

ALLERGIES ASSOCIATING POLLENS AND FOODS

LES ALLERGIES ASSOCIANT POLLENS ET ALIMENTS

H. Malandain (1)

Summary

Recent progress in understanding structural relationships between allergens has allowed their classification into molecular families. Proteins belonging to a molecular family often show some degree of IgE cross-reactivity. These cross-reactions can lead to a clinical association like birch-apple syndrome whose basis is a sensitization to a PR-10 protein (birch pollen Bet v 1) and then oral symptoms in contact to apple Mal d 1, another PR-10 family member. Food allergens implicated into pollen-food allergy syndromes differ from those linked to crustacea or milk cross-allergies : they seem unable to sensitize the patient through oral route. As a result, they most often induce weaker clinical reactions than complete allergens like those present in shrimp or cow milk. Numerous molecular families have been isolated from pollens. PR-10 and profilins have a well established role in inducing clinical reactions to food like fruits and vegetables. Some molecular families need more studies to delineate their true impact on pollen-driven food reactions : polygalacturonases, pectate lyases, isoflavone reductases, thaumatin-like, cyclophilins... Others are found in pollen but not in eaten products : 2-EF-hand calcium binding proteins, beta expansins,... Lipid transfer proteins (LTP) are widespread plant food allergens (eg. in peach) : these proteins seem able to directly sensitize the patient through oral route. But recent data have suggested a possible additional effect of some LTP present in pollens (mugwort, olive, pellitory).

Résumé

Les progrès récents dans la compréhension des communautés structurales entre allergènes ont permis leur classification en familles moléculaires. Les protéines appartenant à une même famille moléculaire montrent souvent une réactivité croisée entre elles. Ces réactions croisées peuvent s'exprimer cliniquement en une association d'allergies comme le syndrome bouleau-pomme. Dans ce tableau, une sensibilisation vis-à-vis d'une protéine PR-10 (Bet v 1 du pollen de bouleau) est suivie de réactions orales lors de l'ingestion de pommes, la protéine Mal d 1 de la pomme étant aussi une PR-10. Les allergènes alimentaires impliqués dans ces syndromes pollens-aliments diffèrent de ceux donnant une allergie "croisée" directe (ex. : crustacés ou laits) : ils sont apparemment incapables de sensibiliser le patient par voie alimentaire. De ce fait, ils provoquent habituellement des réactions cliniques moins sévères que des allergènes "complets" comme ceux présents dans les crevettes ou le lait de vache. De très nombreuses familles moléculaires ont été caractérisées dans les pollens. Les protéines PR-10 et les profilines ont un rôle bien établi dans les réactions allergiques lors de l'ingestion de fruits ou légumes. Le réel impact clinique d'autres familles d'allergènes polliniques nécessiterait des études complémentaires : les polygalacturonases, les pectate lyases, les isoflavone réductases, les thaumatine-like, les cyclophilines... Certaines familles sont trouvées dans les pollens, mais pas dans les portions éditables des plantes : protéines 2-EF-hand liant le calcium, bêta-expansines,... Les protéines de transfert lipidique (LTP) sont très répandues dans le monde végétal : ces allergènes semblent capables de sensibiliser directement le patient par voie orale (ex. : pêche). Mais des observations récentes pourraient suggérer un rôle additionnel pour les LTP contenues dans certains pollens (armoise, olivier, pariétaires).

INTÉRÊT DES FAMILLES MOLÉCULAIRES

Connaître ces familles moléculaires peut s'avérer utile en pratique quotidienne : par exemple, en partant de tableaux listant ces familles et les produits qui en contiennent, on peut :

(1) Laboratoire de Biochimie - C.H. Chubert - 20, boulevard Guillaudot 56017 Vannes.

- comprendre les résultats de tests *in vitro* exagérément positifs par rapport à la clinique (réactions croisées) ;
- compléter l'interrogatoire et les tests cutanés ;
- donner, quand cela est utile, une explication logique au patient et le faire adhérer plus efficacement à la prise en charge décidée (ex. : mesures de prévention).

