

Allergènes de poissons et crustacés

Fish and shellfish allergens

F. Hentges

Unit of immunology and allergology, centre hospitalier de Luxembourg, 4, Barble street, 1210 Luxembourg, Luxembourg

Disponible sur Internet le 3 mars 2009

Résumé

Dans l'allergie aux poissons, les isoformes β -parvalbumines musculaires représentent les allergènes majeurs. Les parvalbumines de poisson ont entre elles d'importantes homologies en acides aminés, ce qui entraîne des sensibilisations croisées extensives. Des allergies croisées avec les parvalbumines de grenouille ont été décrites. Du fait de la sensibilisation fréquente aux parvalbumines, la réaction à d'autres allergènes est masquée. Un rôle allergisant de la gélatine de poisson a été rapporté. D'autres allergènes musculaires ont été partiellement décrits, mais leur rôle exact reste à définir. L'allergène majeur dans l'allergie aux crustacés est la tropomyosine musculaire. Les tropomyosines donnent d'importantes sensibilisations croisées entre crustacés, mais aussi avec les gastropodes, les acariens, les blattes et d'autres arthropodes. La chaîne légère de la myosine a été reconnue comme allergène chez 60 % des personnes allergiques à la crevette à pattes blanches. Une arginine kinase musculaire a été reconnue comme allergène chez un tiers des personnes sensibilisées à la crevette tigrée. Chez la même crevette tigrée, une protéine sarcoplasmique acceptuse de calcium fixe les IgE de 60 % des patients allergiques.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Parvalbumine ; Gélatine de poisson ; Tropomyosine ; Arginine kinase ; Chaîne légère de la myosine

Abstract

Concerning fish allergy, the major allergens are the β isoforms of muscle parvalbumins. Fish parvalbumins share among themselves important homologies in amino acid composition, which gives rise to extensive cross-sensitizations. Allergic cross-reactions with frog parvalbumin have been described. Due to the frequent sensitization to parvalbumins, the role of other allergens is masked. Allergy to fish gelatin has been reported. Additional muscle allergens have been incompletely described, but their exact role remains to be defined. With respect to shellfish allergy, muscle tropomyosin is the major allergen. Tropomyosins give rise to important cross-sensitization between shellfish, but also with gastropods, mites, cockroaches and other arthropods. The myosin light chain has been shown to be an allergen in 60% of white shrimp-allergic patients. A muscle arginine kinase has been recognized as an allergen in a third of patients sensitized to black tiger shrimp. A sarcoplasmic calcium-binding protein of the same tiger shrimp is recognized by IgE antibodies of 60% of shrimp-allergic patients.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Fish; Shellfish; Parvalbumin; Gelatin; Tropomyosin; Arginine kinase; Myosin light chain

1. Allergènes de poissons

1.1. Parvalbumines

Les parvalbumines ont un poids moléculaire de 12 kDa. Elles se trouvent à des concentrations importantes dans les muscles blancs des vertébrés inférieurs. Elles font partie d'une grande famille de protéines ayant un site de fixation mixte pour le

$\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ appelé *main EF* [1]. Les parvalbumines sont résistantes à la chaleur et résistantes à la digestion pour des pH supérieurs à 2,75 [2]. Les parvalbumines sont l'allergène majeur du poisson. Plus de 90 % des patients allergiques ont des IgE qui réagissent avec les parvalbumines de différents poissons [3].

1.1.1. Réactions croisées *in silico* et *in vitro* entre parvalbumines de poissons

Les ADNc et les séquences protéiniques des parvalbumines ont été déterminés pour le saumon de l'Atlantique [4], la carpe

Adresse e-mail : hentges.francois@chl.lu.

[5], le cabillaud [6], le maquereau [7], le colin d'Alaska [8]. Les parvalbumines de poissons sont des β -parvalbumines, présentes sous deux isoformes $\beta 1$ et $\beta 2$. L'identité en acides aminés entre les isoformes des différents poissons est grande. Par exemple, l'identité entre l'isoforme $\beta 2$ du cabillaud et l'isoforme $\beta 1$ de la carpe est de 81 % [9]. Sur 26 personnes allergiques à la parvalbumine de cabillaud, 25 ont des IgE réagissant avec la parvalbumine de carpe en immunoblot et en Elisa. La parvalbumine de carpe fixe entre 35 à 98 % des IgE de patients allergiques réagissant avec le thon, le saumon, le cabillaud [5]. Une étude réalisée avec des parvalbumines recombinantes et purifiées a montré que les réactions allergiques croisées *in vitro* étaient importantes entre cabillaud, saumon, hareng, loup de mer et peu importantes avec flétan, carrelet, thon, maquereau [10].

