



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx-xxx

Conséquences cliniques d'une sensibilisation moléculaire aux protéines de transfert lipidique des fruits à coque

Clinical manifestations of molecular sensitization to lipid transfer proteins in nuts

J.-M. Perotin*, F. Lavaud

Service des maladies respiratoires et allergiques, CHU de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

Résumé

La sensibilisation aux protéines de transfert lipidique (LTP) des fruits à coque, panallergènes alimentaires, a été principalement décrite dans les régions méditerranéennes mais ne fait pas exception en Europe du Nord. De la simple sensibilisation asymptomatique à l'anaphylaxie, ses manifestations cliniques sont variables, des tableaux sévères étant toutefois plus classiquement rapportés. Des co-sensibilisations à d'autres LTP, notamment des rosacées ou de pollens d'armoise ou de platane sont décrites, sans toutefois d'expression clinique systématique. La recherche de facteurs prédictifs de la survenue de symptômes ou de leur sévérité devrait permettre d'adapter le suivi et les régimes d'éviction proposés aux patients.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Protéine de transfert lipidique ; Noisette ; Arachide ; Allergie alimentaire ; Cor a 8

Abstract

Sensitization to nuts lipid transfer protein (LTP) was mainly described in Mediterranean region but it also exists in northern Europe. Its clinical expression varies from asymptomatic sensitization to anaphylaxis. Severe symptoms are more frequently described. Co-sensitizations to fruit or pollen LTP (peach, mugwort, plane tree) were described but often with no clinical expression. The search for markers to predict the onset or the severity of symptoms should allow us to propose an adapted diet and a better follow-up of patients.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food allergy; Lipid transfer protein; Hazelnut; Peanut; Cor a 8

1. Introduction

Les protéines de transfert lipidique (LTP) sont des protéines de 9 à 10 kDa, 90 à 95 acides aminés, formant une structure tridimensionnelle de quatre hélices α et une partie C terminale flexible. Cette conformation compacte leur confère une grande stabilité à la protéolyse et à la chaleur [1,2]. Molécule hydrophobe, elle est présente dans de nombreux végétaux, essentiellement dans leur partie aérienne (rosacées, fruits à coque, céréales) et pollens (armoise, olivier, platane) [1] avec une homologie de séquence de 35 à 95 % entre les espèces

végétales, faisant des LTP un panallergène à l'origine de réactions croisées [1,3,4].

La stabilité des LTP à la chaleur et la protéolyse en fait un allergène alimentaire important. L'allergie aux LTP représenterait en effet 19 % des allergies alimentaires IgE médiées en Italie [5], avec des symptômes volontiers plus sévères : urticaire généralisée associée ou non à un angioedème dans 60 % des cas, anaphylaxie chez 9 % des patients [5]. Si les rosacées sont le plus fréquemment décrites comme facteur causal, avec principalement la pêche (75 à 85 % selon les études), les fruits à coque sont également en cause avec notamment la noix (20 à 47 %), la noisette (20 à 33 %), l'arachide (10 à 31 %) [5,6]. Des études européennes ont par ailleurs montré une prédominance de l'allergie alimentaire aux LTP dans les pays du pourtour méditerranéen pour les rosacées [7] ainsi que pour

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jmperotin-collard@chu-reims.fr (J.M. Perotin).

l'arachide [8]. Des cas d'allergie aux LTP ont toutefois été décrits en Europe du nord [9,10].

2. Les protéines de transfert lipidique des fruits à coque

Les allergènes de l'arachide et des fruits à coque ont été bien décrits, appartenant aux familles des vicillines, des légumineuses, des albumines 2S, des profilines, des protéines PR-10, des LTP et des lectines. Des LTP ont été identifiées dans l'arachide (Ara h 9), la noisette (Cor a 8), la noix (Jur r 3), l'amande (Pru du) et la châtaigne (Cas s 8) [11]. La prévalence globale de l'allergie alimentaire est estimée dans des revues récentes entre 0,03 % et 7,3 % pour les fruits à coque [12] et entre 0,2 et 6 % pour l'arachide [13]. Des études européennes ou mondiales ont permis de montrer parmi ces allergies une prévalence de l'allergie aux LTP plus fréquente dans les pays du pourtour méditerranéen. Ainsi, une sensibilisation à rAra h 9 est mise en évidence chez 60 % des patients espagnols allergiques à l'arachide (7,7 % des américains, 14,3 % des suédois) [8], une sensibilisation à Cor a 8 est observée chez 71 % des espagnols allergiques à la noisette (5 % des danois, 15 % des suisses) [14]. Une sensibilisation aux LTP des fruits à coque est toutefois loin d'être rare en Europe du nord, deux études rapportant que près de 30 % des allergiques à la noisette présentent une sensibilisation à Cor a 8 [9,10].

