



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2010) xxx-xxx

Article original

Signification clinique des allergènes croissants de la noix de Cajou (*Anacardium occidentale*)

*Clinical relevance of IgE-binding cross-reactivity of allergens from cashew nut
(Anacardium occidentale)*

P. Rougé^{c,*}, F. Thibau^{a,b}, T. Bourrier^c, B. Saggio^d, R. Culerrier^{a,b},
F. Rancé^e, A. Barre^{a,b}

^a UMR-CNRS 5546, université Paul-Sabatier, 24, chemin de Borde-Rouge, 31326 Castanet-Tolosan, France

^b Faculté des sciences pharmaceutiques, 35, chemin des Maraîchers, 31962 Toulouse cedex, France

^c Pneumologie et allergologie pédiatrique, hôpital de l'Archet-II, CHU de Nice, 151,
route de Saint-Antoine-de-Ginestière, 06202 Nice, France

^d Laboratoire de biologie, hôpital Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France

^e Allergologie-pneumologie, hôpital des enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse, France

Reçu le 15 octobre 2010 ; accepté le 21 octobre 2010

Résumé

La consommation de noix de Cajou grillées ou de produits alimentaires en contenant sous forme d'allergènes cachés (plats cuisinés asiatiques, glaces, gâteaux) peut provoquer des réactions anaphylactiques sévères chez les individus sensibilisés. Comme l'allergie à l'arachide, l'allergie à la noix de Cajou est rapidement devenue un problème de santé publique en raison de la gravité des symptômes. Les allergènes majeurs de la noix de Cajou correspondent à des protéines de réserve qui se concentrent dans les corps protéiques de la graine, ce sont Ana o 1 (vicilline) et Ana o 2 (légumine) de la famille des cupines, et Ana o 3 (albumine 2S). Ces allergènes, qui résistent bien à la dénaturation thermique (rôtissage) et à l'hydrolyse par les protéases digestive (pepsine, trypsine), ont une allergénicité élevée. Les épitopes B liant les IgE ont été identifiés sur la surface moléculaire de ces allergènes. D'importantes réactions croisées sont observées avec les allergènes homologues Pis v 1, Pis v 2 et Pis v 3, de la pistache. Cette réactivité croisée dépend des homologies de séquence et de structure observées entre ces allergènes. Des réactions croisées moins fréquentes sont observées avec d'autres fruits à coque, l'amande et la noisette en particulier. En revanche, il n'existe pratiquement pas de réactivité croisée entre la noix de Cajou et l'arachide. À ce propos, il est à noter que la noix de Cajou et la pistache appartiennent à la même famille des Anacardiaceae et sont très proche phylogénétiquement.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Noix de Cajou ; Allergie ; Allergènes ; Épitopes B ; Réactivité croisée

Abstract

The consumption of cashew as roasted nuts or as a hidden allergen in various foodstuffs, e.g. Asian meals, ice creams or cakes, is responsible for severe anaphylactic reactions in previously sensitized individuals. Like peanut allergy, allergy to Cashew nut has now become a worrying problem of public health due to the extreme severity of its clinical manifestations. The major cashew allergens consist of seed storage proteins embedded in the seed protein bodies, namely Ana o 1 (vicilin) and Ana o 2 (legumin) of the cupin family, and Ana o 3 (2S albumin). All of these cashew allergens strongly resist to heat denaturation (roasting) and hydrolysis by digestive proteases (pepsin, trypsin), and thus display a high allergenic potency. The IgE-binding epitopes have been identified on the molecular surface of both allergens. A high degree of IgE-binding cross-reactivity occurs between the cashew allergens and the corresponding allergens Pis v 1, Pis v 2 and Pis v 3, of the closely-related pistachio. Obviously, this cross-reactivity depends on the highly conserved character of both the sequence and three-dimensional fold among these allergens. Less frequent cross-reactions also occur with other tree nuts, like almond and hazelnut. Conversely, almost no cross-reaction was

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rouge@scsv.ups-tlse.fr (P. Rougé).

