



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Divers

Les allergies sévères aux fruits déclarées au RAV depuis 20 ans : penser aux GRP...



Severe fruit allergies reported to RAV over the past 20 years: Thinking about GRP...

V. Liabeuf^{a,b}, C. Klingebiel^{c,*}
^a Cabinet d'allergologie, 149, avenue du Prado, 13008 Marseille, France

^b Service de dermatologie, Aix-Marseille université, hôpital de la Timone, Marseille, France

^c Synlab Provence, Marseille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 8 décembre 2021

Accepté le 13 décembre 2021

Disponible sur Internet le 7 janvier 2022

Mots clés :

RAV

Syndrome pollen-fruit

IgE spécifiques

Protéines régulées par la gibbérelline

GRP

Allergie à la pêche

Pollinose au cyprès

Allergie aux fruits

Pru p 7

Panallergènes

RÉSUMÉ

Les protéines régulées par la gibbérelline (GRP) forment une nouvelle famille de panallergènes impliqués dans les syndromes pollen-aliments. Pru p 7, GRP de la pêche, est responsable du syndrome cyprès-pêche, mais au regard des cas déclarés au RAV, il apparaît que les GRP peuvent être responsables d'un syndrome plus vaste cyprès-fruits. Le premier cas déclaré au RAV date de 2017, année où les premiers dosages de Pru p 7 ont été faits de manière expérimentale. Depuis 2020, ce dosage est désormais disponible en routine et devient donc un outil biologique indispensable au diagnostic d'allergie alimentaire secondaire pollen-fruits.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Gibberellin-regulated proteins (GRP) form a new family of panallergens involved in pollen-food syndromes. Pru p 7, GRP from peach, is responsible for the cypress-peach syndrome, but from the cases reported to the RAV, it appears that GRP may be responsible for a broader cypress-fruit syndrome. The first case reported to the RAV dates from 2017, when the first Pru p 7 assays were performed on an experimental basis. Since 2020, this assay is now routinely available and thus becomes an indispensable biological tool for the diagnosis of secondary pollen-fruit food allergy.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

RAV

Pollen-food syndrome

Specific IgE

Gibberellin-regulated proteins

GRP

Peach allergy

Cypress pollinosis

Fruit allergy

Pru p 7

Panallergens

1. Introduction

Les allergies sévères aux fruits (grade II ou supérieur de Ring et Messmer [1]) représentent 203 cas (8 %) sur les 2535 déclarations d'anaphylaxie alimentaire enregistrées au RAV de 2002 à juin 2021.

Ces réactions surviennent à tout âge avec une médiane à 27 ans (min 11 mois ; max 75 ans), les femmes sont le plus souvent concernées (sex-ratio M/F : 0,37).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : caro.klingebiel@orange.fr (C. Klingebiel).

Tableau 1
Répartition des cas déclarés au RAV en fonction du fruit incriminé.

Fruit en cause	Nombre de cas déclarés
Rosacées	67
Kiwi	38
Banane	22
Fruits exotiques (autres)	33
Figue	14
Melon	11
Agrumes	9
Raisin	6
Grenade	2
« Fruits »	1

Dans 46 % des cas l'anaphylaxie est de grade II de Ring et Messmer, 31 % de grade III, et pourtant seulement 23 % des cas ont eu recours à l'adrénaline dont 1/3 effectuée en auto-injectable.

Un cofacteur est présent dans 43 % des cas, le plus souvent l'effort (38/88).

Les fruits des rosacées sont le plus souvent en cause (67 cas/203) représentant 1/3 des cas (Tableau 1).

Pour 41 patients l'allergie au fruit en cause était déjà connue. Ainsi, un accident allergique antérieur avec le même aliment est rapporté dans 20 % des cas.

Parmi les 198 cas où des antécédents allergiques sont consignés, on trouve 13 % de dermatite atopique, 45 % de rhinite allergique et 14 % d'asthme allergique.

Une pollinose est rapportée dans 43 % des cas sans que cela n'apporte la preuve que l'accident allergique alimentaire au fruit entre dans le cadre d'un pollen-food syndrome. De plus, une sensibilisation à un allergène moléculaire de type panallergène est recherché et dosé depuis 2007 dans les cas déclarés, ce qui concerne 169 dossiers. Quand le résultat de dosage d'IgE contre un panallergène fruit-pollen est disponible (recherche effective dans 109 cas déclarés), les PR-10 sont les plus fréquemment retrouvées (49 %), puis une LTP (31 %). Les profilines sont plus rarement en cause (11 %). Les GRP recherchées seulement depuis 2017 sont présentes dans 10 déclarations, soit 19 % des 54 déclarations effectuées de 2017 à juin 2021.

