

QUESTIONS À L'AUTEUR

	Revue : RMR Numéro d'article : 652	Merci de retourner vos réponses par e-mail ou par fax à : E-mail : proofcorrections.esme@elsevier.thomsondigital.com Fax : +33 (0) 1 71 16 51 66
---	---	--

Cher auteur,

Vous trouverez ci-dessous les éventuelles questions et/ou remarques qui se sont présentées pendant la préparation de votre article. Elles sont également signalées dans l'épreuve par une lettre « Q » suivie d'un numéro. Merci de vérifier soigneusement vos épreuves et de nous retourner vos corrections soit en annotant le PDF ci-joint, soit en les listant séparément.

Pour toute correction ou modification dans les figures, merci de consulter la page <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Articles de numéros spéciaux : merci d'ajouter (dans la liste et dans le corps du texte) la mention « dans ce numéro » pour toute référence à d'autres articles publiés dans ce numéro spécial.

Références non appelées : Références présentes dans la liste des références mais pas dans le corps de l'article – merci d'appeler chaque référence dans le texte ou de les supprimer de la liste.	
Références manquantes : Les références ci-dessous se trouvaient dans le texte mais ne sont pas présentes dans la liste des références. Merci de compléter la liste ou de les supprimer du texte.	
Emplacement dans l'article	Question / Remarque Merci d'insérer votre réponse ou votre correction à la ligne correspondante dans l'épreuve
Q1 Q2 Q3	Merci de vérifier que les prénoms et les noms ont été correctement identifiés. Nous avons traité la référence [32] en note de bas de page, par conséquent, les références [32] à [77] ont été renumérotées. Merci de vérifier et de valider. Please provide a conflict of interest statement. If there is no conflict of interest, please state that.

Utilisation des fichiers électroniques

Si nous n'avons pas pu exploiter le fichier de votre article et/ou de vos figures, nous avons utilisé la méthode suivante :

☐ Scan de (ou de parties de) votre article
 ☐ Ressaisie de (ou de parties de) votre article
 ☐ Scan des figures

Merci de votre collaboration.



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



SÉRIE POLLEN ET POLLINOSES / coordonnée par D. Charpin

Allergies croisées pollens–aliments

Cross reactions between pollens and vegetable food allergens

G. Pauli^{a,*}, C. Metz-Favre^b

^a Université de strasbourg, hôpital Civil, bâtiment ancienne ophtalmologie,
1, place de l'hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^b Unité d'allergologie, pôle de pathologie thoracique, nouvel hôpital Civil,
hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

Reçu le 23 février 2012 ; accepté le 26 octobre 2012

MOTS CLÉS

Pollinose ;
Allergie croisée
pollens–aliments ;
Allergènes
recombinants ;
Allergie alimentaire

Résumé

Introduction. — Les associations d'allergies alimentaires et de pollinoses sont nombreuses, elles impliquent les pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées, d'une part, et de nombreux végétaux comestibles, d'autre part, dont l'ingestion provoque soit un syndrome oral, soit des manifestations plus sévères telles qu'urticaire, œdème de Quincke, asthme, voire choc anaphylactique.

État des connaissances. — Les bases moléculaires des allergies croisées pollens–aliments sont de mieux en mieux connues : les principaux allergènes croissants sont les allergènes de la famille de Bet v 1, allergène majeur du pollen de bouleau, qui sont présents dans de nombreux fruits mais aussi dans des graines, les profilines présentes dans tous les pollens, les fruits et certains légumes. Ces deux familles d'allergènes sont dénaturées par le chauffage et les enzymes gastriques, à l'inverse des LTP présentes seulement dans les pollens d'herbacées et de certains arbres mais aussi dans les fruits et les légumes. D'autres molécules sont des candidates à des réactions croisées : Bet v 6 (une isoflavone réductase), les 1,3-β glucanases, les protéines *thaumatin-like*. Les expériences d'inhibition in vitro ont confirmé que l'épitope ayant induit la sensibilisation provient le plus souvent d'un allergène pollinique ; le support moléculaire de la réaction croisée varie en fonction de l'environnement géographique.

Conclusion. — Les applications pratiques sont soulignées : explications des cosensibilisations diagnostiquées par les tests cutanés, explications de l'insuffisance de certains extraits, utilité du diagnostic moléculaire in vitro, soit par le dosage unitaire des IgE vis-à-vis d'un allergène croisant suspecté, soit par la technique des biopuces multiallergéniques, prédiction de la gravité potentielle des symptômes liés à certaines sensibilisations, apport de la désensibilisation aux pollens dans les allergies alimentaires associées.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS pour la SPLF.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Gabrielle.Pauli@chru-strasbourg.fr (G. Pauli).

KEYWORDS

Pollinosis;
Pollen-food
cross-reactivity;
Recombinant
allergens;
Food allergy

Summary

Introduction. — The association of food allergies and pollinosis are numerous, implicating tree, grass and weed pollens on one hand and on the other, several plant foods which after ingestion can induce an oral syndrome or more severe reactions such as urticaria, Quincke's edema, asthma and even anaphylactic shock.

Background. — The molecular basis of cross reactions between pollens and vegetable food allergens is increasingly understood. The principal allergens involved are those of the Bet v 1 family, and profilins found in all pollens as well as in many fruits and vegetables; these two groups of allergens are denatured by high temperatures and by gastric enzymes, in contrast to LTP, which is only found in weeds and some tree pollens. Other molecules can be involved in cross reactions such as Bet v 6 (an isoflavone reductase), 1 beta glucanases and thaumatin-like proteins. Inhibition experiments confirmed that the epitopes responsible for primary sensitization come mainly from pollen allergens; the cross-reactive molecular allergen is related to the geographic environment of the patients.

