hospitalière Française*, 1996, 116, p.67-75.
- [43] CO MINH H, DEMOLY P. Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate, In: *Diagnostic de l'allergie aux médicaments*, Paris, 2005, p.43-54.
- [44] CREMER R, HOPPE A, KLEINE-DIEPENBRUCK U, BLAKER F. The influence of shunted hydrocephalus on the prevalence of allergy to latex in patients with spina bifida. *European Journal of Pediatric Surgery*, 1997, 7, p.47-48.
- [45] CREPY M.N. Allergie cutanée aux gants. *Information Dentaire*, 2003, 35, p.2519-2527.
- [46] CREPY M.N. Le point sur les dermatoses professionnelles. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2003, 43, p.113-119.
- [47] CZUPPON A.B, CHEN Z, RENNERT S. The rubber elongation factor of the rubber trees (*Hevea brasiliensis*). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1993, 92, p.690-697.
- [48] DANNE T, NIGGEMANN B, WEBER B, WAHN U. Prevalence of latex specific IgE antibodies in atopic and nonatopic children with type I diabetes. *Diabetes Care*, 1997, 20, p.476-478.
- [49] DE GROOT H, DE JONG W, DUIJSTER E. Prevalence of natural rubber latex allergy (type I and type IV) in laboratory workers in the Netherlands. *Contact Dermatitis*, 1998, 38, p.159-163.
- [50] DELBOURG M.F, GUILLOUX L, MONERET-VAUTRIN D.A, VILLE G. Hypersensitivity to banana in latex-allergic patients. Identification of two major banana allergens 33 and 37 kDa. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1996, 76, p.321-326.

- [51] DENNIS M.S, HENZEL W.J, BELL J. Amino acid sequence of rubber elongation factor protein associated with rubber particles in Hevea latex. *The Journal of Biological Chemistry*, 1989, 264, p.18618-18626.
- [52] DE ZOTTI R, LARESE F, FIORITO A. Asthma and contact urticaria from latex gloves in a hospital nurse. *British Journal of Industrial Medicine*, 1992, 49, p.596-598.
- [53] DIDIER A, RANCE F, DOUSSAU S, DUTAU G. Le diagnostic allergologique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2000, 17, p.203-210.
- [54] DIEZ-GOMEZ M.L, QUIRCE S, ARAGONESES E, CUEVAS M. Asthma caused by *Ficus benjamina* latex: evidence of cross-reactivity with fig fruit and papain. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1998, 80, p.24-30.
- [55] DOCENA G.H, BENITEZ P, FERNANDEZ R, FOSSATI C. Identification of allergenic proteins in condoms by immunoenzymatic methods. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2000, 84, p.77-83.
- [56] DOUTRE M.S. Urticaires et dermites de contact aux protéines en milieu professionnel. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2005, 45, p.248-251.
- [57] DUTAU G. Le dictionnaire des allergènes. 4^{ème} éd. Paris : Editions médicales, 2004, 301 pages.
- [58] FIOCCHI A, RESTANI P, BALLABIO C. Severe anaphylaxis induced by latex as a contaminant of plastic balls in play pits. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, 108, p.298-300.
- [59] Fondation canadienne d'allergie, d'asthme et d'immunologie. Disponible sur <http://www.allergyfoundation.ca/latex_allergy_guidelines_fr.htm>. (Page consultée le 30/09/2006)
- [60] FRANKLIN W. Latex as a food allergen. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 341, p.1858.
- [61] FUCHS T.H. Natural latex allergy : strategies for prevention based on recommendations by an interdisciplinary working party. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 1997, 37, p.1215-1216.
- [62] FUCHS T.H, SPITZAUER S, VENDE C. Natural latex, grass pollen, and weed pollen share IgE epitopes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1997, 100, p.356-364.
- [63] GANGLBERGER E., RADAUER C., WAGNER S. Hev b 8, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2001, 125, p.216-227.
- [64] GARCIA-ORTIZ J.C, MOYANO J.C, ALVAREZ M., BELLIDO J. Latex allergy in fruit-allergy patients. *Allergy*, 1998, 53, p.532-536.

- [65] GARGOURI I, FANTONI S. Allergènes en milieu de soins : étiologie, épidémiologie, et manifestations cliniques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2002, 42, p.178-192.
- [66] GOLD M, SWARTZ J.S, BRAUDE B.M, DOLOVICH J. Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 87, p.662-666.
- [67] GOOPTU C, POWELL S.M. The problems of rubber hypersensitivity (Types I and IV) in chronic leg ulcer and stasis eczema patients. *Contact Dermatitis*, 1999, 41, p.89-93.
- [68] GRAUDENZ G, ESHER S, ORTEGA M.C. Prevalence of latex allergy in a group of health care workers in São Paulo, Brazil. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, 105, S54.
- [69] HAMANN C, RODGERS P.A. Cross-reactivity between gutta-percha and natural rubber latex. *Journal of the American Dental Association*, 2002, 133, p.1357-1367.
- [70] HAMILTON R, PETERSON E, OWNBY D. Clinical and laboratory-based methods in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002, 110, S47-S56.
- [71] HEESE A, PETERS K.P, STAHL J, KOCH H.U. Incidence and increase in type I allergies to rubber gloves in dental medicine students. *Hautarzt*, 1995, 46, p.15-21.
- [72] HEMERY M.L, VERDIER R, DAHAN P, SELIER N. Sensibilisation aux gants en latex poudrés. Une prévalence élevée chez le personnel hospitalier. *La Presse Médicale*, 2005, 34, p.1363-1364.
- [73] HORDE P. *Allergies : le nouveau fléau ?* Paris, éd. Flammarion, 2000, 346p.
- [74] International Union of Immunological Societies. Allergen Nomenclature : list of allergens [en ligne]. Disponible sur <<http://www.allergen.org/List.htm>>. (Page consultée le 03/10/2006)
- [75] JEKEL P.A, HARTMANN B.H, BEITEMA J.J. The primary structure of hevamin, an enzyme with lysozyme/chitinase activity from *Hevea brasiliensis* latex. *European Journal of Biochemistry*, 1991, 200, p.123-130.
- [76] KANERVA L, LEINO T. Prevalence of natural rubber latex allergy in hairdressers. *Contact Dermatitis*, 1999, 41, p.168-9.
- [77] KANNY G, MONERET-VAUTRIN D.A, FLABBEE J, BEAUDOUIN E. Population study of food allergy in France. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, 108, p.133-140.
- [78] KIBBY T, AKL M. Prevalence of latex sensitization in a hospital employee population. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1997, 78, p.41-44.