2. Description des 10 cas déclarés au RAV d'anaphylaxie aux fruits liées aux GRP (Tableau 2)

Le premier cas déclaré au RAV concerne une enfant de 10 ans vivant dans le Sud-Est de la France qui en octobre 2017 mange une clémentine au décours d'un effort dans un parc arboré. Deux heures après surviennent une urticaire généralisée, un prurit pharyngé et une gêne respiratoire. Elle est surveillée à domicile par ses parents et n'a recours qu'à un antihistaminique et un corticoïde per os. Les symptômes régressent en 2 h. Elle a pour antécédents notables une rhinite allergique au pollen de cupressacées et 4 épisodes d'allergie alimentaire de grade I aux fruits des rosacées depuis 6 mois : pêche, pomme, cerise et abricot. L'analyse du bilan biologique avec la recherche des principaux panallergènes (Pru p 1, Pru 3, Pru p 4 et Pru p 7) retrouve une monosensibilisation vis-à-vis de Pru p 7.

Le deuxième cas concerne un adolescent de 14 ans vivant dans le Sud-Est de la France qui en août 2017 a un œdème laryngé associé à des troubles digestifs à type de douleurs abdominales et vomissements et un œdème palpébral après avoir mangé la moitié d'une pêche crue pelée. Il est surveillé lui aussi à domicile par ses parents, traité uniquement par antihistaminiques et corticoïdes per os et les symptômes régressent en une heure. Il a pour antécédents notables une rhinite allergique sévère au pollen de cupressacées et une allergie alimentaire à la pêche et à la pomme déclenchée par l'effort avec

des réactions de grade II et III. L'analyse du bilan biologique retrouve une monosensibilisation vis-à-vis de Pru p 7.

Aucun cas n'a été déclaré en 2018.

En 2019, le premier cas d'anaphylaxie à la framboise rapporté au RAV est déclaré. Il s'agit d'une jeune fille de 15 ans, du sud-est de la France qui après avoir ingéré une dizaine de framboises crues a une urticaire localisée, un œdème laryngé, une rhinite et une gêne respiratoire. À noter que la veille elle a subi une ligamentoplastie pour laquelle elle a des injections sous-cutanées d'héparine de bas poids moléculaire, et prend des anti-inflammatoires non stéroïdiens et du paracétamol. Elle est traitée à domicile par antihistaminiques, corticoïdes per os et bêta 2 mimétiques inhalés et est adressée aux urgences pour surveillance. Elle a pour antécédents notables, une rhinite et un asthme allergique au pollen de cupressacées et une allergie alimentaire avec des réactions de grade I et II pour d'autres fruits des rosacées (pêche, pomme, fraise et prune). L'analyse du bilan biologique montre une sensibilisation aux PR-10 (Pru p 1) et aux GRP (Pru p 7).

En 2020 le dosage en routine de Pru p 7 est disponible et 5 cas sont déclarés au RAV dont 4 de façon rétroactive.

Tout d'abord un garçon de 11 ans, du sud-est de la France, qui après l'ingestion d'une pomme a un œdème palpébral, un érythème généralisé, des douleurs abdominales, une gêne respiratoire puis une cyanose. Devant l'apparition rapide de ces symptômes, il est transféré à l'hôpital où il reçoit une injection d'adrénaline. Il a pour antécédent notable une rhinite allergique au pollen de cyprès. Le bilan biologique retrouve une monosensibilisation Pru p 7.

Puis, il s'agit d'une adolescente de 15 ans, originaire du sud-est de la France, qui après avoir mangé une dizaine de fraises a une urticaire généralisée, un œdème laryngé, des signes respiratoires et abdominaux. Elle est hospitalisée et reçoit de l'adrénaline aux urgences. Une rhinite allergique au pollen de cupressacées est retrouvée dans ses antécédents, ainsi qu'une allergie alimentaire à d'autres fruits des rosacées : pêche, abricot et prune. L'analyse du bilan biologique retrouve une sensibilisation aux profilines (Pru p 4) et aux GRP (Pru p 7).

