



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2007) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Les recombinants des panallergènes polliniques : application à l'interprétation des polysensibilisations

Recombinant pollen panallergens: Usefulness for interpretation of multiple sensitization

J.F. Fontaine

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

Résumé

La mise en évidence d'une polysensibilisation pollinique chez un patient présentant une pathologie respiratoire saisonnière est une situation fréquemment rencontrée en pratique courante. Elle conduit régulièrement l'allergologue à s'interroger quant à la pertinence des résultats de ses tests cutanés et biologiques qui, le plus souvent, ne lui permettent pas de différencier une sensibilisation croisée d'une co-sensibilisation. La recherche d'IgE sériques spécifiques vis-à-vis des recombinants de panallergènes appartenant à la famille des profilines ou des polcalcines, à laquelle le praticien peut maintenant avoir recours, permet une meilleure compréhension de ces situations.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Multiple pollen sensitization is frequently encountered in patients who present with seasonal allergic respiratory symptoms. This regularly leads the allergist to question the significance of skin and laboratory test results because such results make it difficult to differentiate between cross-reactions and co-sensitization. Assays for specific IgE with recombinant panallergens, such as those in the profilin or polcalcin families, the results of which are now available in clinical practice, may lead to a better interpretation of such cases.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pollens ; Allergènes recombinants ; Panallergènes ; Profiline ; Polcalcine ; Polysensibilisation ; Sensibilisation croisée ; rBet v 2 ; rBet v 4 ; rPhl p 7

Keywords : Pollen allergy; Diagnosis; Panallergens; Recombinant allergens; Profilin; Polcalcin

1. Introduction

La mise en évidence d'une polysensibilisation pollinique chez un patient souffrant d'une pathologie respiratoire allergique est une situation à laquelle le praticien allergologue est fréquemment confronté puisqu'elle peut se rencontrer chez plus de 10 % des individus concernés [1]. Se pose alors inmanquablement la question de la pertinence des tests cutanés et biologiques sur lesquels repose le diagnostic, en particulier lorsque le sujet n'est pas exposé aux sources allergéniques vis-à-vis desquelles il a développé des IgE spécifiques. Ainsi la sensibilisation au pollen de bouleau de certains patients d'Afrique Centrale, qui ne peut s'expliquer par la présence d'arbres de la famille des Fagales

dans leur environnement, implique très certainement une réaction croisée avec les pollens de graminées [2].

2. Panallergènes polliniques et polysensibilisations

En fait, la découverte d'une polysensibilisation peut correspondre à différentes situations diagnostiques : parfois dépourvue de toute expression clinique, ou s'exprimant à l'inverse par une polyallergie authentique, elle peut également relever d'une allergie à un seul pollen avec sensibilisation croisée asymptomatique à d'autres végétaux.

Chez un malade présentant une pollinose exclusivement estivale, les tests cutanés peuvent, par exemple, non seulement révéler une sensibilisation attendue aux pollens de graminées mais aussi s'avérer positifs aux pollens de bétulacées sans qu'aucune manifestation clinique ne soit observée lors de la

Adresse e-mail : fontaine.jf@wanadoo.fr.

pollinisation des arbres. Dans ce cas la discordance entre les résultats des tests et les données anamnestiques repose souvent 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, qui est responsable pour l'essentiel des manifestations cliniques de pollinose au bouleau [3,4,5].

Les profilines, protéines du cytosquelette des cellules eucaryotes présentes dans de nombreux pollens, sont d'ailleurs les premières molécules à avoir été qualifiées de « panallergènes » [6]. Même si cette caractéristique est moins affirmée pour certaines d'entre elles [7] leurs ressemblances structurelles sont en effet responsables de multiples réactions croisées entre pollens de végétaux appartenant à des familles botaniques éloignées du point de vue taxonomique, et de sensibilisations croisées entre pollens et aliments [4,8,9]. Bien que l'existence d'IgE spécifiques des profilines semble dépourvue d'expression clinique dans un nombre non négligeable de cas et conduise alors à la mise en évidence de sensibilisations asymptomatiques [10], elle peut plus rarement rendre compte d'authentiques allergies croisées, par exemple entre le pollen d'armoise, le céleri et des épices [8,10].

D'autres familles moléculaires d'allergènes (Tableau 1) ont par la suite obtenu le même qualificatif de « panallergènes » après que l'on a démontré leur capacité à rendre compte de sensibilisations multiples par le biais de réactions croisées.