reported to occur between cashew and peanut. In most cases, however, this cross-reactivity is apparently devoid of any clinical significance and would simply reflect some phylogenetical relatedness among tree nuts. In this respect, it is noteworthy that cashew and pistachio belong to the same family of *Anacardiaceae*.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Cashew; Allergy; Allergens; B-cell epitopes; Cross-reactivity

1. Introduction

À côté de l'allergie à l'arachide, l'allergie aux fruits à coque (amande, noisette, noix, noix d'Amazonie, noix de Cajou, noix de Macadamia, noix de Pécan, pistache, pignon) a pris, ces dernières années, une importance croissante dans le domaine de l'allergie alimentaire [1–4]. Les statistiques du CICBAA (<http://www.cicbaa.com>), qui recense depuis plusieurs années les cas d'anaphylaxie alimentaire sévère en France, indiquent parmi 924 cas répertoriés que l'ensemble fruits à coque représente 15,6 % des cas. Les plus fréquents sont les *Anacardiaceae* (cajou, pistache) (Tableau 1). Le développement croissant des produits apéritifs à base de noix de Cajou n'est sûrement pas étranger à l'accroissement spectaculaire de cette allergie. En outre, l'allergie à la noix de Cajou est, avec l'allergie à l'arachide et à la noisette, une allergie potentiellement dangereuse qu'il importe de diagnostiquer et de surveiller, chez les enfants comme chez les adultes [5–10]. Aux États-Unis, où la consommation de noix de Cajou grillées est beaucoup plus importante qu'en France, cette allergie est devenue une des allergies alimentaires les plus redoutables [4]. Les allergènes majeurs de la noix de Cajou ont été identifiés à des cupines, vicilline (Ana o 1) et légumine (Ana o 2), et à une albumine 2S (Ana o 3) [11]. Ces allergènes présentent une réactivité croisée avec d'autres allergènes de fruits à coque, pistache en particulier, mais pratiquement pas avec les allergènes majeurs de l'arachide, Ara h 1 (vicilline), Ara h 2 (albumine 2S) et Ara h 3 (légumine).

2. Les allergènes de la noix de Cajou

Les allergènes majeurs de la noix de Cajou identifiés dans l'équipe Nord-Américaine de K.H. Roux, correspondent à une vicilline (Ana o 1) [12], une légumine (Ana o 2) [13], et une albumine 2S (Ana o 3) [14]. Ce sont des protéines de réserve concentrées dans les corps protéiques de la graine. Ana o 1 (globuline 7S) est un homotrimère constitué de trois protomères/monomères à motifs cupine associés par leurs extrémités

pour constituer une structure triangulaire aplatie (Fig. 1). Chaque protomère possède un site de N-glycosylation Asn-Ile-Thr apparemment glycosylé par une chaîne glycanique riche en mannose. Ana o 2 (globuline 11S) possède une structure voisine (Fig. 1) mais, dans ce cas, deux homotrimères s'associent par des liaisons électrostatiques entre la face électropositive du premier et celle, électronégative, du second. Ana o 3 (albumine 2S) est une protéine moins volumineuse et plus compacte, constituée de deux chaînes peptidiques reliées par deux ponts disulfure. Les deux chaînes sont essentiellement constituées d'hélices α (Fig. 1). Les épitopes B liant les IgE de ces allergènes ont été identifiés à l'aide de la technologie SPOT. Ils sont au nombre de dix pour Ana o 1, 11 pour Ana o 2, et quatre (majeurs) pour Ana o 3, et couvrent une surface importante de tous ces allergènes (Fig. 1).

3. Réactivité croisée

La réactivité croisée entre allergènes d'origine différente dépend de l'existence d'épitopes de conformation identique ou voisine dans ces allergènes, reconnus par les mêmes IgE. En l'occurrence, les vicillines, légumine et albumines 2S de l'arachide et des fruits à coque possèdent une architecture globalement identique à celle décrite pour Ana o 1, Ana o 2 et Ana o 3 [15]. En revanche, les comparaisons de séquences montrent un degré de ressemblance très variable. À titre d'exemple, les vicillines de la noix de Cajou (Ana o 1) et de la pistache (Pis v 3) ont des séquences d'acides aminés quasiment identiques (la noix de Cajou, *Anacardium occidentale*, et la pistache, *Pistacia vera*, appartiennent à la même famille botanique des *Anacardiaceae*) tandis que celle de l'arachide (Ara h 1) s'en écarte nettement (Fig. 2). Ce degré d'homologie structurale et séquentielle va conditionner l'existence d'épitopes croisés. Ainsi, une réactivité croisée entre la noix de Cajou et la pistache est a priori prévisible en raison de l'identité de séquence : la région de Pis v 3 homologue de l'épitope #5 d'Ana o 1 (DEAEEDENPYVFED) possède une séquence quasi-identique DEEQEEDENPYVFED (les