- [79] KNUDSEN B.B, HAMETNER C, SEYCEK O, HEESE A. Allergologically relevant rubber accelerators in single use medical gloves. *Contact Dermatitis*. 2000, 43, p.9-15.
- [80] KORNIWICZ D.M, LAUGHON B, CYR H, LYTLE D, LARSON E. Leakage of virus through used vinyl and latex examination gloves. *Journal of Clinical Microbiology*, 1990, 28, p.787-788.
- [81] KOSTYAL D.A, HICKEY V.L, NOTI J.D, SUSSMAN G.L. Cloning and characterization of a latex allergen (Hev b 7): homology to patatin, a plant PLA2. *Clinical and Experimental Immunology*, 1998, 112, p. 355-362.
- [82] KUJALA V.M, MAKINEN-KILJUNEN S, LAPINLAMPI T, REIJULA K.E. Detection of airborne natural rubber latex by immuno-electrophoresis, RAST inhibition, and immunospot method. *Allergy Proceedings : the Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 1995, 16, p.93-96.
- [83] KURTZ K.M, HAMILTON R.G, SCHAFFER J.A. Repeated latex aeroallergen challenges employing a hooded exposure chamber: safety and reproductibility. *Allergy*, 2001, 56, p.857-861.
- [84] KURUP V.P, ALENIUS H, KELLY K.J A two-dimensional electrophoretic analysis of latex peptides reacting with IgE and IgG antibodies from patients with latex allergy. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1996, 109, p.58-67.
- [85] KURUP V.P, YEANG H.Y, SUSSMAN G.L, BANSAL N.K. Detection of immunoglobulin antibodies in the sera of patients using purified latex allergens. *Clinical and Experimental Allergy*, 2000, 30, p.359-369.
- [86] LAGIER F, BADIÉ M, MARTIGNY J, CHARPIN D, VERVLOET D. Latex as aeroallergen. *Lancet*, 1990, 336, p.516-517.
- [87] LAVAUD F, DESCHAMPS F, MERTES P.M. Allergie au latex : pertinence des mesures d'éviction. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2001, 41, p.262-268.
- [88] LAVAUD F, FONTAINE JF, DESCHAMPS F, PERDU D. Allergènes du latex, antigènes spécifiques et réactions croisées. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 1996, 36, p.289-97.
- [89] LEIS-DOSIL V, CAMPOS-DOMINGUEZ M, ZAMBERK-MAJILIS P, SUAREZ-FERNANDEZ R. Erythema multiforme-like eruption due to carbamates and thiuram. *Allergologia et Immunopathologia*, 2006, 34, p.121-124.
- [90] LEVY D.A, ALLOUACHE S, BRION M, VALENTIN C. Effect of powdered vs non powdered gloves on the prevalence of latex allergy in dental students. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 101, S160.

- [91] LEVY D.A, ALLOUACHE S, CHABANE M.H. Powder-free protein-poor natural rubber latex gloves and latex sensitization. The Journal of the American Medical Association, 1999, 281, p.988.
- [92] LEVY D.A, CHARPIN D, LEYNADIER F, VERVLOET D. Allergy to latex. Allergy, 1992, 47, p.579-587.
- [93] LEVY D.A, LEYNADIER F. Latex and food allergy. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 1997, 37, p.1188-1894.
- [94] LEVY D.A, MOUDIKI P, LEYNADIER F. Etude de la tolérance aux préservatifs en latex naturel déprotéinisé Manix Crystal® chez des patients ayant une allergie immédiate au latex. Poster présenté lors du 56^{ème} Congrès annuel de l'Académie Américaine d'allergie, asthme et immunologie, 2000.
- [95] LEVY D.A, MOUNEDJI N, NOIROT C, LEYNADIER F. Allergy sensitization and clinical reactions to latex, food and pollen in adult patients. Clinical and Experimental Allergy, 2000, 30, p.270-275.
- [96] LEVY Y, ASHKENAZI S, LIEBERMAN S, DANON Y.L. The prevalence of specific IgE antibodies to natural rubber latex in healthcare workers in Israel. The Israel Medical Association Journal, 2000, 2, p.154-157.
- [97] LEYNADIER F. Méthodes diagnostiques et avancées thérapeutiques. Soins chirurgie, 1997, 182, p.8-11.
- [98] LEYNADIER F. L'allergie au latex d'*Hevea brasiliensis*. Disponible sur <<http://www.urgence-pratique.com/2articles/medic/Latex.htm>>. (Page consultée le 10/06/2006)
- [99] LEYNADIER F, CHABANNE M.H, LEVY D.A. Latex et allergies, In : Traité d'allergologie. Paris : Ed. médecine-sciences Flammarion, 2003, p.775-788.
- [100] LEYNADIER F, HERMAN D, VERVLOET D, ANDRE C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2000, 106, p.585-590.
- [101] LEYNADIER F, TRAN XUAN T, DRY J. Allergenicity suppression in natural latex surgical gloves. Allergy, 1991, 46, p.619-625.
- [102] LISS G.M, SUSSMAN G.L, DEAL K. Latex allergy : epidemiological study of 1351 hospital workers. Occupational and Environmental Medicine, 1997, 37, p.556-561.
- [103] LOCATELLI C, LARROUTUROU P. Quelles solutions proposer en cas d'allergie aux gants de latex chez le personnel de santé ? Le Pharmacien Hospitalier, 1996 ; 31 (125), p 21-34.
- [104] LU L.J, KURUP V.P, HOFFMAN D.R. Characterization of a major latex allergen associated with hypersensitivity in spina bifida patients. Journal of Immunology, 1995, 155, p.2721-2728.