Conclusions. — The practical aspects of managing these patients are underlined: explanations of co-sensitization, explanations for the lack of efficacy of some extracts, usefulness of a molecular diagnosis obtained either by CAP or microarray, prediction of severe clinical reactions induced by specific molecular allergens and the effectiveness of pollen immunotherapy on the cross-related food allergy.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

La survenue d'allergies alimentaires associées à une pollinose a été reconnue en France il y a près de 30 ans [1]. Cette association avait été décrite auparavant par les auteurs scandinaves [2], la fréquence de la pollinose au bouleau étant particulièrement élevée en Europe du Nord. Au cours de la dernière décennie, l'éventail des allergies croisées pollens-aliments s'est élargi, les tableaux cliniques ont été mieux précisés et les bases moléculaires ont été précisées pour un grand nombre d'entre elles. Le problème majeur qui préoccupe le clinicien est celui de la signification clinique des réactions croisées mises en évidence par les tests cutanés et les tests in vitro. L'adjonction récente du dosage d'IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes moléculaires par la technique des biopuces multiallergéniques (*microarray*) a rendu encore plus visible les nombreuses sensibilisations croisées possibles entre les allergènes des pollens et les allergènes de végétaux comestibles. On retrouve en effet parmi les principales protéines allergéniques des pollens et des végétaux comestibles, plusieurs familles de protéines allergéniques qui sont identiques [3].

Approximativement, 20 à 33 % de la population des pays européens est allergique aux pollens de bouleau et de graminées [4]. Différents travaux de la littérature ont montré qu'une sensibilisation concomitante aux fruits et légumes était mise en évidence chez 34 à 70 % des sujets allergiques aux pollens de bouleau [1,2], ce qui permet d'estimer que, dans la population générale, une sensibilisation aux allergènes alimentaires croisant avec le pollen de bouleau se situe entre 7 à 15 % selon les pays. L'épidémiologie à l'échelle moléculaire a permis de mieux comprendre les différents tableaux cliniques observés entre le Nord et le Sud de l'Europe : les variabilités de sensibilisation à certains allergènes moléculaires des pollens permettent d'expliquer des manifestations cliniques spécifiques des patients venant de régions géographiques différentes.

- Le principal problème pratique est la signification clinique des réactions croisées mises en évidence par les tests cutanés et les tests in vitro.
- L'allergie aux pollens de bouleau et de graminées concerne 20 à 33 % de la population des pays européens.
- On retrouve une sensibilisation concomitante aux fruits et légumes chez 34 à 70 % des sujets allergiques aux pollens de bouleau.

Éléments du diagnostic

Interrogatoire

Par les seules données de l'interrogatoire, le diagnostic de l'allergie alimentaire peut être évident en cas de réaction systémique sévère ou suite à la récurrence des symptômes à chaque nouvelle ingestion, le prurit bucco-pharyngé et l'œdème labial étant les maîtres symptômes [5,6]. D'autres manifestations peuvent aussi être rapportées (conjonctivite, rhinite, asthme, œdème de Quincke, urticaire), en particulier si la consommation de l'aliment se poursuit. L'épluchage et la manipulation des fruits et légumes provoquent souvent les symptômes. Dans la grande majorité des cas, la pollinose précède l'allergie alimentaire. L'identification clinique de la pollinose permet de suspecter tel ou tel aliment en fonction des syndromes connus.

Exploration allergologique

L'exploration allergologique comprenant les *prick-tests* et le dosage des IgE spécifiques peut mettre en évidence des sensibilisations pertinentes sur le plan clinique mais aussi

des sensibilisations concomitantes, alors que l'expression clinique est inexistante. Les résultats obtenus avec les tests cutanés sont souvent plus performants avec des extraits natifs (*prick-prick test*), les allergènes incriminés dans la sensibilisation pouvant être labiles ou altérés par les procédés de fabrication des extraits commerciaux. De même, la validité des techniques biologiques permettant la mise en évidence des IgE sériques spécifiques est tributaire de la qualité des extraits qui sont fixés sur les supports utilisés. La confrontation des données cliniques aux réponses cutanées obtenues avec des extraits allergéniques commerciaux a permis, en tenant compte des connaissances des allergènes moléculaires, de repérer l'absence de certains composants moléculaires dans les extraits utilisés. Un exemple récent est celui des allergènes du kiwi, où l'extrait commercial ne contenait pas deux allergènes croissants avec les pollens, Act d 8 et Act d 9 (respectivement homologues de Bet v 1 et de la profiline) et ne permettait pas de faire le diagnostic d'allergies au kiwi en cas de sensibilisation à ces molécules spécifiques. En revanche, lorsque la sensibilisation était liée à d'autres allergènes du kiwi (Act d 1), l'extrait commercial était pertinent [7].