Tableau 1

Prévalence de l'anaphylaxie aux fruits à coque et à la noix de Cajou, d'après les recensements effectués au CICBAA entre 2002 et 2008.

Année	Nombre total d'accidents recensés	Nombre d'accidents imputables aux fruits à coque	%	Nombre d'accidents imputables à la noix de Cajou	%
2002	107	16	15	5	31
2003	85	13	15,5	3	23
2004	102	18	17,5	6	33
2007	139	25	18	9	36
2008	114	17	15	5	29

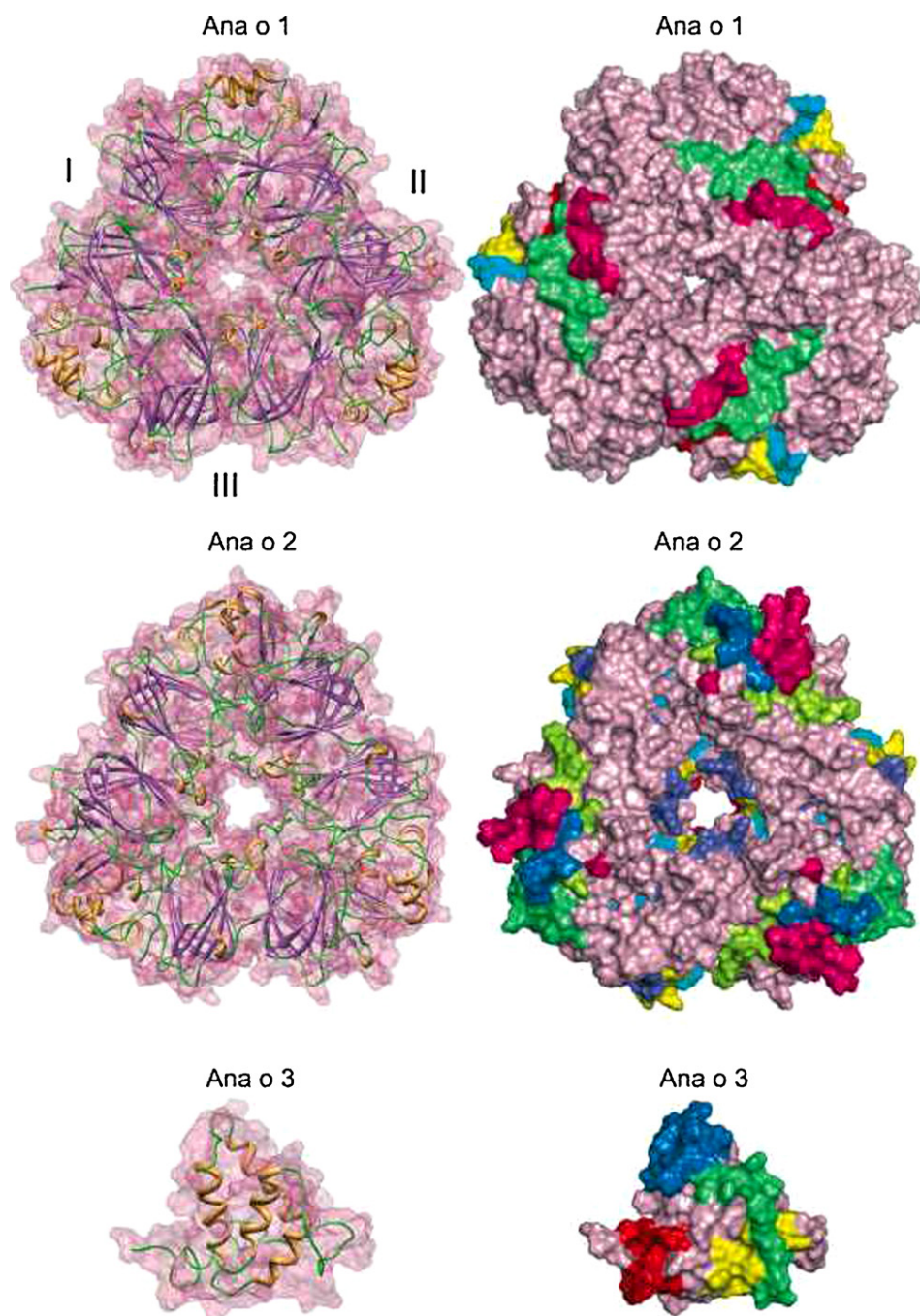


Fig. 1. Gauche : modèles tridimensionnels d'Ana o 1 et d'Ana o 1, constitués par l'association non covalente de trois monomères (I, II, III) comportant chacun deux motifs cupine, et d'Ana o 3, constitué de deux chaînes peptidiques reliées par des ponts disulfure. Droite : localisation des épitopes B liant les IgE (différemment colorés) sur une des deux faces d'Ana o 1, Ana o 2 et Ana o 3. Les couleurs identiques utilisées pour représenter les épitopes d'allergènes différent ne correspondent pas à des homologies de séquence ou de structure.

acides aminés identiques sont soulignés). À l'inverse, les faibles homologies de séquence observées entre Ana o 1 et Ara h 1 (la région HVREETSRNNPFYFPS d'Ara h 1 homologue de l'épitope #5 d'Ana o 1 n'offre que très peu d'homologie) rendent peu probable l'existence d'épitopes croissants, malgré des homologies structurales certaines mais uniquement globales. En d'autres termes, deux segments de séquence homologues (épitopes) auront des conformations locales d'autant plus voisines qu'ils partagent une homologie de

séquence importante et, inversement, leur conformation sera d'autant plus différente qu'ils partagent peu d'homologie de séquences.

En pratique, les réactions croisées entre la noix de Cajou et la pistache sont couramment observées [16,17]. Elles restent importantes entre la noix de Cajou et d'autres fruits à coque [18–21]. En revanche, la réactivité croisée entre la noix de Cajou et l'arachide est beaucoup plus rarement observée [18,20].