- [105] M'RAIHI M.L, CHARPIN D, PONS A. Allergénicité croisée entre latex et banane. *Revue Française d'Allergologie*, 1989, 29, p.187-189.
- [106] MACE S.R, SUSSMAN G.L, LISS G, STARK D.F. Latex allergy in operating room nurses. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1998, 80, p.252-256.
- [107] MAGAR Y.V. AllergieNet : « Je suis allergique » ... au latex. Disponible sur <<http://www.allergienet.com/allergique-latex.html>>. (Page consultée le 30/09/2006)
- [108] MAKINEN-KILJUNEN S. Banana allergy in patients with immediate type-hypersensitivity to natural rubber : characterization of cross-reacting antibodies and allergens. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1994, 93, p.990-996.
- [109] MALANDAIN H. Quelle valeur clinique accorder aux résultats chiffrés des dosages d'IgE spécifiques ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2002, 42, p.798-805.
- [110] MALE D. *Immunologie : aide-mémoire illustré*. 3^{ème} édition. Bruxelles : De Boeck et Larcier, 2005, 141p.
- [111] MARCOS C, LAZARO M, FRAJ J, QUIRCE S, DE LA HOZ B, FERNANDEZ-RIVAS M, LOSADA E. Occupational asthma due to latex surgical gloves. *Annals of Allergy*, 1991, 67, p.319-323.
- [112] MAVALE-MANUEL S, PATY E, LE BOURGEOIS M, SCHEINMANN P. Allergie au latex chez les enfants asthmatiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2003, 43, p.159-164.
- [113] MAVALE-MANUEL S., PATY E., SCHEINMANN P., DE BLIC J. Allergie au latex chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, 2003, 10, p.700-706.
- [114] MAZAUD P, LE PRIOL C. Gants de chirurgien « hypoallergéniques », critères de choix. *Revue de l'ADPHSO*, tome 18, n°2, 1993, p.55-62.
- [115] MEZGHANI S, JERRY M, BENZARTI M. L'allergie au latex en milieu hospitalier : résultats d'une enquête réalisée à Sousse (Tunisie). *La Tunisie Médicale*, 2005, 83, 9, p.524-527.
- [116] MIKKOLA J.H, ALENIUS H, KALKKINEN N, TURJANMAA K. Hevein like protein domains as possible cause for allergen cross-reactivity between latex and banana. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 102, p.1005-1012.
- [117] MOLLER M, KAYMA M, VIELUF D. Determination and characterization of cross-reacting allergens in latex, avocado, banana and kiwi fruit. *Allergy*, 1998, 53, p.289-296.
- [118] MONERET-VAUTRIN D.A, BEAUDOUIN E, WIDMER S, MOUTON C. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1993, 92, p.668-677.

- [119] NIETO A, MAZON A, ESTORNEL F. Profilin, a relevant allergen in latex allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 101, S207.
- [120] NIGGERMANN B, BUCK D, MICHAEL T, HUBERT H. Latex allergy in spina bifida: At the turning point? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, 121, p.98-107.
- [121] NUTTER A. Contact urticaria to rubber. *British Journal of Dermatology*, 1979, 101, p.597-598.
- [122] ORFAN N.A, REED R, DYKEWICZ M.S, GANZ M. Occupational asthma in a latex doll manufacturing plant. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1994, 94, p.826-830.
- [123] OWNBY D.R, OWNBY H.E, McCULLOUGH J, SHAFER A.W. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1996, 97, p.1188-1192.
- [124] PALCZYNSKI C, WALUSIAK J, HANKE W, GORSKI P. Latex allergy in Polish nurses. *American Journal of Industrial Medicine*, 1999, 35, p.413-419.
- [125] PALOSUO T, SEPALA U, KALKINEN N. IgE reactivity to patatin-like latex allergen, Hev b 7, and to patatin of potato tuber, Sot t 1, in adults and children allergic to natural rubber latex. *Allergy*, 2000, 35, p.266-273.
- [126] PECQUET C. Facteurs de risque d'allergie au latex. Méthodes diagnostiques des réactions allergiques à l'aprotinine. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2002, 42, p.711-716.
- [127] PELISSIER N. L'allergie au latex : un sujet d'actualité, Collection Infos Risques, juin 1993, 37p.
- [128] PERRIN L.F. *Allergologie pratique*. Collection Abrégés de Médecine, 3^{ème} éd. Paris, éditions Masson, 1998, 196p.
- [129] PISATI G, BARUFFINI A, BERNABEO F, FALAGIANI P. Environmental and clinical study of latex allergy in a textile factory. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 101, p.327-329.
- [130] POLEY G.E, SLATER J.E. Latex allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, 105, p.1054-1062.
- [131] PORRI F, LEMIERE C, BIRNBAUM J. Prevalence of latex sensitization in subjects attending health screening : implications for a perioperative screening. *Clinical and Experimental Allergy*, 1997, 27, p.413-7.
- [132] POSCH A, CHEN Z, WHEELER C. Characterisation and identification of latex allergens by two dimensional electrophoresis and protein microsequencing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1997, 99, p.385-395.

- [133] POUILLARD J, LEYNADIER F. Notre histoire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 1996, 36 (2), p.202-203.
- [134] POUZAUD F. Allergies aux gants : les armes à la mains. *Le Moniteur Hospitalier*, 1996, 82, p.14-18.
- [135] PRIMEAU M.N, ADKINSON N.F, HAMILTON R.G. Natural rubber pharmaceutical vial closures release allergens that produce skin reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, 107, p.958-962.
- [136] PUMPHREY R.S.M, DUDDRIDGE M, NORTON J. Fatal latex allergy (letter). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, 107, p.558.
- [137] RAMSING D.W, AGNER T. Effect of glove occlusion on human skin (II). Long-term experimental exposure. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, p.258, 262.
- [138] RAULF HEIMSOTH M, CHEN Z. Lymphocyte proliferation response to extracts from different latex materials and to the purified latex allergen Hev b1 (rubber elongation factor). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1996, 98, p.640-651.
- [139] RECHE M, PASCUAL C.Y, VICENTE J, CABALLERO T. Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato. *Allergy*, 2001, 56, p.1197-1201.
- [140] RIHS H.P, CHEN Z, CREMER R, BAUR X. HLA class II antigens DR4 and DQ8 are associated with allergy to hevein, a major allergen of Hevea latex. *Tissue Antigens*, 1997, 49, p.92-95.
- [141] RIHS H.P, CHEN Z, SCHUMACHER S. Recombinant Hev b1 : large scale production and immunological charcterisation. *Clinical and Experimental Allergy*, 2000, 30, p.1285-1292.
- [142] ROITT I, BROSTOFF J, MALE D. *Immunologie*. 4^{ème} édition. Paris : De Boeck et Larcier, 1997, 406p.
- [143] ROZYNEK P, POSCH A, BAUR X. Cloning, expression and characterization of the major latex allergen prohevein. *Clinical and Experimental Allergy*. 1998, 28, p.1418-1426.
- [144] RUEFF F, THOMAS P, REISSIG G, PRZYBILLA B. Natural rubber-latex allergy in patients not intensely exposed. *Allergy*, 1998, 53, p.445-449.
- [145] SASTRE J, FERNANDEZ-NIETO M, RICO P, MARTIN S. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers : a double-blind, placebo controlled study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 111, p.985-994.
- [146] SEATON A, CHERRIE B, TURNBULL J. Rubber glove asthma. *British Medical Journal*, 1988, 296, p.531-532.

