



Article à quatre mains

Allergies croisées : de la théorie à la pratique

Allergic cross-reactions: from theory to clinical practice

J.-F. Fontaine ^{a,*}, G. Pauli ^b^a *Cabinet d'allergologie, 113, rue de Vesle, 51100 Reims, France*^b *Unité d'allergologie, département de pneumologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France*

Reçu le 20 mars 2006 ; accepté le 29 mars 2006

Résumé

La notion d'allergie croisée s'impose désormais à l'allergologue comme un élément indispensable de sa démarche diagnostique et thérapeutique. En effet, la connaissance des protéines et des mécanismes impliqués dans ce type de phénomène présente non seulement un intérêt physiopathologique, mais aide également le praticien à interpréter certaines données anamnestiques et les résultats des tests cutanés ou biologiques. Elle rend par ailleurs plus rationnelle la prise en charge des patients, et aura probablement des applications thérapeutiques à l'avenir dans le cadre d'une utilisation plus large des allergènes recombinants.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The notion of allergic cross-reactions must from now on be regarded by allergists as an indispensable element of the diagnostic and therapeutic approach. Indeed, knowledge of proteins and of mechanisms involved in this type of phenomenon is of interest to physicians not only in with regard to pathophysiology but also as an aid in interpretation of certain clinical history data and the results of skin or biological tests. Moreover, it makes the management of patients more rational, and probably in therapy of the future when recombinant allergens will be more widely used.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie croisée ; Allergènes croissants ; Allergènes du latex ; Bet v 1 ; Profiline*Keywords* : Allergic cross-reactions; Cross-reactive allergens; Latex allergens; Bet v 1; Profilin

Développée sur une meilleure connaissance de ses bases immunologiques et à partir d'exemples de plus en plus nombreux, la notion d'allergie croisée s'est imposée comme un élément indispensable de la démarche diagnostique et thérapeutique en allergologie au cours des dernières années. Son intérêt physiopathologique est également non négligeable, en particulier dans l'étude des sensibilisations croisées IgE-dépendantes aux

allergènes de nature protéique dont on a pu démontrer qu'ils présentaient parfois des homologies de structure.

1. Intérêt physiopathologique

Qu'il s'agisse d'acariens, de pollens, d'épithéliales ou d'aliments, les allergènes organiques auxquels il est régulièrement fait référence en pratique quotidienne sont, en fait, des mélanges de protéines dont certaines sont à l'origine de manifestations allergiques. L'existence d'une sensibilisation croisée en-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fontaine.jf@wanadoo.fr (J.-F. Fontaine).

tre de tels mélanges peut reposer sur une identité totale entre deux protéines de sources différentes, une simple homologie de structure de ces mêmes protéines, la présence sur chacune d'elles d'un ou plusieurs épitopes identiques, ou la ressemblance conformationnelle d'un ou plusieurs épitopes. L'observation d'une allergie croisée chez un patient dépend dès lors de son profil de sensibilisation vis-à-vis des différentes protéines impliquées, et est plus ou moins fréquente en fonction du caractère majeur ou mineur de l'allergène croisant [10].

Ce phénomène est bien connu pour les allergies croisées entre le pollen de bouleau et les fruits de la famille des rosacées. L'allergène majeur Bet v 1, auquel près de 95 % des patients allergiques au pollen de bouleau sont sensibilisés, présente dans ce cas précis une nette homologie de structure avec les allergènes majeurs de la pomme (Mal d 1) et de la cerise (Pru av 1), ou avec les allergènes Cor a 1 de la noisette et Api g 1 du céleri [5], appartenant comme lui au groupe des PR-10 (Tableau 1). Si cette communauté de structure moléculaire explique l'essentiel des manifestations d'allergie croisée avec les aliments concernés, il faut noter que la profiline du pollen de bouleau (Bet v 2) est également à l'origine de réactions croisées avec les protéines homologues de la pomme, de la poire, du céleri et de la pomme de terre [6].

Néanmoins, dans les régions où cet arbre n'est pas présent, certains patients peuvent présenter une allergie isolée aux fruits de la famille des rosacées s'inscrivant en dehors de toute pollinose [7]. Les molécules en cause, nommées Mal d 3 pour la pomme et Pru av 3 pour la cerise, sont dans ce cas des protéines de transfert lipidique (LTP). Il s'agit de polypeptides de petit poids moléculaire égal à 9 kDa capables de transférer les phospholipides des liposomes aux mitochondries [5], très

stables, et résistants ainsi à la digestion et à la chaleur. Considérées comme des protéines de stress et regroupées au sein de la famille des PR-14 [1], ces protéines de transfert lipidique sont très répandues dans le monde végétal, et sont notamment présentes dans de nombreux fruits [3] où leur concentration y est plus importante dans la peau que dans la pulpe. Elles sont responsables de l'essentiel des réactions croisées observées entre les fruits de la famille des rosacées quand aucune pollinose n'y est associée, mais peuvent également être impliquées dans des sensibilisations croisées entre ces mêmes fruits, la noix, la noisette et l'arachide [3]. De même l'existence d'une sensibilisation croisée, souvent asymptomatique, entre LTP de la pêche et LTP du pollen d'armoise a été décrite [9].