Ana o 1	-KIDPELKQCKHOCK-----VQROYDEOQKEQCVKECEKYKKE-----KKGREERHEEEEEEWGTCG--VDEPS
Pis v 3	-KIDPELKQCKHOCK-----VQROYDEOQKEQCAKQCEKYKKE-----KKGREOE-EEEEEWGSGRGRGDEF
Ara h 1	AKSSPYOKKTENPQACRCLQSCQOEPDLKQKACESRCKLEYDPRCVYDPRGHTGTTNQNSPPGERTRGRQPGDYDDDRQ
Ana o 1	THEPAEKELSLQCMROCEOEQGGQ--KOLCRFRCOERYKKERGOINYKREDEDED-EDAEEDENPYVFEDEFKTKVKTEQ
Pis v 3	THEPEKRLSQCMLQCEOEQGGQ--KOLCRFRCOERYKKERREHSYSRDEEEDEEGDEEEDENPYVFEDEFKTKVKTEQ
Ara h 1	RRTEGGRWGPAGPREREREEDWRQPRDWRPSPHQQPRKTRPEGREGEQEWGTPGSHVREETSNNPFYPSRRSTRYGNQ
Ana o 1	GKVVLLPKFTQSKLLHLEKYRLAVLVANPQAFVVPVSHMDADSIFFVSWGRGTITKILENKRESINVRQGDIVSISSTGTPFY
Pis v 3	GKVVLLPKFTQSKLLHLEKYRLAVLVANPQAFVVPVSHMDADSIFFVSWGRGTITKILENKRESINVRQGDIVSISSTGTPFY
Ara h 1	GRIRVLQREDFQSRQFQNLQNHRIQVIEAKPNTLVLPKHADADNLLVIQOQQAFTVANGNNRKSFNLDGHALRTPSGFTSY
Ana o 1	IANNDENEKLYLVQFLRPVNLPGHFEVFGPGGENPESFYRAFSEWILEAALKTSKDTLEKLFQK-----
Pis v 3	IANNDENEKLYLVQFLRPVNLPGHFEVFGPGGENPESFYRAFSEWILEAALKTSKDTLEKLFQK-----
Ara h 1	ILNRHDNQLRAAKISMPVNTPGQFEDFPASSRDQSSVYQGFSRNTLEAFAEAFNEIRRVLLLENAGGEQEERGQRRWSTR
Ana o 1	-----DQGTIMKASKEQIRAMSRREGGPKIWPFTES--TGSEKLFKKDPSQSNNYKGFLEAER-IDYPPLEKLMVSVYANI
Pis v 3	-----DECAIVKASKEQIRAMSRREGGPKIWPFTGKS--TGTEKLFKKDPSQSNNYKGFLEAER-IDYPPLEKLMVSVYANI
Ara h 1	SSSENNEGVIVKSKHEVEELTHAKSASKGSEEGDITNPINLREGEDLNNFCKLEFVKDPDKNQLQDLMLMMLTCEV
Ana o 1	TKGMSVPFYNSTRATKIAIVVSGEGCVETACPHLSS-----SKSS-----HPSYKKLRARIRKDVFIIPAGHPFATV
Pis v 3	TKGMSVPFYNSTRATKIAIVVSGEGRLTACPHLSS-----SKNSGQEKSGPSYKLLSSSIRTSVFVVPAGHPFATV
Ara h 1	KEGALMLPHFNSKAMVIVVVKCTGNLELVAVRKEQQQRGRREEEEDDEEEEGSNREVRRTARLKEGDFVIMPAHPVAIN
Ana o 1	ASGNENLEIVCFEVNAEGNIRYTLAGKK--NIIVMEKEAKELAFKMEGEEVDKVFQKQDEEFFQGPQWRKEKEGRADE----
Pis v 3	ASGNENLEIVCFEVNAEGNIRYTLAGKK--NIIVMEKEAKELAFKMEGEEVDKVFQKQDEEFFQGPQWRKEKEGRADE----
Ara h 1	ASS--ELHLLGFGINAENNRHIFLAGDKDNVIDQTEKQAKDLAPGSGEVELLIKQKESHSVSARPOSQSQSPSSPEKES
Ana o 1	-----
Pis v 3	-----
Ara h 1	EKEDQEEENQGGKGPLLSILKAFN

Fig. 2. Comparaison des séquences d'acides aminés d'Ana o 1, Pis v 3 et Ara h 1. Les acides aminés identiques sont en lettres blanches sur fond noir. Les tirets correspondent à des gaps introduits pour optimiser l'homologie des alignements.

4. Incidence clinique

L'existence de réactions croisées entre la noix de Cajou et la pistache rapportée par plusieurs auteurs [16,17] s'accompagne fréquemment d'une allergie croisée : les patients allergiques à la noix de Cajou sont très souvent allergiques à la pistache [22,23]. De la même façon, l'allergie à la pistache s'accompagne généralement d'une allergie à la noix de Cajou. Ces réactions et allergies croisées traduisent des proximités phylogénétiques. Ainsi, noix de Cajou et pistache qui croisent fréquemment, appartiennent à la même famille des Anacardiaceae. La prescription des régimes d'éviction des fruits à coque voisins de la noix de Cajou (amande, noisette, pistache), avec lesquels la réactivité croisée avec la noix de Cajou est la plus importante, est guidée par l'histoire clinique et le bilan allergologique.

Conflit d'intérêt

Les auteurs (P.R., A.B.) ont bénéficié d'une subvention de la Société française d'allergologie pour la réalisation de ce travail.

Références

[1] Ratner JH, Spencer SK, Grainge JM. Cashew nut dermatitis. An example of internal-external contact-type hypersensitivity. Arch Dermatol 1974;110: 921-3.

[2] Dutau G, Rittié JL, Rancé F, Juchet A, Brémont F. New food allergies. Presse Med 1999;28:1553-9.