- [147] Service d'immunologie et d'allergie. Allergie au latex. Disponible sur <http://www.chuv.ch/ial/ial_home/ial_clinique/ial_clin_prof/ial_clin_prof_mal_allergique/ial_clin_prof_allerg_latex.htm#table_1>. (Page consultée le 23/10/06).
- [148] SICHERER S.H. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, 108, p.881-890.
- [149] SLATER J.E, PAUPORE E, ZHANG Y.T, COLBERG-POLEY A.M. The latex allergen Hev b 5 transcript is widely distributed after subcutaneous injection in BALB/c mice of its DNA vaccine. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 102, p.469-475.
- [150] SLATER J.E, VEDVICK T, ARTHUR-SMITH A. Identification, cloning and sequencing of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271, p.25394-25399.
- [151] SMEDLEY J, JURY A, BENDALL H. Prevalence and risk factors for latex allergy : a cross sectional study in a United Kingdom hospital. *Occupational and Environmental Medicine*, 1999, 56, p.833-836.
- [152] SOWKA S, HAFNER C, RADAUER C. Molecular and immunological characterization of new isoforms of the *Hevea brasiliensis* latex allergen Hev b7 : evidence of no cross-reactivity between Hev b 7 isoforms and potato patatin and proteins from avocado and banana. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999, 104, p.1302-1310.
- [153] SOWKA S, WAGNER S, KREBITZ M. cDNA cloning of the 43 kDa allergen Hev b 7 with sequence similarity to patatins and its expression in the yeast *Pichia pastoris*. *European Journal of Biochemistry*, 1998, 255, p.213-219.
- [154] STANKE F, DUFRENE I, FORONI L, VALENCE B. Le point sur les allergies au latex. Rôle du pharmacien hospitalier dans la prévention. *Le Pharmacien Hospitalier*, 1996, 31, p.13-18.
- [155] SUNDERASAN E, HAMZAH S, HAMID S. Latex B serum β -1,3-glucanase (Hev b 2) and a component of the microhelix (Hev b 4) are the major latex allergens. *Journal of Natural Rubber Research*, 1995, 10, p.82-99.
- [156] SUNDERASAN E, WARD M.A, YEANG H.Y. Isolation and characterisation of latex cyanogenic glucosidase in *Hevea brasiliensis*. *Journal of Natural Rubber Research*, 2002, 5, p.244-252.
- [157] SUSSMAN G.L. Latex allergy : its importance in clinical practice. *Allergy Proceedings : the Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 1992, 13, p.67-69.
- [158] SUSSMAN G.L, DROUIN M.A, HARGREAVE F.E, DOUGLAS M.A. Allergie au latex naturel - guide à l'intention des personnes allergiques. Disponible sur <<http://www.spina-bifida.org/Allergies.htm>>. (Page consultée le 12/06/2006)

- [159] SUSSMAN G.L, LEM D, LISS G, BEEZHOLD D. Latex allergy in housekeeping personnel. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1995, 74, p.415-418.
- [160] SUSSMAN GL., LISS G., DEAL K. Incidence of latex sensitization among latex glove users. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 101, p.171-178.
- [161] SUSSMAN G.L, TARLO S, DOLOVICH J. The spectrum of IgE-mediated responses to latex. *The Journal of the American Medical Association*, 1991, 265, p.2844-2847.
- [162] SUTHERLAND M.F, DREW A, ROLLAND J.M. Specific monoclonal antibodies and human immunoglobulin E show that Hev b 5 is an abundant allergen in high protein powdered latex gloves. *Clinical and Experimental Allergy*, 2002, 32, p.583-589.
- [163] SUVAPRO. Allergie au latex : risques et mesures préventives au poste de travail. Disponible sur <<http://www.prevention.ch/allergieaulatex.htm>>. (Page consultée le 30/09/2006)
- [164] SZEPPFALUSI Z, SEIDL R, BERNERT G, DIETRICH W. Latex sensitization in spina bifida appears disease-associated. *The Journal of Pediatrics*, 1999, 134, p.344-348.
- [165] TABAR A, ANDA M, BONIFAZI F, BILO M. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2006, 141, p.369-376.
- [166] Tableau n°95 des maladies professionnelles. Disponible sur <http://www.ucanss.fr/services/textes_documents/bareme_invalidite/Tableaux_mp/tab_pdf/tableau95.pdf>. (Page consultée le 02/10/2006)
- [167] TARLO S.M, SUSSMAN G.L, HOLNESS D.L. Latex sensitivity in dental students and staff: a cross-sectional study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1997, 99, p.396-401.
- [168] TARLO S.M, WONG L, ROOS J, BOOTH N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1990, 85, p626-631.
- [169] THIVEAUD D. Les gants : protection maximale. *Hygiène en Milieu Hospitalier*, hors série, 2004, 65, p.4-26.
- [170] THOMAS P, SOBASZEK A. Allergie au latex. *La Revue du Praticien*, 2002, 52, p.1420-1423.
- [171] THOMPSON R.L. Educational challenges of latex protein allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1995, 15, p.159-174.

- [172] TOMAZIC V.J, WITHROW T.J, HAMILTON R.G. Characterization of allergens in latex protein extracts. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1995, 96, p.635-642.
- [173] TURJANMA K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis*, 1987, 17, p.270-275.
- [174] TURJANMAA K, ALENIUS H, MAKINEN-KILJUNEN S. Natural rubber latex allergy. *Allergy*, 1996, 51, p.593-602.
- [175] TURJANMAA C, REUNALA T, ALENIUS H. Allergens in latex surgical gloves and glove powder. *Lancet*, 1990, 336, p.1588-1589.
- [176] VALLIER P, BALLAND S, HARF R. Identification of profilin as an IgE-binding component in latex from *Hevea brasiliensis* : clinical implications. *Clinical and Experimental Allergy*, 1995, 25, p.332-339.
- [177] VANDENPLAS O, DELWICHE J.P, EVRARD G. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1995, 151, p.54-60.
- [178] VANDENPLAS O, JAMART J, DELWICHE J.P. Occupational asthma caused by natural rubber latex : outcome according to cessation or reduction of exposure. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002, 109, p.125-130.
- [179] VENUTA A, BERTOLANI P, PEPE P, FRANCOMANO M. Do pacifiers cause latex allergy? *Allergy*, 1999, 54, p.1007.
- [180] VERVLOET D, ROMANET S. *Allergologie : le guide*. Editions Margaux-orange, avril 2004, 216 p.
- [181] VIREY-GRIFFATON E, LEHUCHER-MICHEL M.P, VERVLOET D. Allergie au latex naturel : prévention primaire et secondaire en milieu de travail. *La Presse Médicale*, 2000, 29, p.257-261.
- [182] WAGNER S, BREITENEDER H. *Hevea brasiliensis* latex allergens : current panel and clinical relevance. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2005, 136, p.90-97.
- [183] WAGNER S, BREITENEDER H, SIMON-NOBBE B. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *European Journal of Biochemistry*, 2000, 267, p.7006-7014.
- [184] WAGNER S, KREBITZ M, BUCK D. Cloning, expression and characterization of recombinant Hev b 3, a *Hevea brasiliensis* protein associated with latex allergy in patients with spina bifida. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999, 104, p.1084-1092.