C'est le cas des protéines allergéniques liant le calcium caractéristiques des pollens, dénommées polcalcines, et dont font partie Bet v 4, Aln g 4, Ole e 3, Cyn d 7, Phl p 7, Bra r 1, Bet v 3, Ole e 8 et Jun o 4 [11–15]. Leur implication dans la survenue de sensibilisations croisées entre pollens a été démontrée [8], en particulier pour Phl p 7 [14,16], et ces allergènes peuvent être considérés comme des marqueurs de polysensibilisations polliniques [1,17]. Ainsi Bet v 4, reconnu par les IgE spécifiques de 10 à 20 % des patients sensibilisés au pollen de bouleau, présente-t-il une importante homologie de séquence en acides aminés avec les protéines semblables de la phléole, du chiendent, du colza, de l'olivier et de l'aune, et peut être considéré comme responsable de sensibilisations polliniques multiples [15,18].

La mise en évidence, chez des patients présentant une polysensibilisation pollinique, d'IgE spécifiques de la profiline Bet v 2 dans 55 % des cas [1] ou spécifiques d'une protéine de liaison du calcium pour 22 % d'entre eux [14] suggère l'importance de ces deux familles moléculaires dans ce type de situation clinique.

Les protéines de transfert lipidique (LTP), dont on a démontré qu'elles étaient à l'origine de réactions croisées entre pollens et aliments, sont également considérées comme des panallergènes [19]. Présentes dans de nombreux tissus de divers végétaux, elles rendent compte de réactions croisées d'importance variable, notamment entre fruits et légumes, et sont en particulier responsables d'allergies aux fruits de la famille des rosacées sans hypersensibilité concomitante aux pollens d'arbres mais leur éventuelle implication dans des réactions croisées entre pollens d'espèces éloignées sur le plan botanique est moins évidente [8,11,20].

D'autres allergènes responsables de sensibilisations croisées multiples entre végétaux non apparentés seront peut-être décrits à l'avenir. Les 1,3- β -glucanases présentes dans de nombreuses plantes, et dont font partie l'allergène majeur Ole e 9 de l'olivier et l'allergène Hev b 2 du latex, sont par exemple à l'origine de réactions biologiques croisées [21] mais sans implication clinique démontrée.

Enfin, en marge des protéines allergéniques proprement dites, les déterminants carbohydrates (CCD) présents sur les glycoprotéines de divers végétaux peuvent aussi être responsables de sensibilisations croisées multiples entre molécules de séquences primaires très différentes. Leur expression clinique est toutefois très limitée et ce type de polysensibilisation, le plus souvent asymptomatique, peut être suspecté en présence d'IgE anti-CCD dirigées contre la broméline de l'ananas [22].

3. Intérêt pratique des recombinants des panallergènes polliniques pour l'interprétation des polysensibilisations

La mise en évidence d'une sensibilisation à un ou plusieurs panallergènes polliniques peut s'avérer fort utile au praticien pour l'interprétation des tests cutanés et biologiques car, si ces molécules sont présentes dans les extraits allergéniques totaux employés et peuvent être à l'origine de résultats positifs multiples, leur importance clinique n'est pas clairement établie [4].

Cette recherche ne pouvait jusqu'à présent être effectuée en routine mais le développement des techniques de production des allergènes recombinants au cours des dernières années, qui a permis de mieux comprendre le mécanisme des réactions croisées observées entre pneumallergènes [23], donne désormais accès à de nouveaux outils biologiques utilisables en pratique courante. Ainsi peut-on avoir recours aux CAP-RAST Pharmacia[®] pour le dosage d'IgE sériques spécifiques dirigées contre des allergènes recombinants appartenant à la famille des profilines (rBet v 2, rPhl p 12) ou des polcalcines (rBet v 4, rPhl p 7).

Leur utilisation combinée à celle des RAST aux recombinants des allergènes majeurs des pollens, comme rBet v 1 pour le bouleau [5], ou rPhl p 1 et rPhl p 5 pour les graminées [17], permet d'appréhender plus précisément certaines situations cliniques difficiles [24].