Les allergies croisées observées chez les patients allergiques au latex témoignent également de la diversité des profils de sensibilisation allergénique rencontrés. Ainsi, si l'allergie croisée classique entre latex, banane, avocat et châtaigne repose sur une sensibilisation croisée entre l'héveine (Hev b 6.02) et la portion N-terminale héveine-like des chitinasés des fruits concernés (Mus p 1, Pers a 1, Cas s 5) [4] d'autres allergies croisées, par exemple avec les fruits de la famille des rosacées [8] ou avec la jujube [2] ont été décrites ; cette dernière pourrait faire intervenir une sensibilisation vis-à-vis de la portion catalytique, et non pas N-terminale, d'une chitinase [2]. Enfin d'autres protéines du latex sont des candidats potentiels à la survenue de sensibilisations alimentaires croisées, tel l'allergène Hev b 7, de poids moléculaire égal à 46 kDa, qui présente des homologies de structure avec la patatine de la pomme de terre [1], la profiline Hev b 8 retrouvée dans de nombreux fruits et végétaux comestibles, et Hev b 12 qui appartient au groupe des protéines de transfert lipidique.

Tableau 1
Bases moléculaires des allergies croisées entre pollens, et entre pollens et aliments

			PR-10	Profilines	LTP			
Fagales	Bétulacées	Bouleau	Bet v 1	Bet v 2		Bet v 4		
		Aulne	Aln g 1	Profiline				
	Corylacées	Charme	Car b 1	Profiline				
		Noisetier	Cor a 1	Profiline				
	Fagacées	Chêne	Que a 1					
		Châtaignier						
Graminées				Profiline		Phl p 7	Groupe IV	Lol p 11
Herbacées		Ambroisie		Profiline			Ambr a 1	
		Armoise		Profiline	Art v3	Homologue Bet v 4	Art v 1	
Oléacées		Olivier		Profiline	Ole e7	Ole e 3		Ole e 1
		Frêne		Profiline		Fra e 3		Fra e 1
		Lilas						Syr v 1
		Troène						Lig v 1
Rosacées		Pomme	Mal d 1	Profiline	Mal d 3			
		Pêche		Profiline	Pru p 3			
		Cerise	Pru av 1	Pru av 4	Pru av 3			
		Poire	Pyr c 1	Pyr c 4				
		Abricot	Pru ar 1					
Bétulacées		Noisette	Cor a 1	Profiline	Cor a 8			
Ombellifères		Carotte	Dau c 1					
		Céleri	Api g 1	Api g 4				
		Persil	PcPR1					
Solanacées		Tomate		Profiline				
		Pomme de terre	pSTH2	Profiline				
Légumineuses		Soja	SAM 22					
		Cacahuète	Ara h 8	Ara h 5				

2. Intérêt diagnostique

Une meilleure connaissance des phénomènes d'allergie croisée simplifie l'approche clinique de certaines pathologies. Ainsi, lorsque l'anamnèse retrouve la notion d'un syndrome d'allergie orale aux fruits de la famille des rosacées chez un patient souffrant de pollinose précoce, le diagnostic d'allergie au pollen de bouleau peut être porté avec une quasi-certitude [10]. À l'inverse, nombre de patients exprimant une allergie à des aliments d'origine végétale semblent également présenter une sensibilisation, parfois asymptomatique, à un ou plusieurs pollens. La préexistence d'une pollinose peut donc orienter l'anamnèse lorsque l'on suspecte une allergie alimentaire, au même titre qu'une allergie aux épithéliales de chat ou aux acariens incitera à se méfier respectivement d'une allergie à la viande de porc ou aux escargots.

L'interprétation de tests cutanés et biologiques doit cependant tenir compte de la possibilité de sensibilisations croisées asymptomatiques et il convient, dans tous les cas, de s'assurer que les résultats obtenus sont bien corrélés aux données cliniques.

Un test cutané ou biologique à un aliment pourra en effet être positif chez un patient pollinique sans que celui-ci ne présente pour autant une authentique allergie alimentaire. De même, à l'exemple de ce que l'on observe avec les rosacées, les ombellifères, les solanacées et les légumineuses, il n'est pas inhabituel d'obtenir des tests cutanés positifs à plusieurs fruits ou légumes d'une même famille chez des sujets ne présentant des signes cliniques d'intolérance qu'à l'un d'entre eux [10].