[3] Rancé F, Bidat E, Bourrier T, Sabouraud D. Cashew allergy: observations of 42 children without associated peanut allergy. Allergy 2003;58:2011-4.

[4] Teuber SS, Beyer K. Peanut, tree nut and seed allergies. Curr Opin Clin Allergy Immunol 2004;4:201-3.

[5] Marks Jr JG, DeMelfi T, McCarthy MA, Witte EJ, Castagnoli N, Epstein WL, et al. Dermatitis from Cashew nut. J Am Acad Dermatol 1984;10:627-31.

[6] Diogenes MJ, de Morais SM, Carvalho FF. Contact dermatitis among Cashew nut workers. Contact Dermatitis 1996;35:114-5.

[7] Hourihane JO, Harris H, Langton-Hewer S, Kilburn SA, Warner JO. Clinical features of cashew allergy. Allergy 2001;56:252-3.

[8] Davoren M, Peak J. Cashew nut allergy is associated with a high risk of anaphylaxis. Arch Dis Child 2005;90:1084-5.

[9] Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. Allergy 2007;62:913-6.

[10] Le TM, Lindner TM, Pasmans SG, Guikers CL, van Hoffen E, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Reported food allergy to peanut, tree nuts and fruit: comparison of clinical manifestations, prescription of medication and impact on daily life. Allergy 2008;63:910-6.

[11] Roux KH, Teuber SS, Sathe SK. Tree nut allergens. Int Arch Allergy Immunol 2003;131:234-44.

[12] Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Tawde P, Sathe SK, Roux KH. Ana o 1, a cashew (*Anacardium occidentale* L.) allergen of the vicilin seed storage protein family. J Allergy Clin Immunol 2002;110:160-6.

[13] Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Sathe SK, Roux KH. Ana o 2, a major cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut allergen of the legumin family. Int Arch Allergy Immunol 2003;132:27-39.

[14] Robotham JM, Wang F, Seamon V, Teuber SS, Sathe SK, Sampson HA, et al. Ana o 3, an important cashew nut (*Anacardium occidentale* L.) allergen of the 2S albumin family. J Allergy Clin Immunol 2005;115: 1284-90.

[15] Barre A, Sordet C, Culerrier R, Rancé F, Didier A, Rougé P. Vicilin allergens of peanut and tree nuts (walnut, hazelnut and cashew nut) share structurally related IgE-binding epitopes. Mol Immunol 2008;45: 1231-40.

[16] Fernández C, Fiandor A, Martínez-Garate A, Martínez-Quesada J. Allergy to pistachio: cross-reactivity between pistachio nut and other *Anacardiaceae*. Clin Exp Allergy 1995;25:1254-9.

[17] Willison LN, Tawde P, Robotham JM, Penney RM, Teuber SS, Sathe SK, et al. Pistachio vicilin, Pis v 3, is immunoglobulin E-reactive and cross-reacts with the homologous cashew allergen, Ana o 1. Clin Exp Allergy 2008;38:1229-38.

- [18] de Leon MP, Glaspole IN, Drew AC, Rolland JM, O'Hehir RE, Suphioglu C. Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanut and tree nuts. *Clin Exp Allergy* 2003;33:123–1280.
- [19] Goetz DW, Whisman BA, Goetz AD. Cross-reactivity among edible nuts: double immunodiffusion, crossed immunoelectrophoresis, and human specific IgE serologic surveys. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:45–52.
- [20] Kulis M, Pons L, Burks AW. In vivo and T-cell cross-reactivity between, walnut, cashew and peanut. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:109–11.
- [21] Kakemizu N, Yamakawa Y, Aihara M, Ikezawa Z. A case of Cashew nut allergy followed by almond allergy. *Aerugi* 2003;52:1022–6.
- [22] van Ree R. Clinical importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr Opin Clin Allergy Immunol* 2004;4:235–40.
- [23] Hasegawa M, Inomata N, Yamazaki H, Morita A, Kirino M, Ikezawa Z. Clinical features of four cases of Cashew nut allergy and cross-reactivity between Cashew nut and pistachio. *Allergol Int* 2009;58: 209–15.