Ainsi la mise en évidence d'IgE sériques spécifiques de rBet v 2 et/ou rPhl p 12 sans sensibilisation à rBet v 1 peut-elle démontrer qu'un test cutané positif au pollen de bouleau chez un sujet allergique aux pollens de graminées relève d'une réaction croisée asymptomatique impliquant les profilines [25]. De fait une monosensibilisation à Bet v 2 ne témoigne pratiquement jamais d'une authentique allergie au pollen de bouleau mais implique un autre pollen [3,5].

De même, une hypersensibilité aux pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées correspondant principalement à une sensibilisation aux polcalcines sera parfois révélée par la présence d'IgE sériques spécifiques de rPhl p 7 [14]. Les allergènes de ce type, dont on sait qu'ils sont principalement exprimés dans les pollens matures, présentent en effet une réactivité croisée importante [15].

Tableau 1

Bases moléculaires des sensibilisations croisées entre pollens, et entre pollens et aliments

	PR 10	PFL	EFP	LTP	IFR
<i>Fagales</i>					
Bétulacées					
Bouleau	Bet v 1	Bet v 2	Bet v 4		Bet v 6
Aulne	Aln g 1	Aln g pfl	Aln g 4		
Corylacées					
Charme	Car b 1	Car b 2			
Noisetier	Cor a 1	Pfl			
Fagacées					
Chêne	Que a 1	Que a pfl			
Châtaignier	Cas s 1	Cas s pfl			
<i>Graminées</i>					
Phléole		Phl p 12	Phl p 7		Phl p 1 Phl p 5
Chiendent		Cyn d 12	Cyn d 7		
<i>Herbacées</i>					
Ambroisie		Amb a 8		Amb a 6	
Armoise		Art v 4		Art v 3	
<i>Oléacées</i>					
Olivier		Ole e 2	Ole e 3 Ole e 8	Ole e 7	Ole e 1
Frêne		Pfl	Fra e 3		Fra e 1
Lilas			Syr v 3		Syr v 1
Troène					Lig v 1
<i>Rosacées</i>					
Pomme	Mal d 1	Mal d 4		Mal d 3	
Pêche		Pru p 4		Pru p 3	
Cerise	Pru av 1	Pru av 4		Pru av 3	
Poire	Pyr c 1	Pyr c 4			Pyr c 5
Abricot	Pru ar 1				
<i>Bétulacées</i>					
Noisette	Cor a 1	Pfl		Cor a 8	
<i>Ombellifères</i>					
Carotte	Dau c 1				
Céleri	Api g 1	Api g 4			
Persil	PcPR1				
<i>Solanacées</i>					
Tomate		Lyc e 1			
Pomme de terre	pSTH2	Pfl			
<i>Légumineuses</i>					
Soja	Gly m 4	Gly m 3			
Cacahuète	Ara h 8	Ara h 5			
<i>Autres</i>					
Ananas		Ana c 1			
Piment		Cap a 2			

PR 10 = protéine de type PR 10 ; PFL = profiline; EFP = protéine de liaison du calcium de type « *EF-hand* » (polcalcine) ; LTP = lipotransférase ; IFR = isoflavone-réductase. Les protéines pour lesquelles une recherche d'IgE sériques spécifiques vis-à-vis de l'allergène recombinant ou naturel purifié est disponible en pratique courante sont indiquées en gras.

A l'inverse l'allergologue pourra trouver dans l'absence d'IgE spécifiques pour les principaux panallergènes, la confirmation qu'une poly-sensibilisation pollinique est bien liée, pour l'essentiel, à une hypersensibilité primaire aux allergènes majeurs des différentes familles botaniques incriminées comme celle de Bet v 1 pour les pollens de Fagales, d'Ole e 1 pour les pollens d'Oléacées ou de Phl p 1 et Phl p 5 pour les pollens de graminées [16,17].

Enfin, l'expression clinique des sensibilisations alimentaires croisées observées chez les patients allergiques aux pollens est

susceptible de différer en fonction des molécules en cause [1,5]. A titre d'exemple, la présence d'IgE spécifiques de Bet v 2, fréquemment responsable de sensibilisations biologiques pauci-symptomatiques à divers aliments chez les sujets souffrant de pollinose, s'exprime plus rarement par une authentique allergie et/ou des tests cutanés positifs aux trophallergènes qu'une sensibilisation à Bet v 1 [10].

Cette distinction entre les situations de multi-sensibilisation selon qu'elles impliquent ou non un ou plusieurs panallergènes polliniques permet donc d'en mieux comprendre les méca-

nismes, mais en facilite aussi la prise en charge quand leur apparente étendue se voit finalement limitée à un nombre restreint de familles moléculaires [25]. Importante du point de vue diagnostique, elle peut aussi avoir des implications thérapeutiques, en particulier dans le choix d'une éventuelle immunothérapie spécifique [17,25].