Tests de provocation orale

Les tests de provocation orale en ouvert et en double insu représentent des méthodes objectives de confirmation du diagnostic. Dans une étude comportant des tests de provocation orale en double insu, réalisés avec cinq allergènes végétaux classiquement associés à une sensibilisation aux pollens de bouleau, les faux négatifs variaient de 0 à 13 %, les doses cumulées étant de 20 g pour la noisette, le céleri, la carotte et la pomme, et de 200 g pour le melon [8]. Dans une autre étude, la même équipe a évalué la pertinence clinique des *prick-tests* et des CAP RAST, FEIA chez 65 sujets allergiques à un ou plusieurs fruits de la famille des rosacées (pomme, pêche, abricot, prune, amande), ainsi qu'à des fruits secs et à l'arachide ; il apparaît qu'en se basant uniquement sur les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques des évictions alimentaires auraient été proposées à tous les patients, alors qu'en fait seulement 14 sur 65 nécessitaient une éviction alimentaire après les tests de provocation [9]. Deux études ont utilisé les tests de provocation orale en double insu contre placebo pour évaluer les sensibilités et spécificités, les valeurs prédictives positives et négatives des tests cutanés réalisés avec la noisette et le céleri. Pour la noisette (aliments natifs), la valeur prédictive positive était à 0,9, mais la valeur prédictive négative n'était que de 0,15 [10]. Pour le céleri [11], la valeur prédictive positive des tests cutanés et des IgE spécifiques était respectivement de 0,88 et 0,96, alors que la valeur prédictive négative était très médiocre. Ces résultats soulignent l'intérêt des tests de provocation orale pour affirmer avec certitude la pertinence clinique des tests évaluant la sensibilisation aux allergènes alimentaires associés aux allergènes polliniques.

- Le plus souvent, la pollinose précède l'allergie alimentaire.

- Le diagnostic est souvent clinique mais il faut parfois recourir aux *prick-tests* et au dosage des IgE spécifiques, qui sont en fait peu sensibles et spécifiques.
- Les tests de provocation orale permettent de confirmer le diagnostic.

Physiopathologie des associations d'allergies alimentaires et polliniques

Jusqu'à la fin des années 1980, de nombreuses études ont démontré l'existence d'allergies croisées par des techniques immunologiques d'inhibition (RAST, Elisa, immunoempreinte). Cependant, ces techniques ne permettent pas l'identification des allergènes moléculaires croissants. L'utilisation d'allergènes naturels purifiés et d'allergènes recombinants dans les tests d'inhibition et lors de tests diagnostiques (tests cutanés, tests biologiques) a permis d'identifier les allergènes moléculaires croissants. Ainsi, chez des sujets allergiques au bouleau et présentant un syndrome oral, Kazemi-Shirazi et al. ont pu montrer une inhibition importante des IgE dirigées contre les allergènes alimentaires en préincubant ces sérums simultanément avec deux allergènes recombinants des pollens de bouleau (rBet v 1 et rBet v 2) [12].

Les progrès effectués en biologie moléculaire (détermination des séquences en acides aminés automatisée, cristallographie par diffraction des rayons X et résonance magnétique nucléaire, techniques de modélisation) ont permis l'identification à l'échelle moléculaire et submoléculaire (épitopique) des allergènes croissants. L'identification de molécules allergéniques ayant de fortes homologies séquentielles et/ou structurales a permis de comprendre les sensibilisations concomitantes à des pollens de familles botaniques variées et aux allergènes alimentaires de nombreux végétaux comestibles. Ainsi, les protéines homologues de Bet v 1 ont été identifiées dans de nombreux fruits tels que la pomme, la cerise, la noisette, la pêche, la carotte, le céleri, le soja [13]. Spangford et al. [14] ont montré que les épitopes B de l'allergène Bet v 1 sont conformationnels et dépendent de sa structure tridimensionnelle. Bet v 1 est l'allergène majeur du bouleau, il présente de très fortes homologies avec les allergènes majeurs des pollens de la famille des Bétulacées, des Corylacées et des Fagacées. Les molécules *Bet v 1-like* constituant les allergènes alimentaires des végétaux comestibles, ont des homologies séquentielles en acides aminés avec Bet v 1 allant de 38 % pour la carotte, à 57 % pour la pomme, et à 67 % pour la noisette. En dessous d'une homologie de séquences inférieure à 35 %, les réactions croisées sont improbables, au-dessus de 70 % elles sont quasi constantes ; entre les deux une forte similitude structurale (pouvant être supérieure à celles des acides aminés) peut être à l'origine de réactions croisées.

La mise en évidence in vitro des réactions croisées se fait en inhibant successivement le sérum d'un patient avec l'allergène pollinique et l'allergène alimentaire ; l'importance de chaque inhibition dépend de l'affinité respective des anticorps anti-pollen et anti-aliment, ce qui

peut donner une piste pour identifier « l'épitope parent », c'est-à-dire l'épitope qui a induit la sensibilisation. En matière de réactions croisées pollens-aliments l'épitope parent provient le plus souvent d'un allergène pollinique et le support de la réaction croisée découle de l'environnement géographique où le patient a vécu ; ainsi l'allergie aux fruits apparaît le plus souvent secondairement à la pollinose. Cependant, ce n'est pas une règle absolue, la sensibilisation par l'allergène croisant pouvant résulter d'habitudes alimentaires particulières avec consommation excessive de certains aliments. Des sensibilisations par voie cutanée ont été également invoquées par exemple par l'utilisation de cosmétiques à base de plantes [15].