Par ailleurs, pour certains malades souffrant d'une pollinose exclusivement estivale, les tests cutanés peuvent non seulement révéler une sensibilisation attendue aux pollens de graminées, mais aussi s'avérer positifs aux pollens de bétulacées alors qu'aucune manifestation clinique n'est observée au printemps. Dans ce dernier cas la discordance entre les résultats des tests et les données anamnestiques repose sur une sensibilisation isolée à l'allergène Bet v 2 et aux profilines d'autres pollens, sans hypersensibilité associée à l'allergène Bet v 1 [11], qui est responsable pour l'essentiel des manifestations cliniques de pollinose au bouleau.

3. Intérêt thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des maladies allergiques bénéficie elle aussi des progrès effectués dans la connaissance des phénomènes d'allergie croisée. Il sera par exemple plus aisé pour le praticien d'identifier les trophallergènes devant faire l'objet de mesures d'éviction chez un patient présentant une allergie respiratoire à l'origine d'allergies alimentaires croisées, mais aussi d'éviter une exclusion trop large des aliments en question, ou de lui proposer des produits de substitution. À titre d'exemple, suite à l'identification des allergènes Bet v 1 et Mal d 1 comme supports des allergies croisées entre le pollen de bouleau et la pomme, il a été démontré que la protéine responsable est présente en faible quantité dans certai-

nes variétés de pommes dont la consommation est parfois tolérée chez les sujets allergiques [10].

L'existence de sensibilisations croisées entre également en considération dans la mise en route d'une immunothérapie spécifique, et en particulier dans le choix des extraits allergéniques employés. C'est par exemple le cas pour les pollens de graminées, dont la forte allergénicité croisée permet de se limiter au mélange de quelques-uns d'entre eux seulement. À l'inverse, l'absence de communauté antigénique forte entre pollens de familles taxonomiques différentes a rendu caduque l'utilisation systématique de certains mélanges tels que ceux d'herbacées ou « d'arbres de l'Est ». Enfin, le suivi d'une immunothérapie spécifique à un allergène peut s'accompagner de l'accentuation d'une hypersensibilité croisée, comme cela a été démontré pour la tropomyosine de l'escargot chez des patients désensibilisés aux acariens de la poussière de maison [10].

Dans les années à venir l'utilisation de mélanges d'allergènes recombinants, dont certains comme Bet v 1 sont responsables d'allergies croisées, permettra peut-être une prise en charge plus rationnelle et plus spécifique des sujets allergiques en fonction de leur profil de sensibilisation [12].

4. Conclusion

Initialement anecdotique, la mise en évidence d'allergies croisées entre allergènes de nature protéique est de plus en plus fréquente et peut s'avérer de prime abord déroutante pour le praticien en raison de la multiplicité des exemples décrits dans la littérature. Les progrès de l'immunologie fondamentale et des techniques de caractérisation des protéines permettent néanmoins d'en comprendre plus précisément les bases moléculaires, et ont notamment conduit à la description de familles de protéines au sein desquelles des homologies de structure expliquent parfois l'existence d'allergies croisées. Un nouveau champ d'exploration s'ouvre là aux allergologues qui peuvent déjà en percevoir les implications cliniques et thérapeutiques, présentes et à venir, dans leur pratique quotidienne.

Références

- [1] Aalberse RC, Akkerdaas JH, Van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001;56:478–90.
- [2] Alvarado MI, Moneo I, Gonzalo MA, Alvarez-Eire M, Diaz-Perales A. Allergy to azufafa fruit and latex. *Allergy* 2002;57:460–1.
- [3] Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barocci F, et al. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002;57:900–6.
- [4] Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, Sanchez-Monge R, Aragoncillo C, Castillo R, et al. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:507–13.
- [5] Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:27–36.
- [6] Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Kraft D. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE crossreactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962–9.

- [7] Fernandez-Rivas M, Van Ree R, Cuevas M. Allergy to rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:708–33.
- [8] Fontaine JF, Didierlaurent A, Couret MN, Lavaud F, Hamon G, Lebagry F. Allergie au latex avec allergie croisée aux fruits de la famille des rosacées : étude d'un cas par immunoempreinte. *Rev Fr Allergol* 2002;42: 348 (abstract).
- [9] Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Conti A, Ispano M, et al. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110: 310–7.
- [10] Pauli G. Allergènes et allergies croisées : implications présentes et futures. *Rev Fr Allergol* 1998;38:13–9.
- [11] Pauli G, Oster JP, Deviller P, Heiss S, Bessot JC, Susani M, et al. Skin testing with recombinant allergens r Bet v 1 and birch profilin, r Bet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:100–9.
- [12] Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999;29:896–904.