4. Conclusion

S'il a jusqu'ici abordé les situations de polysensibilisation à l'aide de son seul sens clinique le praticien allergologue dispose maintenant, avec la recherche d'IgE sériques spécifiques d'allergènes recombinants, d'un nouvel outil diagnostique très intéressant en pratique courante. La mise en évidence d'une sensibilisation aux panallergènes polliniques s'avère, en l'espèce, très utile pour l'interprétation de certaines sensibilisations multiples impliquant des pollens et/ou des végétaux comestibles non apparentés sur le plan botanique.

Références

- [1] Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:57–65.
- [2] Westritschnig K, Sibanda E, Thomas W, Auer H, Aspöck H, Pittner G, et al. Analysis of the sensitization profile towards allergens in central Africa. *Clin Exp Allergy* 2003;33:22–7.
- [3] Pauli G, Oster JP, Deviller P, Heiss S, Bessot JC, Susani M, et al. Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1100–9.
- [4] Mothes N, Horak F, Valenta R. Transition from a botanical to a molecular classification in tree pollen allergy: implications for diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:357–73.
- [5] Metz-Favre C, Birba E, Metivier AC, de Blay F, Pauli G. Intérêt du dosage des IgE vis-à-vis de l'allergène recombinant rBet v 1 dans la prise en charge de la pollinose printanière. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:584–9.
- [6] Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992;175:377–85.
- [7] Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. *Parietaria* profilin shows only limited cross-reactivity with birch and grass profilins. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;133:121–4.
- [8] Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004;59:243–67.
- [9] Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhammer J, Ferreira F, et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy* 2006;36:920–9.
- [10] Wensing M, Akkerdaas JH, Van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CA, Aalberse RC, et al. IgE to Bet v 1 and profilin: Cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:435–42.
- [11] Allergome data base. Available from: URL: <http://www.allergome.org>
- [12] Ledesma A, Villalba M, Rodriguez R. Molecular cloning and expression of active Ole e 3, a major allergen from olive-tree pollen and member of a novel family of calcium-binding proteins (polcalcins) involved in allergy. *Eur J Biochem* 1998;258:454–9.
- [13] Ledesma A, Barderas R, Wertritschnig K, Quiralte J, Pascual CY, Valenta R, et al. A comparative analysis of the cross-reactivity in the polcalcin family including Syr v 3, a new member from liliac pollen. *Allergy* 2006;61:477–84.
- [14] Tinghino R, Twardosz A, Barletta B, Puggioni EM, Iacovacci P, Butteroni C, et al. Molecular, structural, and immunologic relationships between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:314–20.
- [15] Valenta R, Hayek B, Seiberler S, Bugajska-Schretter A, Niederberger V, Twardosz A, et al. Calcium-binding allergens: from plants to man. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:160–6.
- [16] Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999;29:896–904.
- [17] Kazemi-Shirazi L, Niederberger V, Linhart B, Lidholm J, Kraft D, Valenta R. Recombinant marker allergens: diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:258–9.
- [18] Engel E, Richter K, Obermeyer G, Briza P, Kungl AJ, Simon B, et al. Immunological and biological properties of Bet v 4, a novel birch pollen allergen with two EF-hand calcium-binding domains. *J Biol Chem* 1997;272:286–307.
- [19] Diaz-Perales A, Lombardero M, Sanchez-Monge R, Garcia-Selles FJ, Pernas M, Fernandez-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;30:1403–10.
- [20] Salcedo G, Ranchez-Monge R, Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Barber D. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1336–41.
- [21] Palomares O, Villalba M, Quiralte J, Polo F, Rodriguez R. 1,3- β -glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2005;35:345–51.
- [22] Ebo EG, Hagendorens CH, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:137–44.
- [23] Pauli G. Evolution in the understanding of cross-reactivities of respiratory allergens: the role of recombinant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:183–95.
- [24] Metz-Favre C, Rame JM, de Blay F, Pauli G. Intérêt des allergènes recombinants pour la prise en charge des patients allergiques : cas cliniques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:170–3.
- [25] Mothes N, Valenta R, Spitzauer S. Allergy testing: the role of recombinant allergens. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:125–32.