L'apport des familles moléculaires d'allergènes ne se limite pas aux allergies associées à une pollinose : les

chitinases sont en grande partie à l'origine du syndrome latex-fruits (4) ; diverses protéines de stockage dans les graines permettent de comprendre la dangerosité de ces produits du fait de leur structure biochimique (ex. : résistance à la digestion) (5) ; le raisonnement est valable aussi dans le monde animal où les tropomyosines rendent possibles des réactions à divers invertébrés (acariens, crustacés, mollusques,...) (6) ; enfin, certaines familles moléculaires, bien que présentes à la fois dans les pollens et les aliments végétaux, semblent être immunogènes par voie digestive avant tout et se distinguent par une fréquence accrue de réactions systémiques : c'est le cas des LTP (7).

LES ALLERGIES ASSOCIANT POLLENS ET ALIMENTS

L'association pollens-aliments est instructive à plus d'un titre :

- il est probable que les aliments ne favorisent pas la pollinose, autrement dit que la pomme ne rende pas allergique au pollen de bouleau. Dans la plupart des cas c'est au contraire le pollen qui ouvre la route à la réactivité alimentaire (8). Cette faible immunogénicité par ingestion a fait dénommer "incomplets" ces allergènes alimentaires. Ils ne sont que réactogènes par voie digestive, c'est-à-dire capables d'utiliser les IgE croissantes synthétisées, préalablement, au contact du pollen contenant des allergènes homologues. Les Anglo-Saxons ont appelé "pollen-food allergy syndromes" ces situations cliniques se limitant souvent à un syndrome oral (9). Par opposition, les crustacés, l'œuf et de nombreuses graines (arachide, sésame, blé,...) contiennent des allergènes alimentaires "complets", capables d'initier eux-mêmes sensibilisation et réaction clinique.

Aussi, la non-réciprocité des tableaux cliniques associant pollens et aliments incite à qualifier ces situations d'allergies "associées" plutôt que d'allergies "croisées" (10) ;

- cette succession d'événements immunologiques et l'âge d'apparition des pollinoses rendent compte d'une apparition plus tardive des allergies aux aliments végétaux que sont les fruits et les légumes. Les allergènes complets, eux, sont susceptibles de s'exprimer dès la petite enfance ;
- l'influence de l'environnement du patient est démonstrative : l'allergie à la pomme a une origine moléculaire différente si le patient vit dans une région pollinisée par le bouleau ou non. Mais les habitudes alimentaires locales jouent un rôle aussi : melon en Espagne (11), céleri en Suisse (12),...

Enfin il faut remarquer :

- que sensibilisation ne veut pas dire allergie ;
- que les polysensibilisations polliniques sont souvent

associées à des réactions alimentaires multiples sans qu'il soit toujours aisé de différencier ce qui est la conséquence de la pollinose et ce qui appartient à une forte prédisposition atopique ;

- que les allergènes végétaux sont particulièrement sujets à des réactions croisées ayant pour origine des CCD (chaînes glucidiques portées par les glycoprotéines) : il faut donc interpréter avec circonspection les positivités multiples *in vitro*, y compris celles débordant le domaine alimentaire (latex, hyménoptères) (13). Bien que de nombreux pollens contiennent des allergènes porteurs de CCD, les graminées sont probablement la cause principale de ces réactions parasites (ou considérées comme telles, car les preuves d'un rôle des CCD dans la dégranulation sont pour le moment insuffisantes).

FAMILLES MOLÉCULAIRES POLLINIQUES ET RÉACTIONS ALIMENTAIRES

Selon la famille moléculaire concernée, les conséquences cliniques de la pollinose sont très variables :

- tout d'abord, certains allergènes semblent exprimés dans les pollens mais pas dans les parties consommées des plantes : c'est le cas pour les bêta-expansines (groupe 1 des graminées) (14), pour les Ole e 1-like (olivier, autres oléacées, plantain, platane, etc.) (15), pour les protéines 2EF-hand liant le calcium (retrouvées dans la plupart des pollens) (16) et pour les protéines formant les groupes 2/3 et 5 des graminées (17). Pas d'association pollens-aliments avec ces familles d'allergènes ;