1.1.2. Réactions croisées *in vivo* entre parvalbumines de poisson

Il n'y a pas de tests de provocation qui ont été réalisés avec des isoformes natives ou recombinantes de parvalbumines. On ne peut donc prendre en considération que des tests de provocation aux poissons entiers. Bien que la parvalbumine soit l'allergène majeur des poissons, il faut relativiser l'interprétation de ces tests de provocation. En effet, les teneurs en parvalbumine d'une espèce de poisson à l'autre et entre viande blanche et viande rouge peuvent facilement varier d'un facteur 100 [11].

Deux études rapportent les résultats de tests de provocation (double insu avec contrôle placebo) avec plusieurs espèces de poissons. Dans la première, faite chez des enfants et des jeunes adultes (âge moyen 11,2 ans) jusqu'à une dose cumulée correspondant à 84 g de 12 espèces différentes de poissons, seulement 15 tests de provocation étaient positifs pour 41 tests cutanés positifs [3]. Il faut noter que 11 tests de provocation négatifs étaient faits avec du thon connu pour contenir très peu de parvalbumine [12]. Le pouvoir de prédiction positive des tests cutanés est de 37 %. Aucun des tests cutanés négatifs ne s'est vu contredire par un test de provocation positif. Le pouvoir de prédiction négative est de 100 %. Dans une seconde étude effectuée avec trois poissons (barbue de rivière, cabillaud, sébaste,) chez neuf adultes (âge moyen 31 ans), 14 tests de provocation sur 19 ont été positifs (74 %) [13]. Dans la grande majorité des cas, les tests de provocation ont déjà été positifs pour une dose de 1–4 g de poisson. Le pouvoir prédictif positif des tests cutanés est de 84 %, celui du Rast de 78 %. Le pouvoir prédictif négatif des tests cutanés est de 100 %.

1.1.3. Réactions croisées entre parvalbumine de poisson et parvalbumine de grenouille

Les IgE de patients allergiques au poisson réagissent en immunoblot avec la parvalbumine d'un extrait de viande de grenouille et elles reconnaissent en Elisa la parvalbumine β recombinante de grenouille [14]. Pour un enfant allergique aux parvalbumines β de cabillaud et de grenouille, la réactivité IgE contre la parvalbumine β de grenouille a été totalement abolie par inhibition avec du cabillaud. Cela montre que la

sensibilisation primaire était dirigée contre le poisson et que l'allergie à la parvalbumine de grenouille était croisée.

1.2. Gélatine de poisson

La gélatine produite par hydrolyse du collagène de poisson constitue environ 1 % du marché mondial des gélatines. Entre 10 et 30 % des patients allergiques au poisson ont des IgE contre la gélatine de poisson [15,16]. Un cas d'anaphylaxie à la gélatine de poisson contenue dans de la guimauve a été décrit [17]. Les IgE sériques du jeune patient réagissent en immunoblot avec du collagène de thon et en Elisa avec les gélatines de différents poissons.

1.3. Autres allergènes

Des sensibilisations à d'autres constituants de poissons ont été décrites, notamment une aldéhyde phosphate déshydrogénase du cabillaud de 41 kDa [18], une protéine de 46 kDa du thon [19]. Pour le moment, ces allergènes sont seulement partiellement caractérisés, ils ne sont pas disponibles sous forme recombinante ou purifiée.

2. Allergènes de crustacés

2.1. Tropomyosine

Les tropomyosines constituent un groupe de protéines régulatrices hautement conservées des muscles et des cellules non musculaires. Au niveau des fibres musculaires, la tropomyosine se lie ensemble avec la troponine à l'actine et bloque la contraction musculaire. Sous l'effet de Ca^{2+} , le complexe troponine–tropomyosine libère les sites de fixation de la myosine. La fixation en chaîne des têtes de myosine déclenche le raccourcissement et la contraction musculaire.

Les tropomyosines sont les allergènes majeurs des crustacés. La tropomyosine de la crevette tigrée inhibe 85 % des IgE de patients dirigés contre un extrait total de crevette.