Le sixième cas concerne une jeune femme de 20 ans, vivant dans le sud-est de la France, qui après avoir consommé une dizaine de mûres sauvages, rapporte une urticaire, un œdème de la bouche et des paupières, une gêne respiratoire puis un malaise intense. Dès les premiers signes, elle prévient les secours et prend des antihistaminiques et corticoïdes per os. Elle est transportée à l'hôpital après s'être injecté elle-même l'adrénaline. Elle a une rhinite allergique au pollen de cupressacées depuis l'âge de 10 ans pour laquelle elle a eu 3 ans d'immunothérapie par voie sublinguale. Cinq ans après la fin de son ITA, elle a différentes réactions allergiques alimentaires de stade I, II et III pour certains fruits des rosacées tel que la pomme, la pêche et les framboises, ainsi que pour les agrumes. L'analyse de son bilan biologique montre une sensibilisation vis-à-vis des LTP (Pru p 3) et des GRP (Pru p 7).

La jeune fille déjà déclarée pour son anaphylaxie aux fraises liée à Pru p 7 survenue un an avant (maintenant 16 ans), mange une pomme crue juste avant une séance de vélo à domicile. Surviennent alors une urticaire, un œdème du visage très important au niveau des paupières, un œdème laryngé, puis une rhinite, une dyspnée et une oppression thoracique. Sa mère lui injecte rapidement de l'adrénaline, et elle restera surveillée à domicile par son allergologue en téléconsultation dans cette période de confinement strict lié au Covid. Elle a une rhinite au pollen de cyprès depuis sa petite enfance et réagit aux pêches, abricots, prunes et fraises ainsi qu'à la tomate.

Le huitième cas survient une fois de plus dans le sud-est de la France et concerne un garçon de 14 ans qui consomme un brugnol et fait du sport. Il est transféré aux urgences mais malgré un érythème, une gêne respiratoire, une cyanose, des douleurs abdominales avec vomissements, il ne lui est pas administré

Tableau 2

Principaux renseignements cliniques et biologiques des 10 accidents allergiques liés à Pru p 7 déclarés au RAV de 2002 à juin 2021. Les dossiers 019-20(2212) et 021-20(2214) concernent la même patiente à 1 an d'intervalle.

Dossier	Sexe	Âge	Fruit ingéré	Ring et Messmer (grade)	Œdème palpébral	Co-facteur	Pollinose cupressacées	Adrénaline	Passage aux urgences	IgE extrait (kUA/L)	IgE Pru p 7 (kUA/L)	Autres panallergènes (kUA/L)
93-17 (1926)	F	10	Clémentine	II	0	Effort	Oui	Non	Non	Non fait	9,54	
101-17 (1934)	M	14	Pêche	III	1	non	Oui	Non	Non	Pêche : 1,53	3,56	
110-19 (2168)	F	15	Framboise	III	0	AINS	Oui	Non	Oui	Non fait	7,81	Pru p 1 = 4,66
018-20 (2211)	F	11	Pomme	III	1	non	Oui	Oui	Oui	Pomme : 0,64	47	
019-20 (2212)	F	15	Fraise	III	0	non	Oui	Oui	Oui	Fraise : 0,32	4,93	Pru p 4 = 1,74
020-20 (2213)	F	20	Mûre	III	1	non	Oui	Oui	Oui	Mûre : 0,15	12,52	Pru p 3 = 2,15
021-20 (2214)	F	16	Pomme	III	1	Effort	Oui	Oui	Non (visio)	Pomme : 1,10	Non refait	Pru p 4 non refait
070-20 (2263)	M	14	Brugnon	III	0	Effort	Oui	Non	Oui	Pêche < 0,10	1,98	
031-21 (2350)	F	13	Pêche	II	0	Effort	Oui	Non	Non	Pêche < 0,10	4,18	Pru p 3 = 0,3
038-21 (2357)	F	15	Pomme, abricot	III	1	Effort	Oui	Oui	Non	Pomme < 0,10	34,20	

d'adrénaline. Il a dans ses antécédents une rhinite au pollen de cyprès et rapporte une allergie alimentaire à la pêche. Le bilan biologique confirme une monosensibilisation vis-à-vis de Pru p 7.