- Les techniques immunologiques d'inhibition classiques (RAST, Elisa, immuno-empreinte) ne permettent pas l'identification des allergènes moléculaires croissants.
- L'identification des allergènes moléculaires croissants repose sur :
 - l'utilisation d'allergènes naturels purifiés et d'allergènes recombinants dans les tests diagnostiques,
 - les techniques modernes de biologie moléculaire (détermination des séquences en acides aminés automatisée, cristallographie par diffraction des rayons X et résonance magnétique nucléaire, techniques de modélisation).
- La mise en évidence in vitro des réactions croisées se fait en inhibant successivement le sérum d'un patient avec l'allergène pollinique et l'allergène alimentaire.

Principaux allergènes croissants entre pollens et aliments

Allergènes de la famille de Bet v 1 (*Bet v 1-like proteins*)

D'après Vieth et al. [13], 59 à 96 % des patients ayant une allergie alimentaire au céleri, à la carotte, à la poire, à la cerise, aux noisettes, sont sensibilisés à Bet v 1. Pour la pomme, premier aliment ou fruit reconnu comme étant associé à une pollinose au bouleau, la sensibilisation à Bet v 1 est quasiment un marqueur de cette allergie dans les pays du Nord de l'Europe [16–18]. Plus récemment, Klein-Tebbe et al. [19] ont montré que 11 patients sur 15 présentant une allergie au lait de soja étaient sensibilisés à Bet v 1, et les expériences d'inhibition ont montré l'homologie entre Bet v 1 et Gly m 4, un allergène du soja. Enfin, dans un sous-groupe de patients allergiques à l'arachide, la sensibilisation peut être liée à Ara h 8, protéine homologue de Bet v 1 [20]. L'allergie au fruit du jaquier est un autre exemple de sensibilisation à une molécule *Bet v 1-like* démontrée chez un nombre limité de patients [21]. Plus récemment, une étude autrichienne effectuée chez 85 patients allergiques au pollen de bouleau, confirme la sensibilisation à une molécule *Bet v 1-like* du jaquier

chez 91 % d'entre eux. Cette étude montre également que 78 % d'entre eux (les deux tiers ayant des symptômes à l'ingestion de figue fraîche) ont des tests cutanés positifs à la figue fraîche, la molécule *Bet v 1-like* de la figue ayant 60 % d'homologie avec Bet v 1 [22]. Une autre publication rapporte une sensibilisation induite par voie respiratoire par des poussières végétales provenant de la chicorée avec apparition secondaire d'un syndrome oral ; les auteurs, en réalisant des tests d'inhibition, ont pu prouver la responsabilité d'une molécule *Bet v 1-like* [23].

Les principales caractéristiques de cette famille moléculaire sont indiquées ci-dessous :

- Nb de résidus acides aminés : 153–160 ;
- poids moléculaire : 16,6 à 17,5 kDa ;
- point isoélectrique : 4,4 (Gly m 4) à 6,1 (Cor a 1) ;
- identité de séquence avec Bet v 1 : variable, de 38 (Dau c 1) à 67 % (Cor a 1).

Les protéines *Bet v 1-like* appartiennent aux protéines de défense végétale PR10 qui sont exprimées lors des agressions des plantes (protéines de stress) [24]. Elles jouent également un rôle dans le transport des stéroïdes. Ces protéines sont détruites par le suc gastrique et la chaleur, ce qui explique que la plupart des patients tolèrent les fruits cuits. Les réactions cliniques après ingestion de l'aliment cru se limitent en général à un syndrome oral. Ainsi, le diagnostic moléculaire d'une sensibilisation à Bet v 1 (disponible en CAP RAST et par microchips) peut donner une indication sur l'absence de sévérité de l'allergie alimentaire à cet aliment par rapport à d'autres allergènes moléculaires contenus dans cet aliment. Les exemples suivants sont démonstratifs : pour l'arachide (sensibilisation à Ara h 8 au lieu de Ara h 2 ou Ara h 3 ou Ara h 1), pour le kiwi (sensibilisation à Act d 8 au lieu de Act d 1).

Enfin, il faut signaler qu'un nombre important de patients allergiques à Bet v 1 peuvent avoir des IgE spécifiques vis-à-vis de protéines homologues d'origine alimentaire, mais sans traduction clinique. Cela a été démontré par des tests de provocation orale effectués avec la cerise chez les patients sensibilisés à rBet v 1 et rPru a v 1 [25]. De même, en dosant les IgE spécifiques vis-à-vis de Mal d 1, l'homologue de Bet v 1 dans la pomme, la sensibilité du diagnostic de sensibilisation est excellente (95 %) mais le dosage ne permet pas de discriminer les patients avec et sans syndrome oral [26].

Profilines

Les sensibilisations à la profiline sont observées chez environ 20 % des patients présentant une allergie aux pollens. Dans deux études distantes de neuf années, nous avons retrouvé le même pourcentage de sensibilisations chez des sujets allergiques au pollen de bouleau (19,6 % [16] et 19,5 % [18]). Ce pourcentage est plus bas dans les pays scandinaves avec un taux de sensibilisation de 5 à 7 % parmi les patients ayant une pollinose au bouleau, alors qu'il est plus élevé en Europe Centrale et en Europe du Sud (20–38 %) [27–29]. Les sensibilisations à la profiline sont quasi identiques chez les patients allergiques aux graminées (30 %) et chez ceux sensibilisés à l'armoise (33 %) en Autriche [30]. Santos et Van Ree [31] estiment que les pollens de graminées sont les plus puissants inducteurs d'une sensibilisation

Tableau 1 Allergies pollens–végétaux comestibles ayant comme support moléculaire la profiline.