2.1.1. Réactions croisées *in silico* et *in vitro*

En 1993, la tropomyosine est identifiée comme allergène majeur de la crevette *Penaeus indicus* [20]. L'année suivante, la tropomyosine (Met e 1) de la crevette de sable *Metapenaeus ensis* est clonée [21]. En raison de glycosylations variables, la tropomyosine migre en gel à poids moléculaire variant de 34 à 38 kDa.

Les IgE sériques de personnes allergiques à la crevette grise réagissent avec une protéine de 38 kDa dans des extraits d'autres crustacés : crabe de boue, homard ; de mollusques : haliotis et escargot de mer ; de mollusques bivalves : moule, nacre, roussette, saumonette, huître ; de céphalopodes : sépia, calmar, pieuvre ; d'autres arthropodes : sauterelle, blatte, drosophile [22]. Cette réactivité est abolie par inhibition avec la protéine recombinante Met e 1 de crevette. La tropomyosine se révèle être un allergène commun des invertébrés.

2.1.2. Réactions croisées sérologiques et cliniques entre tropomyosine d'acariens et de mollusques

En 1992 déjà, des auteurs français avaient décrit des réactions allergiques après ingestion d'escargots chez des patients allergiques aux acariens [23]. Puis, il a été montré que lors d'une désensibilisation pour rhinite et asthme effectuée avec une mixture d'acariens dermatophages, deux patients sur 17 ont développé une importante néosensibilisation à la tropomyosine. Le taux d'IgE antitropomyosine allait décroissant des acariens de poussière aux escargots, aux crevettes. Les patients ont présenté un syndrome oral à la consommation de crevettes [24].

2.1.3. Réactions croisées impliquant la tropomyosine de blatte

La tropomyosine de *Periplaneta americana* a une identité en acides aminés de l'ordre de 80 % avec les tropomyosines de *Dermatophagoides pteronyssinus*, de *D. farinae*, de la crevette grise [25].

Des réactions croisées entre tropomyosine d'acariens, de blatte, de crevette et de crabe [26] et entre crevette, acariens, blatte et homard ont été décrites [27].

2.2. Arginine kinase

L'arginine kinase musculaire catalyse le transfert réversible d'un groupe phosphoryle de l'ATP vers l'arginine, donnant de l'ADP et de la N-phosphoarginine.

Vingt-sept pour cent des patients allergiques à la crevette tigrée réagissent avec une protéine de 40 kDa, l'arginine kinase ou Pen m 2 [28]. Leur sérum donne des réactions croisées avec les arginines kinases purifiées de homard, de crabe, d'écrevisse.

2.3. Chaîne légère de la myosine

Les myosines constituent une grande famille de protéines motrices qui se déplacent le long des filaments d'actine en hydrolysant de l'ATP. Les myosines sont constituées de deux chaînes lourdes avec une tête globuleuse interagissant avec l'actine. Deux chaînes légères de myosine, chacune de 20 kDa, s'enroulent autour du col des chaînes lourdes.

La chaîne légère de myosine est reconnue en immunoblot IgE comme protéine de 20 kDa par 56 % des personnes allergiques à la crevette. Cinq pour cent des patients reconnaissent uniquement Lit v 2 [29].

2.4. Autres protéines

Une protéine sarcoplasmique accepteuse de calcium de 20 kDa [30] a été décrite comme allergène chez la crevette tigrée, donnant des réactions croisées avec un homologue de l'écrevisse.