Les 2 derniers cas sont déclarés en 2021 :

Tout d'abord une fille de 13 ans, du Sud-Est de la France, qui durant un effort physique, mange une pêche, et décrit l'apparition rapide d'un prurit diffus et d'une urticaire généralisée. Puis surviennent un angioœdème des lèvres, une rhinite, une gêne respiratoire avec une sensation d'angoisse. Elle prend uniquement des antihistaminiques per os. Elle est suivie pour une rhinite au pollen de cupressacées et ne rapporte pas d'allergie alimentaire antérieure aux fruits des rosacées. Le bilan biologique montre une sensibilisation aux LTP et à Pru p 7 ;

le dernier cas est celui d'une jeune fille de 15 ans du Sud-Est de la France chez qui surviennent un œdème laryngé, un important œdème des paupières, une angoisse et des douleurs abdominales après consommation d'un crumble aux pommes. Pensant calmer les douleurs abdominales elle mange un yaourt aux abricots et se rend à son domicile en courant. Elle téléphone à sa mère qui au son de sa voix lui indique de faire son injection d'adrénaline et la rejoint pour la surveiller mais n'appelle pas le 15. Elle est suivie pour une rhinite allergique au pollen de cyprès depuis l'âge de 5 ans et a déjà eu des réactions sévères à la pomme crue. Son bilan biologique retrouve une monosensibilisation vis-à-vis de Pru p 7.

3. Discussion

Les GRP appartiennent à une famille de protéines présentes dans les végétaux et ayant pour fonction la défense antimicrobienne. Ce sont des petites protéines présentes aussi bien dans la pulpe que dans la peau des fruits. Elles sont thermorésistantes et résistantes à la digestion acide [2–4]. Huit homologues de la peamacléine de la pêche (Pru p 7) sont décrites à ce jour [5,6]. Tout d'abord trois homologues présents dans le pollen de cupressacées : Jun a 7, Cry j 7 et Cup s 7, à l'origine de la sensibilisation primaire respiratoire du syndrome cyprès-pêche [7,8] ; dans les végétaux, des GRP ont été identifiées dans les fruits des rosacées comme la cerise (Pru av 7) et l'abricot japonais (Pru m 7), ainsi que dans la grenade (Pun g 7) et dans l'orange (Cit s 7) [9–11]. En mai 2021, une GRP dans le poivron est identifiée (Cap a 7) responsable de deux chocs anaphylactiques chez un patient japonais [6].

Depuis 2020, la recherche et le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de la peamacléine de la pêche, Pru p 7, est disponible en routine pour le diagnostic in vitro de la sensibilisation des patients. Cet outil biologique, permet au clinicien de compléter le panel de panallergènes utile pour l'exploration biologique des syndromes pollen-aliments.

Comme décrit dans la littérature, les dix accidents allergiques déclarés au RAV rapportent des signes cliniques relativement stéréotypés, parmi lesquels l'œdème particulièrement important des paupières du patient est évocateur [12,13]. Bien que les dix accidents soient des anaphylaxies sévères, dont huit de grade III, seulement la moitié d'entre eux ont eu recours à une injection d'adrénaline.

On retrouve aussi l'existence d'un cofacteur déclenchant la réaction pour six cas, dont la notion d'effort pour cinq d'entre eux.

Tous avaient pour antécédents une pollinose aux cupressacées à type de rhinite allergique apparue tôt dans l'enfance. Il est à noter que seulement 2 des 10 cas déclarés d'accidents allergiques alimentaires ont eu lieu pendant la période pollinique des cupressacées (source RNSA [14]). Il semble que la période de pollinisation ne soit pas un facteur aggravant de la survenue des accidents allergiques alimentaires.

L'allergie alimentaire secondaire de type pollen-aliment apparaît le plus souvent à partir de l'adolescence, il est à souligner que dans ces dix cas déclarés les neuf patients ont moins de 20 ans avec une médiane à 15 ans. Bien qu'il existe une sous-déclaration des cas et un biais de recrutement car toutes les déclarations ont été faites par des allergologues ayant une patientèle pédiatrique importante, l'apparition de cas précoces chez l'enfant doit alerter et motiver à les déclarer. Ceci afin d'assurer une meilleure vigilance et donc prévention par une conduite à tenir appropriée, notamment dans les structures accueillant les enfants, où les jeux et activités sportives seront le cofacteur essentiel à considérer.

Parmi les fruits incriminés, neuf appartiennent à la famille des rosacées et un seul aux agrumes.

Sur le plan biologique, la moitié des cas était monosensibilisée vis-à-vis de Pru p 7. Classiquement, le bilan biologique des patients explorés pour une allergie alimentaire liée à Pru p 7 retrouve des titres d'IgE spécifiques vis-à-vis des extraits de fruits incriminés très faibles voire indétectables et vis-à-vis des panallergènes usuels (Pru p 1, Pru p 3 et Pru p 4) négatifs. Il existe une discordance avec

les résultats de tests cutanés effectués avec l'aliment natif, qui sont en général fortement positifs. Cette particularité doit inciter le clinicien à demander d'emblée un dosage des IgE spécifiques vis-à-vis des quatre allergènes moléculaires de la pêche, Pru p 1, 3, 4 et 7.