Syndrome	Pollens	Allergènes moléculaires	Végétaux comestibles	Localisation géographique	Références
Bouleau–céleri	Bouleau (<i>Betula verrucosa</i>)	Bet v 1 Bet v 2	Apiaceae (ombellifères) Rosaceae	Europe du Nord Europe Centrale	[1,61,62]
Céleri–armoise–épices	Armoise (<i>Artemisia vulgaris</i>)	Art v 4	Apiaceae	Europe Centrale	[63–65]
Armoise–condiments	Armoise	Art v 4	Crucifère (Brassicaceae)	Sud de l'Europe	[66]
Armoise–pêche	Armoise	Art v 4 Art v 3	Prunoideae	Sud de l'Europe	[43]
Ambroisie–melon–banane	Ambroisie (<i>Ambrosia artemisifolia</i>)	Amb a 8 Amb a 6 CCD	Curcubitaceae Musaceae	États-Unis	[67,68]
Graminées–tomate	Graminées	Phl p 12	Tomate	Italie	[69]
Pollens de composés–fruits exotiques	Asteraceae (composés)	Profiline	Banane, ananas, litchi		[34,70]
Pollens de graminées–fruits	Graminées	Profiline	Rosaceae	Sud de l'Europe	[71]
Pollen de platane–fruits	Platane	Profiline Pla a 3?	Noisette, arachide, pois chiche, pêche, pomme, laitue, maïs	Sud de l'Europe	[72]

aux profilines. Ainsi, nous avons pu montrer par des tests d'inhibition, dans l'observation d'un patient allergique au bouleau mais sans sensibilisation à l'allergène majeur Bet v 1, chez lequel l'allergie respiratoire était démontrée par test de provocation nasale, qu'il avait acquis la sensibilisation primaire à la profiline par la profiline de graminées¹. Cela vient corroborer le fait que la profiline n'est pas seulement un allergène responsable d'allergie alimentaire mais qu'il peut stimuler les mastocytes des voies nasales et bronchiques comme le démontre un travail récent [32]. Chez des patients présentant une allergie à la banane, à l'ananas, à la tomate, la sensibilisation à la profiline est retrouvée dans la moitié des cas [13]. Elle a également été décrite dans des allergies au céleri, aux courgettes et au paprika. C'est dans l'allergie aux fruits ne contenant pas de protéine *Bet v 1-like* qu'elle est la plus élevée (banane, melon, litchi) [13]. Les principales associations d'allergies alimentaires et polliniques liées à la profiline sont rassemblées dans le Tableau 1. Les profilines constituent une famille de protéines hautement conservées du cytosquelette (protéines de liaison à l'actine), et ont une répartition très ubiquitaire [30]. Leur poids moléculaire est de 12 à 15 kDa, leur séquence d'acides aminés varie de 124 à 153 acides aminés. Le pourcentage d'identité entre les différentes profilines d'origine végétale est de 70 à 80%. En revanche, le pourcentage d'identité avec les profilines d'origine animale est faible. Les profilines sont dénaturées par le chauffage et les enzymes gastriques; il semble néanmoins y avoir quelques exceptions, par exemple pour la profiline du céleri [33]. Les profilines

entrent en contact avec le système immunitaire à la fois par voie respiratoire et par ingestion. La consommation des profilines végétales par l'ingestion de fruits et légumes crus entraîne des symptômes au niveau de la cavité buccale mais des accidents allergiques systémiques graves ont cependant été décrits dans la littérature [34]. Il existe un certain contraste entre les réactions croisées nombreuses liées aux sensibilisations à la profiline et le nombre de cas relativement rares d'allergies alimentaires décrites [35]. Certaines manifestations bénignes comme les symptômes buccaux peuvent ne pas être rapportés par les patients; Asero signale 50% de manifestations cliniques chez des patients polliniques ayant une sensibilisation aux profilines [36].

Les lipotransférases (LTP_s)

Cette famille d'allergènes appartient également aux protéines de défense (PR-14) à l'origine d'allergies alimentaires dans les pays méditerranéens, avec une incidence élevée d'accidents systémiques sévères de 20 à 30% [37]. La résistance à la digestion et au traitement thermique explique la possibilité de sensibilisations par voie digestive. Soixante-trois LTP correspondant à des allergènes ont été caractérisées et 46 d'entre elles sont contenues dans des parties comestibles de plantes [38]. Les LTP les plus étudiées sont celles contenues dans la pêche (Prup 3) et la pomme (Mal d 3). Les LTP, protéines de 7 kDa à 9 kDa, sont des protéines de défense et sont principalement localisées dans la peau des fruits plutôt que dans la pulpe [39]. Des LTPs ont également été identifiées dans les pollens d'arbres et d'herbacées, mais curieusement pas dans les pollens de graminées. Les LTP ont été mises en évidence dans le pollen d'armoise (Art v 3), d'olivier (Ole e 7), de pariétaire (Par j 1 et Par j 2), et sont suspectés dans les pollens de

¹ Metz-Favre C, Pauli G, Castro L, et al. Bet v 2 responsibility in birch-induced symptoms. Soumis pour publication.