- la situation est tout autre pour les protéines PR-10 dont le prototype est l'allergène Bet v 1 du pollen de bouleau (18). Les PR-10 sont essentiellement trouvées dans les pollens de fagales. Elles donnent naissance à des associations très fréquentes et bien connues : fruits des rosacées, noisette, ombellifères, etc. La fragilité de ces allergènes rend compte des réactions souvent limitées à la sphère orale (19) ; mais des réactions sévères sont parfois décrites (20) ;

- si cette faible immunogénicité alimentaire est admise pour les PR-10, elle fait l'objet de débats concernant les profilines (21). Ces protéines se distinguent par leur présence dans les pollens aussi bien que dans les fruits, les graines, les tubercules, les tiges, etc., et parce qu'elles ont été mises en évidence dans toutes les familles botaniques (panallergènes). On attribue souvent un rôle secondaire, ou complémentaire, aux profilines dans les réactions cliniques alimentaires, mais certains pensent qu'elles peuvent susciter des tableaux importants comme le syndrome armoise-épices. Quoi qu'il en soit, le caractère ubiquitaire des profilines

explique la grande fréquence des réactions croisées où ces protéines sont impliquées (ex. : *in vitro*) (22) ;
 ➤ les LTP ont une importance clinique beaucoup plus nette (7). Après la caractérisation d'une LTP dans la pêche il y a 3-4 ans (23), ce n'est pas moins de 32 pollens ou aliments végétaux qui ont depuis été montrés contenant des LTP allergisantes (ou cross-réactives). C'est dire les progrès réalisés ces dernières années en matière d'isolement et de classification des protéines ; mais cela pose, aussi, la question de la validité des mesures "préventives" préconisées en matière d'OGM (ex. : recommandations FAO) (24) : en effet, vérifier l'absence d'homologie du transgène avec un quelconque allergène nécessiterait que tous les allergènes soient déjà répertoriés et séquencés. La caractérisation, chaque année, d'un nombre sans cesse croissant de nouveaux allergènes montre que cela n'est pas le cas.

Quoi qu'il en soit, la sensibilisation à des LTP polliniques (armoise, olivier, pariétaires) peut-elle entraîner des réactions alimentaires ? Il semble que non, mais la question n'est pas tranchée pour le moment (25, 26). Les LTP doivent cependant être connues, car elles représentent la cause principale des réactions graves aux fruits et peut-être aux légumes. Elles résistent bien à la cuisson (27) et se distinguent, en cela, des chitinases (syndrome latex-aliments) (28). La pêche est le fruit communément admis comme le plus apte à initier la sensibilisation aux LTP. Mais ce n'est peut-être que le reflet d'une consommation importante de ce fruit en milieu méditerranéen. La peau de la pêche, comme celle de la pomme, contient plus de LTP que la pulpe (29) ;
 ➤ des isoflavone réductases ont été récemment isolées dans le pollen de bouleau, d'armoise et de cèdre du Japon (30). Ces protéines de défense végétale se trouvent aussi dans divers aliments (poire, carotte, litchi, etc.) et semblent être douées de réactivité croisée (31). La prévalence d'une sensibilisation pollinique aux isoflavone réductases est probablement faible et la réalité de réactions alimentaires associées n'est pour le moment qu'incomplètement étudiée ;
 ➤ enfin, hormis les thaumatococine-like qui sont présentes à la fois dans plusieurs pollens et aliments (pollens des cupressacées, fruits des rosacées, raisin, kiwi, poivron,...) (32, 33), les autres familles d'allergènes polliniques n'ont que peu d'équivalents prouvés cross-réactifs parmi les aliments : polygalacturonases (tomate), cyclophilines (carotte), bêta-1,3-glucanases (poivron) et superoxyde dismutases Cu/Zn (tomate). L'importance clinique de ces allergènes sur le plan alimentaire est mal connue.

Le problème des protéines dites "Art v 1-like" est peut-être en cours de solution : ces glycoprotéines croissantes de 40-60 kDa, initialement montrées dans l'armoise, le bouleau, la pomme et le céleri, pourraient

s'avérer de nature homologue avec les allergènes du groupe 4 des graminées, ajoutant carotte et arachide aux aliments cross-réactifs impliqués (34).