- [185] WAGNER S, RADAUER C, HAFNER C. Characterization of cross-reactive bell pepper allergens involved in the latex-fruit syndrome. *Clinical and Experimental Allergy*, 2004, 34, p.1739-1746.
- [186] WAGNER S, SOWKA S, MAYER C, CRAMERI R. Identification of a *Hevea brasiliensis* latex manganese superoxyde dismutase (Hev b 10) as a cross-reactive allergen. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2001, 125, p.120-127.
- [187] WITTEMAN A.M, STAPEL S.O, PERDOC G.J, SJAMSOEDIN D.H. The relationship between RAST and skin test results in patients with asthma or rhinitis : a quantitative study with purified major allergens. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1996, 97, p.16-25.
- [188] WRANGSJO K, MONTELIUS J, ERIKSSON M. Teats and pacifiers : an allergy risk for infants? *Contact Dermatitis*, 1992, 27, p.192-193.
- [189] YAGAMI T, HAISHIMA Y, NAKAMURA A. Digestibility of allergens extracted from natural rubber latex and vegetable foods. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, 106, p.752-762.
- [190] YAGAMI T, SATO M, NAKAMURA A, SHONO M. One of the rubber latex allergens is a lysozyme. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1995, 96, p.677-686.
- [191] YASSIN M.S, LIERL M.B, FISCHERT.J. Latex allergy in hospital employees. *Annals of Allergy*, 1994, 72, p.245-249.
- [192] YEANG H.Y. Prevalence of latex may be vastly overestimated when determined by in vitro assays. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2000, 84, p.628-32.
- [193] YEANG H.Y, CHEONG K.F, SUNDERASAN E. The 14,6 kDa rubber elongation factor (Hev b 1) and 24 kDa (Hev b 3) rubber particle proteins are recognized by IgE from patients with spina bifida and latex allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1996, 98, p.628-639.
- [194] ZUSKIN E, MUSTAJBEGOVIC J, KANCELJAK B. Respiratory function and immunological status in workers employed in a latex glove manufacturing plant. *American Journal of Industrial Medicine*, 1998, 33, p.175-181.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	9
1^{ERE} PARTIE : GÉNÉRALITÉS SUR LES ALLERGIES	
AU LATEX.....	10
I. <u>Qu'est ce que le latex, d'où vient-il ?</u>.....	11
1. Historique.....	11
2. Origine et fabrication du latex.....	12
a. <u>Origine du latex</u>	12
b. <u>Récolte</u>	13
c. <u>Préparation et fabrication</u>	14
➤ Stabilisation du latex.....	14
➤ Transformation du latex.....	14
II. <u>Epidémiologie</u>.....	15
1. Premiers cas décrits.....	15
2. Aspects épidémiologiques actuels.....	16
a. <u>Méthodes d'études épidémiologiques</u>	17
➤ Symptômes cliniques.....	17
➤ Tests cutanés.....	17
➤ IgE spécifiques.....	18
b. <u>Résultats</u>	18
➤ En milieu médico-chirurgical.....	18
➤ Autres professions exposées.....	21
➤ Enfants.....	22
III. <u>Les réactions d'hypersensibilité</u>.....	23
1. Hypersensibilité de type I [142].....	24
a. <u>Mécanisme</u>	24
➤ Lors du premier contact.....	25
➤ Lors du second contact.....	26
b. <u>Allergènes</u>	27
c. <u>Anticorps de la classe des IgE</u>	27
d. <u>Mastocytes et basophiles</u>	28
2. Hypersensibilité de type II.....	28
3. Hypersensibilité de type III.....	29
4. Hypersensibilité de type IV.....	29
➤ Induction.....	29
➤ Expression.....	30

2^{EME} PARTIE : LES ALLERGENES EN CAUSE..... 33

I. <u>Nature des allergènes</u>	34
1. Les allergènes du latex.....	34
a. <u>Allergènes de la nomenclature (tableau 3)</u>	34
➤ Hev b 1.....	34
➤ Hev b 2.....	35
➤ Hev b 3.....	35
➤ Hev b 4.....	36
➤ Hev b 5.....	36
➤ Hev b 6.01.....	37
➤ Hev b 6.02.....	38
➤ Hev b 6.03.....	39
➤ Hev b 7.....	39
➤ Hev b 8.....	40
➤ Hev b 9.....	41
➤ Hev b 10.....	41
➤ Hev b 11.....	41
➤ Hev b 12.....	42
➤ Hev b 13.....	42
b. <u>Allergènes hors nomenclature</u>	44
➤ Hévamines A et B.....	44
➤ Chitinases de classe II.....	44
c. <u>Intérêt pratique de la connaissance des allergènes du latex naturel</u>	44
2. Adjuvants de fabrication.....	45
II. <u>Les objets en cause</u>	45
1. Objets contenant du latex dans le domaine médical.....	45
2. Objets d'usage courant contenant du latex.....	47
III. <u>Facteurs de risque de sensibilisation au latex</u>	48
1. Atopie.....	49
2. Exposition professionnelle.....	50
3. Multi-opérés et spina bifida.....	51
4. Autres facteurs de risque.....	52
a. <u>Le sexe</u>	52
b. <u>Allergies alimentaires</u>	52
c. <u>Lésions cutanées</u>	53
d. <u>Facteurs génétiques</u>	53
5. Divers.....	53
IV. <u>Manifestations cliniques</u>	54
1. Réactions allergiques de type immédiat.....	54
a. <u>Urticaire de contact</u>	54
b. <u>Rhinite, conjonctivite et asthme</u>	55
c. <u>Choc anaphylactique</u>	56
2. Eczéma allergique de contact.....	57
3. Dermite ou irritation cutanée.....	59

V. <u>Allergies croisées entre le latex et les autres végétaux et autres pathologies associées</u>	59
1. Végétaux impliqués dans les réactions croisées avec le latex.....	59
2. Prévalence de l'allergie au latex chez les allergiques aux fruits et aux légumes	60
3. Prévalence de la sensibilisation aux fruits et légumes chez les allergiques au latex....	61
4. Réactions croisées immunologiques.....	63