cupressacées [40,41]. Dans les régions méditerranéennes, l'allergie aux fruits de la famille des rosacées est souvent liée aux LTP alors que dans les pays du Nord elle est en général liée à une sensibilisation à Bet v 1. Certains patients sont sensibilisés concomitamment au pollen d'armoise [42]. Il a été suggéré que la sensibilisation à Pru p 3 pouvait être induite par inhalation d'un allergène d'armoise Art v 3, les patients sensibilisés à Art v 3 présentant également quelquefois une sensibilisation à la pêche. Cependant, d'après Pastorello et al. [43], la sensibilisation à l'armoise dans ce cas ne s'accompagnerait pas de symptomatologie clinique. Des réactions croisées partielles entre Art v 3 et Pru p 3 ont pu être démontrées par des tests d'inhibition [44]. Par j2, allergène de la pariétaire, ne jouerait pas de rôle dans les allergies croisées pollens-aliments [37]. Sur un plan pratique, on peut être orienté vers un diagnostic d'allergie aux LTP, principalement si le tableau clinique est sévère, lorsque les examens biologiques détectent une sensibilisation à Art v 3. Chez des sujets d'origine japonaise, sensibilisés à *Cryptomeria japonica*, il a été montré que les sérums de ceux qui étaient sensibilisés à l'allergène mineur homologue des LTP, reconnaissaient également Pru p 3 [40]. Dans une autre étude concernant des patients atteints d'une pollinose au cyprès et d'un syndrome oral à la pêche, entité clinique décrite au Japon et en France [45,46], des tests d'inhibition sont en faveur d'un allergène de 15 kDa responsable de la sensibilisation croisée [41]. Des travaux complémentaires s'avèrent encore nécessaires pour confirmer qu'une sensibilisation aux cupressacées est une situation à risque dans certaines populations pour la survenue d'une allergie alimentaire aux LTP.

Autres molécules candidates à des réactions croisées entre pollens et allergènes alimentaires

Les isoflavones réductases

Un allergène de 35 kDa du pollen de bouleau Bet v 6 a été cloné et séquencé [47] et présente de fortes homologues de séquence (près de 80 %) avec des isoflavones réductases. Cet allergène présente une homologie de structure avec Pyr c 5, un allergène de la poire, et les IgE anti-Bet v 6 reconnaissent également différentes protéines ayant le même poids moléculaire présentes dans des extraits de pomme, d'orange, de mangue et de litchi.

Les 1,3-β glucanases

Ole e 9, un allergène majeur du pollen d'olivier, a une prévalence de sensibilisation de 65 % [48] et appartient à la famille des protéines de défense PR-2. Les 1,3-β glucanases sont présentes dans de nombreuses plantes, et on a également identifié une β glucanase parmi les allergènes du latex (Heb v 2). Palomares et al. [49] ont produit une molécule recombinante correspondant à la partie C terminale de Ole e 9, siège de l'activité enzymatique. Les sérums de patients allergiques au pollen d'olivier, et sensibilisés à Ole e 9, ont été pré-incubés avec des extraits d'allergènes alimentaires (tomate, pomme de terre, banane), ce qui a entraîné une inhibition de 80 à 100 % de la détection des IgE anti-Ole e 9.

Ces réactions croisées détectées in vitro doivent encore être confirmées par des faits cliniques.

Les déterminants carbohydrates (cross-reactive carbohydrate determinants [CCD])

Les chaînes glucidiques greffées sur les séquences polypeptidiques des allergènes peuvent susciter la production d'IgE spécifiques dont la signification clinique a fait l'objet de nombreuses controverses [50]. Vingt pour cent des patients allergiques aux pollens d'arbres ou de graminées ont des IgE spécifiques contre des protéines d'un poids moléculaire supérieur à 30 kDa, pouvant correspondre aux carbohydrates. Chez les patients ayant des allergies alimentaires confirmées (vis-à-vis de la poire, de la tomate, de la carotte, du céleri), des IgE spécifiques anti-carbohydrates ont pu être détectées avec une fréquence variant de 16 à 55 % [13]. L'activité biologique d'IgE spécifiques anti-CCD a été confirmée dans un tiers des cas, par histaminolibération chez des patients ayant une allergie à la tomate, qui avaient des IgE contre nLyc e 2, une β-fructofuranosidase, correspondant à un allergène de la tomate [51]. La présence d'IgE anti-CCD peut être détectée en utilisant la broméline extraite de l'ananas, qui ne comporte qu'une chaîne carbohydrate. Cet examen paraît utile pour détecter les IgE anti-CCD responsables de réactions croisées in vitro mais n'ayant pas d'activité biologique.

Les thaumatines-like protéines

Les *thaumatines-like* protéines qui sont des panallergènes appartenant à la famille des protéines de défense PR5, ont une activité antifongique; elles peuvent être responsables de réactions croisées entre les pollens et les fruits [52]. Elles ont été identifiées comme responsables d'allergie alimentaire pour de nombreux fruits: pêche, cerise, kiwi, raisin, banane [53]. Dans les pollens de cupressacées, elles correspondent plutôt à des allergènes mineurs, Jun a 3 et Cry j 3 étant reconnus par moins de 30 % des patients allergiques à ces pollens [54,55]. Les *thaumatines-like* protéines ont un poids moléculaire de 20 à 30 kDa et une structure tridimensionnelle très stable en raison de huit ponts disulfures intramoléculaires. Cela explique en partie leur résistance à la chaleur et aux enzymes digestives et leur persistance dans des produits manufacturés. Elles ont des résidus glycosylés mais qui ne semblent que peu contribuer à leur allergénicité [53]. Elles doivent être considérées comme des allergènes importants des fruits qui devraient être inclus dans les techniques de diagnostic in vitro.