L'allergie aux LTP des fruits à coque peut présenter différents tableaux cliniques. Comme l'allergie aux autres LTP, notamment celle de la pêche et de la pomme, elle est fréquemment décrite comme associée à des symptômes sévères (urticaire généralisée, angioedème, bronchospasme, anaphylaxie) [9,10,15,16], parfois lors d'association à des co-facteurs comme un traitement AINS ou l'exercice [6]. Ainsi, une sensibilisation à Cor a 8 a été décrite comme facteur de risque de réaction objective lors d'un test de provocation oral à la noisette réalisé en double insu chez des enfants d'Europe du Nord [9]. La prévalence de ces réactions sévères chez les patients sensibilisés est toutefois moins décrite. De simples sensibilisations ont en effet été mises en évidence chez des patients espagnols atopiques et non atopiques, le niveau d'IgE ne variant pas entre patients allergiques avec réaction systémique et les autres patients de cette étude [14]. Une étude italienne récente portant sur une population de 216 patients sensibilisés à une LTP décrit une anaphylaxie chez moins de 10 % de ces patients : 5 % pour l'arachide ($n = 1/22$), 2 % pour la noix et la noisette ($n = 1/44$), aucune pour l'amande et la châtaigne ($n = 0/12$ et $0/2$ respectivement) [5].

En raison de leur homologie de séquence, les LTP des rosacées et des fruits à coque présentent une réactivité croisée importante [17], sans toutefois de traduction clinique systématique. Une étude espagnole récente a ainsi montré qu'une sensibilisation à Pru p 3 chez les patients allergiques à la pêche était associée à une sensibilisation à Cor a 8, indépendamment de l'existence d'une allergie à la noisette. Inversement, une sensibilisation à Cor a 8 chez les allergiques à la noisette était associée à une sensibilisation à Pru p 3, indépendamment de l'existence d'une allergie à la pêche [17]. En Italie, les patients allergiques à la LTP de pêche étaient également allergiques à la

noisette (45 %), la noix (36 %) et/ou l'arachide (29 %), plus de la moitié de ces patients présentant des symptômes systémiques [18]. Une sensibilisation cutanée à la LTP de la châtaigne a été montrée chez 23 % des patients espagnols allergiques à la LTP de pêche [19].

L'allergie aux LTP n'est classiquement pas associée à une pollinose. Toutefois, une co-sensibilisation a été mise en évidence entre LTP de fruits (pêche, châtaigne, noisette) et pollens d'amoie (Art v 3) et de platane (Pla a 3), suggérant l'existence d'une voie de sensibilisation respiratoire aux LTP [6,16,19]. En revanche, il n'a pas été montré de réactivité croisée entre LTP de rosacées et de pollens d'ambrosie (Amb a 6), d'olivier (Ole e 7) et de pariétaire (Par j 1 et 2) [17,19,20]. La réactivité croisée entre LTP des fruits à coque et LTP polliniques n'a pas été spécifiquement étudiée.

Les conséquences d'une sensibilisation aux LTP des fruits à coque sont donc multiples. Différentes études ont cherché à déterminer des marqueurs prédictifs de la survenue d'une allergie chez les patients sensibilisés ou de la sévérité de la réaction allergique. Ainsi, un dosage d'IgE pour Cor a 8 supérieur ou égal à 0,65 UI/mL serait associé à une probabilité de 87,5 % de réaction objective lors d'un TPO chez les allergiques à la noisette [9]. Par ailleurs, dans une population monosensibilisée aux LTP, les patients allergiques à la noisette, la noix et l'arachide présenteraient un taux d'IgE pour Pru p 3 significativement plus élevé que les patients tolérants, avec un cut-off fixé à 4,47, 6,61 et 12,5 kUI/L respectivement [18]. Les résultats de telles études ne sont toutefois pas concordants [6]. L'analyse de cohortes plus importantes devrait permettre de préciser l'intérêt de tels seuils dans la pratique clinique courante.