4. Conclusion

Au travers de la description des dix cas d'allergie alimentaire sévère liée aux GRP, prouvés et déclarés au RAV, nous souhaitons souligner l'importance de cette nouvelle famille de panallergènes dans la responsabilité d'anaphylaxies sévères aux fruits, et plus particulièrement ceux de la famille des rosacées, mais aussi aux agrumes. Le dosage en routine des IgE spécifiques vis-à-vis de Pru p 7 n'est disponible que depuis 2020 et il existe donc une sous déclaration des cas.

La déclaration régulière des cas d'anaphylaxie aux GRP permettra une meilleure veille sanitaire et épidémiologique. Très présente dans le sud-est de la France, qu'en est-il de cette allergie dans les autres régions ? Compte tenu de la large distribution des pollens de cupressacées dans le monde entier, Pru p 7 et ses homologues pourraient être impliqués dans des allergies potentiellement sévères à de nombreux aliments d'origine végétale.

Initialement impliquée dans l'allergie alimentaire à la pêche, puis aux agrumes et aux pommes, la présence des GRP dans d'autres fruits ou légumes apparaît responsable de nouveaux cas.

Pour conclure, l'allergie aux fruits liée aux GRP est sévère, sans doute plus fréquente que ce qu'elle n'est diagnostiquée et ne se limite pas à la pêche. La notion de cofacteur effort est importante et doit conduire le clinicien à rechercher une sensibilisation vis-à-vis des GRP. Le dosage biologique des IgE Pru p 7 accessible en ville depuis 2020 devrait permettre de mieux identifier les cas pouvant concerner de nombreux aliments d'origine végétale.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le docteur Joana Vitte pour sa relecture, Selina Tscheiller pour le partage des données, les déclarants et validateurs de ces cas ainsi que les allergologues des ANAFORCAL Provence, PACA CEIACA, Languedoc-Roussillon (GAIC) et Midi-Pyrénées pour leur étroite collaboration clinico-biologique avec les docteurs Joana Vitte et Caroline Klingebiel.

Références

- [1] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–9.
- [2] Klingebiel C, et al. Peamacleine Pru p 7 : épidémiologie, implications cliniques et place dans le diagnostic moléculaire de l'allergie à la pêche en région méditerranéenne. *Rev Fr Allergol* 2018;58:16–22.
- [3] Tuppo L, Alessandri C, Pomponi D, Picone D, Tamburrini M, Ferrara R, et al. Peamaclein – A new peach allergenic protein: similarities, differences and misleading features compared to Pru p 3. *Clin Exp Allergy* 2013;43:128–40.
- [4] Tuppo L, Spadaccini R, Alessandri C, Wienk H, Boelens R, Giangrieco I, et al. Structure, stability, and IgE binding of the peach allergen peamaclein (Pru p 7). *Biopolymers (Peptide Science)* 2014;102:416–25.
- [5] <https://www.allergome.org> [consulté le 14/11/2021].
- [6] <https://www.allergen.org> [consulté le 14/11/2021].
- [7] Ehrenberg AE, Klingebiel C, Östling J, et al. Characterization of a 7 kDa pollen allergen belonging to the gibberellin-regulated protein family from three Cupressaceae species. *Clin Exp Allergy* 2020;50:964–72.
- [8] Tuppo L, Alessandri C, Giangrieco I, et al. Isolation of cypress gibberellin-regulated protein: analysis of its structural features and IgE binding competition with homologous allergens. *Mol Immunol* 2019;114:189–95.
- [9] Tuppo L, et al. Pomegranate cultivars: identification of the new IgE-binding protein pommaclein and analysis of anti-oxidant variability. *J Agric Food Chem* 2017;65(13):2702–11.
- [10] Inomata N, Miyagawa M, Aihara M. Identification of orange peamaclein as a new allergen in orange allergy. *Allergy* 2015;70(S102):107.
- [11] Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Gibberellin-regulated protein in Japanese apricot is an allergen cross-reactive to Pru p 7. *Immun Inflamm Dis* 2017;5:469–79.
- [12] Klingebiel C, Chantran Y, Arif-Lusson R, et al. Pru p 7 sensitization is a predominant cause of severe, cypress pollen-associated peach allergy. *Clin Exp Allergy* 2019;49:526–36.
- [13] Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Eyelid edema as a predictive factor for sensitization to Pru p 7 in peach allergy. *J Dermatology* 2016;43:900–5.
- [14] <https://www.pollens.fr>.