Les polygalacturonases

Les polygalacturonases, dont certaines sont des allergènes des pollens de graminées (Phl p 13 et Cyn d 13) et de cupressacées (Cha o 2, Cry j 2) ont des identités significatives avec les polygalacturonases d'avocat, de tomate et de maïs [56,57].

Les oléosines

Les oléosines: certaines oléosines des graines (elles représentent 2 à 8 % des protéines des graines) peuvent être des allergènes (sésame, arachide, noisette). Les oléosines constituent la protéine majoritaire des corps lipidiques,

Tableau 2 Classification des allergènes végétaux, supports de réaction croisée, selon leur répartition dans le monde végétal.

Classification	Famille moléculaire	Pertinence clinique démontrée	Pollens			Allergènes alimentaires		
			Arbres	Graminées	Herbacées	Fruits	Légumes	Noix, graines
Panallergènes ^a	Profiline	Oui	+	+	+	+	+	+
Eurallergènes ^b	Ns LTP	Oui	+		+	+	+	
	PR10	Oui	+			+	+	+
	β 1-3 glucanases	Oui	+			+	+	
Stenallergènes ^c	<i>Thaumatine-like</i> protéines	Non	+			+	+	
	Isoflavone reductase	Non	+			+		
	α-amylase trypsine	Non		+				+
	inhibiteur							

Adapté d'après Hauser et al. [73].

^a Panallergènes : allergènes répandus de manière quasi universelle.

^b Eurallergènes : allergènes avec réactions croisées étendues.

^c Stenallergènes : allergènes avec réactions croisées restreintes.

elles ont une longue séquence hydrophobe et elles sont des constituants du tapetum et des cellules nourricières du pollen [58]. Or, il existe des similarités de séquence des oléosines des graines et des pollens. Il ne peut donc être exclu que ces protéines pourraient être des candidates potentielles d'allergie croisée.

Le **Tableau 2** met en parallèle les principaux végétaux comestibles, leurs allergènes et les protéines des pollens avec lesquelles ils ont des homologies.

- Les principaux allergènes croissants entre pollens et aliments sont les allergènes de la famille de Bet v 1 et les profilines.
- Les protéines *Bet v 1-like* appartiennent aux protéines de défense végétale PR10 exprimées lors des agressions des plantes (protéines de stress).
- On observe une sensibilisation à la profiline chez environ 20 % des patients allergiques aux pollens.
- La profiline, outre une allergie alimentaire, peut provoquer des manifestations nasales et bronchiques.
- La consommation des profilines végétales par l'ingestion de fruits et légumes crus induit une symptomatologie buccale mais des accidents allergiques systémiques graves ont également été décrits.
- Les lipotransférases appartiennent également aux protéines de défense et sont à l'origine d'allergies alimentaires dans les pays méditerranéens, avec une incidence d'accidents systémiques sévères de 20 à 30 %.
- Les autres molécules pouvant induire des réactions croisées entre pollens et allergènes alimentaires sont les isoflavones réductases, les 1,3-β glucanases, les déterminants carbohydrates, les *thaumatines-like* protéines, les polygalacturonases et les oléosines.

Applications thérapeutiques

La place de l'immunothérapie spécifique en cas d'allergie croisée pollens–végétaux comestibles n'est pas facile à définir [59] ; certains patients peuvent présenter une amélioration des symptômes d'allergie alimentaire lors de l'institution d'une immunothérapie spécifique vis-à-vis du pollen incriminé, mais d'autres peuvent ne pas en bénéficier.

Les publications disponibles n'incluent pas toujours un groupe témoin et le nombre de malades est en général limité. Les essais disponibles concernent majoritairement le syndrome bouleau-pomme (**Tableau 3**). Les échecs observés peuvent être attribués à l'administration de doses trop faibles, surtout au cours du traitement d'entretien de la pollinose, la dose d'entretien pouvant être suffisante pour améliorer le syndrome respiratoire, mais insuffisante pour améliorer le syndrome oral. Un seul essai effectué par une désensibilisation sublinguale [60] a entraîné une efficacité sur la pollinose, mais n'a cependant pas eu d'effet sur l'allergie alimentaire évaluée par des tests de provocation orale. Au vu des publications disponibles et de notre expérience personnelle, il semble justifié de désensibiliser la pollinose lorsque le syndrome alimentaire associé est gênant pour le patient et lorsqu'il occasionne une éviction de nombreux fruits ou légumes. On peut toutefois prévenir le patient que l'amélioration n'est pas constante.

- Il semble justifié de désensibiliser la pollinose lorsqu'elle induit un syndrome alimentaire gênant et occasionne une éviction de nombreux fruits ou légumes, mais l'amélioration n'est pas constante.
- Les échecs observés peuvent être attribués à l'administration de doses trop faibles.

Tableau 3 Principales études concernant l'étude de l'efficacité d'une désensibilisation au pollen de bouleau sur l'allergie alimentaire associée (vis-à-vis de la pomme).