3. Conclusion

Le développement de l'allergologie moléculaire a ainsi permis de mettre en évidence un « syndrome LTP » : allergies alimentaires fréquemment multiples, volontiers sévères, pour laquelle la voie de sensibilisation (digestive, respiratoire voire cutanée) est actuellement encore discutée [6]. La diversité des tableaux cliniques présentés, ainsi que les fréquentes co-sensibilisations sans retentissement clinique rendent difficile la gestion de ces patients, auxquels un régime d'éviction étendu ne doit pas être systématiquement proposé. Des études à grande échelle portant sur la détermination de seuils d'IgE à risque ou de profils complexes de sensibilisation pourront peut-être permettre d'identifier des facteurs pronostiques et d'adapter la prise en charge thérapeutique des patients.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Lavaud F, Fontaine JF, Perotin JM, Angelier AS, Meirhaeghe D, Leborgy F. Manifestations cliniques de l'allergie aux protéines de transfert lipidique. *Rev Fr Allergol* 2009;49(5):427–32.

- [2] Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CL, et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122(1):20–32.
- [3] Fernández-Rivas M. The place of lipid transfer proteins (LTP) in the cross-reactivity of plant foods. *Rev Fr Allergol* 2009;49(5):433–6.
- [4] Díaz-Perales A, Lombardero M, Sánchez-Monge R, García-Selles FJ, Pernas M, Fernández-Rivas M, et al. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000;30(10):1403–10.
- [5] Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Colombo G, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150(3):271–7.
- [6] Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42(10):1529–39.
- [7] Andersen MB, Hall S, Dragsted LO. Identification of european allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from *Rosaceae* fruits. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(1):4–19.
- [8] Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):603–7.
- [9] Flinterman AE, Akkerdaas JH, den Hartog Jager CF, Rigby NM, Fernández-Rivas M, Hoekstra MO, et al. Lipid transfer protein-linked hazelnut allergy in children from a non-Mediterranean birch-endemic area. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):423–8.
- [10] Le TM, van Hoffen E, Lebens AF, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. Anaphylactic versus mild reactions to hazelnut and apple in a Birch-Endemic area: different sensitization profiles? *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160(1):56–62.
- [11] Rougé P, Culerrier R, Rancé F, Barre A. Quoi de neuf dans la description des allergènes de l'arachide et des fruits à coque ? *Rev Fr Allergol* 2009;49(3):230–4.
- [12] Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1210–8.
- [13] Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):638–46.
- [14] Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J, Lidholm J, Andersson K, Oberhofer H, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1134–41.
- [15] Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Robino AM, Scibilia J, Fortunato D, et al. Lipid transfer protein and vicilin are important walnut allergens in patients not allergic to pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):908–14.
- [16] Sánchez-Monge R, Blanco C, López-Torrejón G, Cumplido J, Recas M, Figueroa J, et al. Differential allergen sensitization patterns in chestnut allergy with or without associated latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(3):705–10.
- [17] Hartz C, Lauer I, del Mar San Miguel Moncin M, Cistero-Bahima A, Foetisch K, Lidholm J, et al. Comparison of IgE-binding capacity, cross-reactivity and biological potency of allergenic non-specific lipid transfer proteins from peach, cherry and hazelnut. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153(4):335–46.
- [18] Asero R, Arena A, Cecchi L, Conte ME, Crivellaro M, Emiliani F, et al. Are IgE levels to foods other than *rosaceae* predictive of allergy in lipid transfer protein-hypersensitive patients? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155(2):149–54.
- [19] García-Sellés FJ, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, Alcántara M, Lombardero M, Barber D, et al. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128(2):115–22.
- [20] Tordesillas L, Sirvent S, Díaz-Perales A, Villalba M, Cuesta-Herranz J, Rodríguez R, et al. Plant lipid transfer protein allergens: no cross-reactivity between those from foods and olive and *Parietaria* pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(3):291–6.