CONCLUSION

On le voit, le diagnostic allergologique est en pleine évolution s'agissant de l'étiologie des réactions aux aliments végétaux. Les moyens fondamentaux (génie génétique, bases de données de séquences) et les tests à venir (puces à protéines, cytométrie de flux) donnent des possibilités d'investigation élargies et passionnantes. Il n'en reste pas moins que la diversité des patients impose une certaine modestie dans l'utilisation de ces acquis et que la clinique prime toujours. C'est en ce sens que le diagnostic d'allergie alimentaire doit être fondé sur un faisceau solide d'arguments, notamment quand la pratique d'un test de provocation réaliste ne peut être envisagée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shewry P.-R., Beaudoin F., Jenkins J., Griffiths-Jones S., Mills EN. - Plant protein families and their relationships to food allergy. *Biochem Soc Trans* 2002;30:906-10.
2. Aalberse R.-C., Akkerdaas J., van Ree R. - Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001;56:478-90.
3. Vieths S., Scheurer S., Ballmer-Weber B. - Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann NY Acad Sci* 2002;964:47-68.
4. Yagami T. - Allergies to cross-reactive plant proteins : latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:271-9.
5. Helm R.-M. - Allergy to plant seed proteins. *J New Seeds* 2001;3:37-60.
6. Sidenius K.-E., Hallas T.-E., Poulsen L.-K., Mosbech H. - Allergen cross-reactivity between house-dust mites and other invertebrates. *Allergy* 2001;56:723-33.
7. van Ree R. - Clinical importance of non-specific lipid transfer proteins as food allergens. *Biochem Soc Trans* 2002;30:910-3.
8. Valenta R., Kraft D. - Type I allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:893-5.
9. Kelso J.-M. - Pollen-food allergy syndrome. *Clin Exp Allergy* 2000;30:905-7.
10. Moneret-Vautrin D.-A., Kanny G., Rancé F., Lemerdy P. - Les allergènes végétaux alimentaires : allergies associées et réactions croisées. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997;37:316-24.
11. Cuesta-Herranz J., Lazaro M., Figueredo E., Igea J.-M., Umpierrez A., de las Heras M. - Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweed-free area. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1411-6.
12. Ballmer-Weber B.-K., Besler M., Hoffmann-Sommergruber K., Vieths S., Wüthrich B. - Allergen data collection : celery (*Apium graveolens*). *Internet Symposium Food Allergens* 2000;2:145-67.
13. van Ree R. - Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:189-97.
14. Li L.-C., Cosgrove D.-J. - Grass group I pollen allergens (beta-expansins) lack proteinase activity and do not cause wall loosening via proteolysis. *Eur J Biochem* 2001;268:4217-26.
15. Lombardero M., Obispo T., Calabozo B., Lezaun A., Polo F., Barber D. - Cross-reactivity between olive and other species. Role of Ole e 1-related proteins. *Allergy* 2002;57(suppl. 71):29-34.