3^{EME} PARTIE : PRISE EN CHARGE DE CETTE PATHOLOGIE.....65

I. <u>Diagnostic</u>	66
1. Contexte historique des méthodes de diagnostic.....	66
2. L'interrogatoire.....	67
3. Tests cutanés.....	68
a. <u>Principe des tests cutanés</u>	68
b. <u>Tests cutanés à lecture immédiate : prick-tests</u>	69
➤ Technique	69
➤ Extraits allergéniques	71
➤ Facteurs modifiant la réactivité cutanée	72
➤ Interprétation des résultats.....	73
c. <u>Tests cutanés à lecture retardée : patch-tests</u>	74
4. Examens biologiques	75
a. <u>Dosage des IgE spécifiques</u>	75
b. <u>Autres techniques biologiques</u>	80
5. Tests de provocation	81
a. <u>Test de provocation cutanée avec le port d'un gant</u>	81
b. <u>Test de provocation par voie inhalée</u>	81
c. <u>Test de provocation conjonctivale</u>	82
II. <u>Prévention</u>	82
1. Prévention primaire	82
a. <u>Une réalisation difficile</u>	82
b. <u>Mesures proposées et résultats</u>	83
➤ Gants non poudrés.....	84
➤ Ventilation	84
➤ Au total.....	85
2. Prévention secondaire	85
3. Précautions à prendre dans les unités de soins	88
4. Recommandations au patient allergique au latex	88
III. <u>Traitements</u>	90
1. Le traitement de l'allergie immédiate au latex.....	90
a. <u>Les antihistaminiques</u>	90
b. <u>Les corticoïdes</u>	91

c. <i>Les bêta-2-agonistes (adrénaline, salbutamol...)</i>	91
2. Stratégie de prise en charge du choc anaphylactique	91
3. Eczéma de contact allergique	92
4. Dermate d'irritation	94
5. Immunothérapie spécifique.....	95
CONCLUSION	100
ABREVIATIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	102
TABLE DES MATIERES	117

ANNEXES

ANNEXE 1 :

Tableau n°95 du régime général

TABLEAU N° 95

Créé par le décret n° 97-454 du 30-4-97

Affections professionnelles de mécanisme allergique
provoquées par les protéines du latex (ou caoutchouc naturel)

Date de création : J.O. du 8-5-97

Dernière mise à jour :

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI de prise en charge	LISTE INDICATIVE des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Urticaire de contact ayant récidivé après nouvelle exposition au risque et confirmée par un test.	7 jours	Préparation, emploi et manipulation du latex naturel et des produits en renfermant, notamment : - production et traitement du latex naturel ; - fabrication et utilisation d'objets en latex naturel.
Rhinite, asthme, conjonctivite aiguë bilatérale, ayant récidivé après nouvelle exposition au risque et confirmés par un test.	7 jours	
Réactions allergiques systémiques telles que : urticaire géante, oedème de Quincke, choc anaphylactique, survenus à l'occasion d'une exposition au latex.	3 jours	
Lésions eczématiformes ayant récidivé après nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané positif.	15 jours	

ANNEXE 2 :

Alternatives aux dispositifs médicaux
contenant du latex

	DISPOSITIF MEDICAL CONTENANT DU LATEX (LABORATOIRE)	ALTERNATIVE PROPOSEE NON EXHAUSTIVE (LABORATOIRE)
--	--	--

GANTS

1	Gant de chirurgien 100 % latex sans poudre ENCORE* (B BRAUN Medical) ou DIGITACT* (HARTMANN)	Gant de chirurgien acrylique stérile DERMAPRENE* (ANSSELL)
2	Gant de chirurgien 100 % latex poudre EXTRADERM* Taille 6 à 9 (HARTMANN)	Gant de chirurgien néoprène DERMAPRENE* (ANSSELL)
3	Gant d'intervention stérile 100 % latex (ANSSELL)	Gant d'intervention anatomique stérile 100 % vinyle épaisseur 120 µm (EUROMEDIS)

ABORD VASCULAIRE

4	Raccord avec dérivation latérale contenant du latex 885.00 (VYGON)	Prolongateur PY 3302 25 cm sans latex (CAIR LGL)
5	Prolongateurs membrane du bouchon d'injection en latex Ancienne gamme 25 cm 141-00 80 cm 141-80 13,5 cm 141-01 (VYGON)	Prolongateurs Nouvelle Gamme 25 cm 141-00 - 80 cm 141-80 - 13,5 cm 141-01 (VYGON) ou ES7-3 W 30 cm 71186 - 60 cm 71388 - 10 cm 71186 (CODAN)
6	Prolongateur raccord Y en PVC - Prolongateurs membrane du bouchon d'injection en latex Ancienne Gamme 140.00 (VYGON)	Prolongateur raccord Y en PVC Prolongateurs membrane du bouchon d'injection en latex Nouvelle Gamme 140.00 (VYGON) ou Prolongateur raccord Y en PVC PY 3302 (CAIR LGL)
7	Seringue 3 pièces 1 ml luer centré joint piston en latex (B BRAUN MEDICAL)	Seringue 3 pièces 1 ml luer centré «LATEX FREE» (BECTON DICKINSON) ou seringue INJEKT or PERFUSOR (B BRAUN)
8	Seringue 3 pièces 30 ml luer centré joint piston en latex (B BRAUN MEDICAL)	Seringue 3 pièces 30 ml luer centré «LATEX FREE» (BECTON DICKINSON) ou seringue 3 pièces joint synthétique BS- SS* SS- (TERUMO) ou seringue INJEKT et PERFUSOR (B BRAUN)
9	Aiguille GRIPPER - Site d'injection en latex 22G X 1-25-4 mm - 19G X 1-25-4 mm 22 G X 19 mm (SIMS GRASEBY)	INTRASTICK* 8080611 - 8080601 8080621 - 8080631 (FRESENIUS)
10	Cathéter MULTICATH trilumière 30 cm - 1207-25 membrane bouchon en latex Ancienne Gamme (VYGON)	Cathéter MULTICATH trilumière 30 cm - 1207-25 membrane bouchon en latex - Nouvelle Gamme (VYGON) ou Cathéter SELDIFLEX trilumière 67723-23 (PLASIMED)
11	Perfuseur de précision 100 ml pédiatrique avec site d'injection contenant du latex (VYGON)	Perfuseur de précision 100 ml pédiatrique sans utiliser le site d'injection (VYGON)