Références

- [1] Schafer BW, Heizman CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. Trends Biochem Sci 1999;8:2194–204.
- [2] Untersmayr E, Poulsen LK, Platzer MH, Pedersen MH, Boltz-Nitelescu G, Skov S, et al. The effect of gastric digestion on codfish allergenicity. J Allergy Clin Immunol 2005;115:377–82.
- [3] Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. Fish hypersensitivity. I. In vitro and oral challenge results in fish-allergic patients. J Allergy Clin Immunol 1992;89:730–7.
- [4] Lindström CD, Van Do T, Hordvik I, Endresen C, Elsayed S. Cloning of two distinct cDNAs encoding parvalbumin, the major allergen from atlantic salmon (*Salmo salar*). Scand J Immunol 1996;44:335–44.
- [5] Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Verdino P, Keller W, Sperr W, Valent P, et al. Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. J Immunol 2002;168:4576–84.
- [6] Van Do T, Hordvik I, Endresen C, Elsayed S. The major allergen (parvalbumin) of codfish is encoded by at least two isotypic genes: cDNA cloning expression and antibody binding of the recombinant allergens. Mol Immunol 2003;39:595–602.
- [7] Hamada Y, Tanaka H, Ishizaki S, Ishida M, Nagashima Y, Shiomi K. Purification, reactivity with IgE and cDNA cloning of parvalbumin as the major allergen of mackerels. Food Chem Toxicol 2003;41:1149–56.
- [8] Van Do T, Hordvik I, Endresen C, Elsayed S. Characterization of parvalbumin, the major allergen in Alaska pollack, and comparison with codfish. Mol Immunol 2005;42:345–53.
- [9] Ma Y, Griesmeier U, Susani M, Radauer C, Briza P, Erler A, et al. Comparison of natural and recombinant forms of the major fish allergen parvalbumin from cod and carp. Mol Nutr Food Res 2008;52:1–12.
- [10] Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from nine commonly consumed fish. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1314–20.
- [11] Kobayashi A, Tanaka H, Hamada Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Comparison of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles. Allergy 2006;61:357–63.
- [12] Lim DL, Neo KH, Goh DL, Shek LP, Lee BW. Missing parvalbumin: implications in diagnostic testing for tuna allergy. J Allergy Clin Immunol 2005;115:874–5.
- [13] Helbling A, Haydel R, McCants ML, Musmand JJ, El-Dahr J, Lehrer SB. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:517–23.
- [14] Hilger C, Thill L, Grigioni F, Lehnert C, Falagiani P, Ferrara A, et al. IgE antibodies of fish allergic patients cross-react with frog parvalbumin. Allergy 2004;59:653–60.
- [15] André F, Cavagna S, André C. Gelatin prepared from tuna skin: a risk factor for fish allergy or sensitization? Int Arch Allergy Immunol 2003;130:17–24.
- [16] Sakaguchi M, Toda M, Ebihara T, Irie S, Hori H, Imai A, et al. IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy. J Allergy Clin Immunol 2000;106:579–84.
- [17] Kuehn A, Hilger C, Hentges F. Anaphylaxis provoked by ingestion of marshmallows containing fish gelatin. J Allergy Clin Immunol 2009;123:708–9.
- [18] Das Dore S, Chopin C, Romano A, Galland-Irmouli AV, Quarantino D, Pascual C, et al. IgE-binding and cross-reactivity of a new 41 kDa allergen of codfish. Allergy 2002;57:84–7.
- [19] Yamada S, Nolte H, Zychlinsky E. Identification and characterisation of allergens in two species of tuna fish. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:395–400.
- [20] Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Subba Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterisation of its IgE-binding epitopes. J Immunol 1993;151:5354–63.
- [21] Leung PS, Chu KH, Chow WK, Ansari A, Bandea CI, Kwan HS, et al. Cloning, expression, and primary structure of metapenaeus ensis tropomyosin, the major heat-stable shrimp allergen. J Allergy Clin Immunol 1994;94:882–90.
- [22] Leung PS, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, Gerschwin ME, Chu KH. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. J Allergy Clin Immunol 1996;98:954–61.

- [23] Banzet ML, Adessi B, Vuitton DA. Manifestations allergiques après ingestion d'escargots chez 12 malades allergiques aux acariens : une nouvelle allergie croisée ? *Rev Fr Allergol* 1992;32:198–202.
- [24] Van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996;51:108–13.
- [25] Santos AB, Chapman M, Aalberse R, Vailes LD, Ferriani VP, Oliver C, et al. Cockroach allergens and asthma in Brazil: identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:329–37.
- [26] Purohit A, Shao J, Degreef JM, van Leeuwen A, van Ree R, Pauli G, et al. Role of tropomyosin as a cross-reacting allergen in sensitization to cockroach in patients from Martinique with respiratory allergy to mite and food allergy to crab and shrimp. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:85–8.
- [27] Ayuso R, Reese G, LeongKee S, Pante M, Lehrer S. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:38–48.
- [28] Yu CJ, Lin YF, Chiang BL, Chow LP. Proteomics and immunological analysis of a novel shrimp allergen, Pen m 2. *J Immunol* 2003;170:445–53.
- [29] Ayuso R, Grishina G, Bardina L, Carillo T, Blanco C, Ibanez MD, et al. Myosin light chain: a novel shrimp allergen, Lit v 3. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:795–802.
- [30] Shiomi K, Sato Y, Hamamoto S, Mita H, Shimakura K. Sarcoplasmic calcium-binding protein: identification as a new allergen of the black tiger shrimp *Penaeus monodon*. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:91–8.