16. Tinghino R., Twardosz A., Barletta B., Puggioni EMR., Iacovacci P., Afferni C., Mari A., Hayek B., di Felice G., Focke M., Westritschnig K., Valenta R., Pini C. - Molecular, structural, and immunologic relationships between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:314-20.
17. Suphioglu C. - What are the important allergens in grass pollen that are linked to human allergic disease ? *Clin Exp Allergy* 2000;30:1335-41.
18. Spangfort M.-D., Mirza O., Holm J., Larsen J.-N., Ipsen H., Lowenstein H. - The structure of major birch pollen allergen: epitopes, reactivity and cross-reactivity. *Allergy* 1999;54(suppl 50):23-6.
19. Besler M., Steinhart H., Paschke A. - Stability of food allergens and allergenicity of processed foods. *J Chromatogr B* 2001;756:207-28.
20. Kleine-Tebbe J., Wangorsch A., Vogel L., Crowell D.-N., Hausteil U.-F., Vieths S. - Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:797-804.
21. Wensing M., Akkerdaas J.-H., van Leeuwen A., Stapel S.-O., Bruijnzeel-Koomen CAFM., Aalberse RC., Bast BJEG., Knulst AC., van Ree R. - IgE to Bet v 1 and profilin: crossreactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:435-42.
22. Dubost R., Ruet N., Deviller P. - Incidence de la sensibilisation à la profiline dans une population allergique aux pollens : responsabilité de la profiline dans des polysensibilisations polliniques chez des patients à taux normal d'IgE totales. *Allergie Immunol* 2000;32:199-206.
23. Pastorello E.-A., Farioli L., Pravettoni V., Ortolani C., Ispano M., Monza M., Baroglio C., Scibola E., Ansaloni R., Incorvaia C., Conti A. - The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:520-6.
24. F.A.O./W.H.O. - Safety assessment of foods derived from genetically modified microorganisms. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology. *Microb Ecol Health Dis* 2001;13:197-211.
25. Pastorello E.-A., Pravettoni V., Farioli L., Rivolta F., Conti A., Ispano M., Fortunato D., Bengtsson A., Bianchi M. - 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.
26. García-Sellés F.-J., Díaz-Perales A., Sánchez-Monge R., Alcántara M., Lombardero M., Barber D., Salcedo G., Fernández-Rivas M. - Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen : an *in vivo* study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:115-22.
27. Lindorff-Larsen K., Winther J.-R. - Surprisingly high stability of barley lipid transfer protein, LTP1, towards denaturant, heat and proteases. *FEBS Lett* 2001;488:145-8.
28. Sánchez-Monge R., Blanco C., Díaz-Perales A., Collada C., Carillo T., Aragoncillo C., Salcedo G. - Inactivation by heating and ethylene induction of class I chitinases potentially associated with the latex-fruit syndrome. *Allergy* 2000;55:219.
29. Fernández-Rivas M., Cuevas M. - Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1239-47.
30. Kawamoto S., Fujimura T., Nishida M., Tanaka T., Aki T., Masubuchi M., Hayashi T., Suzuki O., Shigeta S., Ono K. - Molecular cloning and characterization of a new Japanese cedar pollen allergen homologous to plant isoflavone reductase family. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1064-70.
31. Karamloo F., Wangorsch A., Kasahara H., Davin LB., Hausteil D., Lewis NG., Vieths S. - Phenylcoumaran benzylic ether and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Eur J Biochem* 2001;268:5310-20.
32. Midoro-Horiuti T., Brooks E.-G., Goldblum R.-M. - Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:261-71.
33. Gavrovic-Jankulovic M., Circovic T., Vuckovic O., Atanaskovic-Markovic M., Petersen A., Gojic G., Burazer L., Jankov RM. - Isolation and biochemical characterization of a thaumatin-like kiwi allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:805-10.
34. Grote M., Stumvoll S., Reichelt R., Lidholm J., Valenta R. - Identification of an allergen related to Phl p 4, a major timothy grass pollen allergen, in pollens, vegetables, and fruits by immunogold electron microscopy. *Biol Chem* 2002;383:1441-5.



LES NOUVELLES EXIGENCES THÉRAPEUTIQUES DANS L'ALLERGIE : LA RÉPONSE XYZALL®

Xyzall® apparaît aujourd'hui comme l'aboutissement naturel de la recherche sur les antihistaminiques H1 : la structure lévogyre garantit une fixation optimale sur les récepteurs à l'histamine dans le bénéfice clinique se traduit par un soulagement plus important des patients allergiques.

En pratique, Xyzall® est indiqué dès l'âge de 6 ans dans les rhinites allergiques saisonnières (y compris les symptômes oculaires), dans les rhinites allergiques perannuelles et dans l'urticaire chronique idiopathique. Sa posologie est d'un comprimé par jour, dosé à 5 mg de lévocétirizine.

Il est conditionné en boîte de 14 comprimés, au prix de 6,42 € sous le n° d'AMM 358 502-4 et en boîte de 28 comprimés au prix de 12,32 € sous le n° d'AMM 358 505-3.

Le coût du traitement journalier est de 0,4 € et Xyzall® est remboursé sécurité sociale à 35%, comme l'ensemble de sa classe.