ABORD VASCULAIRE

12	Perfuseur précision membrane site d'injection latex (ABBOTT)	Perfuseur précision 2 CH BP 10 site d'injection sans latex (BARD)
13	Lignes artério-veineuses avec site d'injection en latex Simple pompe 566 - Double pompe 567 Ligne artérielle 570 - Ligne veineuse 371 (HEMODIA)	Lignes artério-veineuses - Possibilité de réaliser lignes avec site d'injection sans latex (HEMODIA)
14	Cathéters centraux - Piston de la seringue et membrane du bouchon d'injection en latex 2 lumières 16 cm 14/18 - 2 lumières 20 cm 14/18 2 lumières 20 cm 16/16 - 3 lumières 20 cm (ARROW FRANCE)	Cathéters centraux gammes 67-621 & 67-622 (PLASTIMED)
15	Cathéter gamme MULTICATH® Membrane en bouchon en latex 6203 24 - 6209 25 - 155 026 - 1202 24 Ancienne Gamme (VYGON)	Cathéter gamme MULTICATH® Membrane du bouchon en latex 6203 24 - 6209 25 - 155 026 - 1202 24 Nouvelle Gamme (VYGON) ou Cathéter gamme SELDIFLEX® 67 622 23 - 67 722 23 - 67 723 J 23 - 67 621 J 23 (PLASTIMED)
16	Cathéter gamme LEADERTECHNIC® ou LEADERCATH® Membrane du bouchon en latex (VYGON)	Cathéter gamme LEADERCATH® sans latex (VYGON) ou Cathéter gamme SELDIFLEX® (PLASTIMED)
17	Adaptateur H 1004 AMS pour ponction veineuse partie centrale en latex (BECTON DICKINSON)	Pas de retour sanguin chez le patient entre 2 prélèvements utilisation possible chez le sujet allergique
18	Cathéter CERTOFIX® tête de piston seringue et valve anti-retour de l'aiguille 15 cm PED V315 - 20 cm PED V420 15 cm PED V415 - MONO 15 - MONO 20 (B BRAUN MEDICAL)	Cathéter SELDIFLEX® 67-242 - 67-243 - 67-244 - 67-246 - 67-248 (PLASTIMED)
19	Transfuseur de précision HEMOSET 100 ml Valve flottante (ABBOTT)	Transfuseur de précision 455509 100 ml (CODAN)
20	Seringue 12 ml à anneaux rotatifs MS12 : joint de piston contenant des traces de latex (MERIT MEDICAL)	Nouvelle seringue 12 ml à anneaux rotatifs sans latex MS 12 CC 60 (MERIT MEDICAL)
21	Cathéter à thermolittation ballonnet en latex E 761 - E 763 (ABBOTT)	Cathéter à thermolittation indique en cas d'allergie au latex 931347F (BAXTER)
22	Capteur de pression à usage unique Latex dans connecteur et tirette L 979 - L 978 (ABBOTT)	Capteur de pression à usage unique 05200002 (BECTON DICKINSON)
23	Cathéter valvulaire INOUE PTMC 26 A 30 ballonnet en latex (MEDTOR)	Cathéter valvulaire VBC 35 A 38 (COOK)
24	Introduceur INTROSEAL USC1® Valve en latex hémostatique 06155 A 06158 (BARD)	Introduceur DESIVALVE1® - Valve hémostatique sans latex 1149 - 1145 - 1175 - 1146 (VYGON)

ABORD URINAIRE

25	Collecteur à urine stérile MONO FLO® Site de prélèvement en latex (KENDALL)	Collecteur à urine stérile RE-SURIN® Absence de latex (PORGES)
26	Collecteur urine URINOCOL® écoulement male raccord en latex H07546 (B BRAUN BIOTROL)	Collecteur urine écoulement male 461-25 (VYGON)
27	Collecteur à urine en système clos avec mesure de la diurèse horaire UNOMETER 400 ml CURITY® Site de prélèvement du connecteur crante en latex 888-7660391 (KENDALL)	UNOMETER 400® 2 VALVES E 12931 UNOMETER 400® STD TUB E 12915 (PORGES)
28	Collecteur urine URINOCOL® écoulement femelle raccord en latex H07775 (B BRAUN BIOTROL)	Collecteur urine écoulement femelle 461-25 (VYGON)
29	Sonde prostatique droite 100 % latex AB 34 CH 18 A 22 (PORGES)	Sonde prostatique droite BD 9394 - BD 9395 - BD 9396 (RAUSCHER)
30	Sonde de CHURET AB 3918 A AB 3924 100 % latex semi-rigide (PORGES)	Sonde COUVELAIRE prostatique AB 6118 A AB 6124 ou sonde droite prostatique 100 % silicone AB 6018 A AB 6024 (PORGES)
31	Sonde vésicale FOLEY en latex enduit de téflon (PORGES)	Sonde vésicale FOLEY 100 % silicone (PORGES)
32	Sonde de MAZEMAN AJ 51 CH 6 50 cm en NEOPLEX mais raccord avec drain en latex (PORGES)	Latex au niveau du raccord avec le drain : isoler le raccord : pas de contact avec le patient

ABORD URINAIRE

33	Drain néphro-urétéro GILVERNET AJ 6210 en silicone mais raccord avec le drain en latex (PORGES)	Latex au niveau du raccord avec le drain : isoler le raccord : pas de contact avec le patient
34	Raccord sonde urétérale AK 3100 100 % latex (PORGES)	Raccord sonde urétérale 050010 A 050011 (COOK) 1870 A 11877 (NOVATECH)
35	Drain de DELBET SERIE GA 70.. 100 % caoutchouc NERVA® (PORGES)	Drain de DELBET silicone GA 1035 - GA 1145 - GA 1245 - GA 6106 - GA 6100 (PORGES)
36	Drain de KHER 100 % latex souple G3 60.. (PORGES)	Drain de KHER silicone GC 6012 - GC 6014 - GC 6016 (PORGES)
37	Drain trocard sus pubien d'INGRAM 1887567017 - 1887567025 ballonnet en latex (KENDALL SHERWOOD DAVIS & GECK)	CYSTODRAIN® Set avec sonde à ballonnet 100 % silicone AJ 7012 - AJ 7015 (PORGES)
38	Kit sondage urinaire système clos 2 PED V14 V16 V18 Sonde vésicale en latex enduit d'hydrogel (BIOMEDICAL PRESTATION FRANCE)	Sonde de FOLEY 100 % silicone (PORGES)
39	SYSTEME CYSTO-VERCATH 46512 - 46508 Latex présent dans l'obturateur (VERMED)	Set de drainage sus pubien 081008 A 081016 (COOK)
40	Etais péniens CONVEEN® et CONVEEN DUO® 100 % latex (COLOPLAST)	Etais péniens CLEAR VIEW® 9305 A 9309 (HOLLISTER) ou 100 % TPE SECURITY® (COLOPLAST)

ABORD DIGESTIF

41	Sonde de BLACKMORE ballonnet en latex (MARQUAT)	Sonde de BLACKMORE en silicone (MALLINCKRODT)
----	--	--

ABORD OCULAIRE

42	Solution viscoélastique VISCOUNT® et PROVISIC® Joint piston seringue en latex (ALCON)	Solution viscoélastique HEALON® (PHARMACIA & LIPJOHN)
----	--	--

RADIOLOGIE - IMAGERIE

43	Seringue TRIPACK CTP 200 FLS Joint du piston en latex (MEDRAD)	Seringue TRIPACK CTP 200 FLS sans latex (MEDRAD)
44	Seringue TRIPACK CTP 125 FLS Joint du piston en latex (MEDRAD)	Seringue TRIPACK CTP 125 FLS sans latex (MEDRAD)
45	Catheter neuroradiologie MA 2 L B4 X 10 Ballonnet d'occlusion en latex (BALT EXTRUSION)	Set MAGELLAN HYDROSPEED® (BALT EXTRUSION)
46	Protèges sondes échographie laser 100 % latex CO-183 - CO-803 (CG MEDICAL)	Protèges sondes échographie laser en polyéthylène PR STC PE 065 - PR STC PE 2008 Réalisée sur demande (CG MEDICAL)

NUTRITION PARENTERALE

47	Cathéter BROVIAC - Enfant SIL 60012 B Nourrisson 60006 B - Pédiatrique 60004 B Bouchon du site d'injection en latex (BARD)	Cathéter BROVIAC - Enfant SIL 60012 B Nourrisson 60006 B - Pédiatrique 60004 B Remplacer bouchon du site d'injection par bouchon 7740100 dépourvu de latex : à commander (BARD)
48	Tubulure de remplissage des poches de nutrition parentérale sous pression d'azote LR 301 - membrane site d'injection latex (CAIR LGL)	Tubulure de remplissage des poches de nutrition parentérale sous pression d'azote LR 301 (CAIR LGL) pas d'utilisation du site d'injection
49	Poches EVAM [®] Nutrition parentérale toute contenance Membrane du site d'ajout en latex (STEDIM)	Poches EVAM [®] Nutrition parentérale toute contenance Développement d'un site d'ajout sans latex (STEDIM)
50	Chambre implantable ST 301 F - Dispositif de verrouillage du cathéter à la chambre en latex (B BRAUN MEDICAL)	Chambre implantable SITIMPLANT [®] 2201.33 (VYGON)
51	Chambre implantable T 302 - Dispositif de verrouillage du cathéter à la chambre en latex (B BRAUN MEDICAL)	Chambre implantable SITIMPLANT [®] 2201.31 (VYGON)
52	Kit drainage thoracique 8888-571547 - 8888-571562 tubulure de raccordement au drain en latex (KENDALL SHERWOOD DAVIS & GECK)	Kit drainage thoracique PLEUR-EVAC [®] A 8000 - A 6000 (GENZYME)
53	Drain trocard double voie 1180562025 & 1180562033 bouchon en latex (KENDALL SHERWOOD DAVIS & GECK)	Durant l'utilisation, enlever le bouchon amovible et utiliser le site d'injection luer lock

ABORD CHIRURGICAL

54	Dispositif de dialyse péritonéale 296.10 Site d'injection en latex (VYGON)	Dispositif de dialyse péritonéale 6555.10 - 6557.10 (PLASTIMED)
55	Ballon EXTRACTOR biliaire Ballonnet en latex 5186 (BOSTON SCIENTIFIC)	Extracteur de calcul biliaires à panier (WILSON COOK) (OLYMPUS) (BOSTON SCIENTIFIC)
56	Kit PERIFIX pédiatrique - Tête piston seringue et raccord connexion du cathéter en latex (B BRAUN)	Kit à usage unique pour détection de l'espace périuréal 199100398000 (SIMS)
57	HEPAFIX [®] Joint seringue en latex (B BRAUN)	Seringue de ponction (technique de MENGHINI), pas d'injection au patient
58	Flacon drainage 150 ml & tubulure Raccord flacon en latex (B BRAUN BIOTROL)	Flacon drainage 200 ml & tubulure 623-20 & 623-21 (VYGON)
59	Flacon drainage 600 ml & tubulure Raccord flacon en latex (B BRAUN BIOTROL)	Flacon drainage 600 ml & tubulure 623-60 & 623-61 (VYGON)
60	Bistouris et lames conditionnement multiple en latex (SWANN MORTON SINNER)	Bistouris et lames conditionnement unitaire sans latex (SWANN MORTON SINNER)
61	Canules de trachéotomie ballonnet interne	Canules de trachéotomie Ballonnet système de LANZ
62	Système drainage externe ventriculaire avec site d'accès au cathéter en latex 910 412 (NMT NEUROSCIENCES)	Système drainage externe ventriculaire avec cathéter 22 112 DG (NEWMEDIC)
63	Système drainage lombaire avec site d'accès au cathéter en latex 910 420 (NMT NEUROSCIENCES)	Système drainage lombaire avec cathéter sans latex 22 250 DC (NEWMEDIC)
64	Poche de recharge pour système de drainage avec site d'accès en latex 910 410 (NMT NEUROSCIENCES)	Poche de recharge pour système de drainage 22 210 DC (NEWMEDIC)

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 354

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Les allergies au latex constituent un problème préoccupant de par leurs conséquences professionnelles et économiques. Deux types d'allergènes sont en cause : les protéines hydrosolubles du latex, responsables des allergies de type I, et les additifs de fabrication, impliqués dans les allergies de type IV.

Les manifestations cliniques sont nombreuses. Le diagnostic repose sur une histoire clinique évocatrice, des tests cutanés et des dosages biologiques. Beaucoup de patients allergiques au latex présentent également des allergies alimentaires associées.

La prise en charge thérapeutique de ces allergies repose principalement sur l'éviction des allergènes et peut être complétée par un traitement médicamenteux symptomatique. Depuis quelques années, il existe également un protocole de désensibilisation.

Latex allergies

SUMMARY

Allergies to latex are a worrying problem, given their professional and economic consequences. Two types of allergens are involved : hydrosoluble latex proteins which are responsible for type I allergies, and manufacturing additives, implicated in type IV allergies.

Presenting symptoms are polymorphous. The diagnosis may be made by a focused clinical history, cutaneous testing and biological assays. A lot of patients allergic to latex show an associated food allergy.

The treatment of these allergies is mainly based on elimination of the allergens and can be supplemented by symptomatic therapy. For a few years, there is also a protocol of desensitizing.

DISCIPLINE – SPECIALITE DOCTORALE

Diplôme d'état de docteur en Pharmacie

MOTS CLES

- Latex
 - Allergie
 - Diagnostic
 - Prévention
 - Allergie croisée
-

ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Pharmacie
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES Cedex
FRANCE