	Désensibilisation	Effectif groupe désensibilisé	Effectif groupe témoin	Amélioration des symptômes d'allergie alimentaire	Évolution des tests cutanés à la pomme	Test de provocation
Herrmann et al., 1995 [74]	Sous-cutanée	n = 20	Ø	45 % des cas	NF	
Asero et al., 1998 [75]	Sous-cutanée	n = 49	n = 36	94 % des cas (0 % dans le groupe témoin)	↘	
Bolhaar, 2004 [76]	Sous-cutanée	n = 13	n = 12	60 % des cas	↘	↘ (9/13)
Bucher, 2004 [77]	Sous-cutanée	n = 15	n = 12	85 % (contre 8 % dans le groupe témoin)	Non signi- ficatif	
Kinaciyan, 2007 [60]	Sublinguale	n = 20	Ø	NF	NF	Non significatif

Conclusion

En conclusion, nos connaissances concernant les allergènes alimentaires associées aux allergènes des pollens se sont considérablement étendues au cours de la dernière décennie. Certains allergènes des pollens sont plus spécifiques d'une famille botanique telle que Bet v 1, Bet v 6, d'autres sont de véritables panallergènes tels que les profilines et les dérivés carbohydrates. Ces derniers peuvent entraîner des polysensibilisations aux pollens et à de nombreux végétaux comestibles, mais la concordance avec des manifestations allergiques est seule capable de confirmer qu'il s'agit d'allergies croisées pertinentes. Les nombreux travaux de biologie moléculaire et d'immunochimie, réalisés au cours de la dernière décennie, offrent de nouvelles pistes diagnostiques au clinicien. Celui-ci confrontera les données immunologiques les plus récentes aux caractéristiques anamnestiques, environnementales et biologiques de son patient, et pourra ainsi en assurer une meilleure prise en charge.

POINTS ESSENTIELS

- Il existe de nombreuses associations d'allergies alimentaires et de pollinoses.
- La détection des allergènes croissants repose sur l'utilisation d'allergènes naturels purifiés et d'allergènes recombinants dans les tests diagnostiques et sur les techniques modernes de biologie moléculaire.
- Les principaux allergènes croissants sont de la famille de Bet v 1, allergène majeur du pollen de bouleau, et les profilines, mais il existe aussi des allergènes plus mineurs.
- L'épitope induisant la sensibilisation provient le plus souvent d'un allergène pollinique.

Disclosure of interest

The authors have not supplied their declaration of conflict of interest.

Références

- [1] Bessot JC, Dietemann-Molard A, Braun PA, et al. Les associations de pollinose aux bétulacées et d'allergies alimentaires aux pollens et autres végétaux. *Rev Fr Allergol* 1984;24:29–33.
- [2] Eriksson N, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy in Sweden. *Allergy* 1982;37:437–43.
- [3] Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:141–7.
- [4] Burbach GH, Heinzerling LM, Edenharter G, et al. GA²LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64:1507–15.
- [5] Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, et al. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17:42–4.
- [6] Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988;61:47–52.
- [7] Bublin M, Pfister M, Radauer C, et al. Component-resolved diagnosis of kiwifruit allergy with purified natural and recombinant kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:687–94.
- [8] Crespo JF, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy* 2003;58:98–113.
- [9] Crespo JF, Rodriguez J, James JM, et al. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy* 2002;57:946–9.
- [10] Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, et al. Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:577–81.
- [11] Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, et al. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:373–8.
- [12] Kamezi-Shirazi L, Pauli G, Purohit A, et al. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many form of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:116–25.
- [13] Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002;964:47–68.
- [14] Spangfort MD, Mirza O, Ipsen H, et al. Dominating IgE binding epitope of Bet v 1, the major allergen of birch pollen characterized by X-ray crystallography and site-directed mutagenesis. *J Immunol* 2003;171:3084–90.

- [15] Thiel C. Nahrungsmittelallergien bei Pollenallergikern (so genannte pollenassozierte Nahrungsmittelallergien). *Allergologie* 1988;10:397–410.
- [16] Pauli G, Oster JP, Deviller P, 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.
- [17] Anhoj C, Backer V, Nolte H. Diagnostic evaluation of grass- and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy* 2001;56:548–52.
- [18] Metz-Favre C, Birba E, Métivier AC, et al. 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.
- [19] Kleine-Tebbe J, Vogel L, Cromwell DN, et al. 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.
- [20] Mittag A, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1410–7.
- [21] Bolhaar ST, Ree R, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Allergy to jackfruit: a novel example of Bet v 1-related food allergy. *Allergy* 2004;59:1187–92.
- [22] Hemmer W, Focke M, Marzban G, et al. Identification of Bet v 1-related allergens in fig and other Moraceae fruits. *Clin Exp Allergy* 2010;40:679–87.
- [23] Pirson F, Detry B, Pilette C. Occupational rhinoconjunctivitis and asthma caused by chicory and oral allergy syndrome associated with Bet v 1-related protein. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:306–10.
- [24] Malandain H, Lavaud F. Allergénicité des protéines de défense végétale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:469–75.
- [25] Ballmer-Weber BK, Fritsche P, Enrique E, et al. Component resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:167–73.
- [26] Ebo DG, Bridts CH, Verweij MM, et al. Sensitization profiles in birch pollen-allergic patients with and without oral allergy syndrome to apple: lessons from multiplexed component-resolved allergy diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2009;40:339–47.
- [27] Mari A, Wallner M, Ferreira F. Fagales pollen sensitization in a birch-free area: a respiratory cohort survey using Fagales pollen extracts and birch recombinant allergens (rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4). *Clin Exp Allergy* 2003;33:1428–91.
- [28] Rossi RE, Monasterolo G, Monasterolo S. Detection of specific IgE antibodies in the sera of patients allergic to birch pollen using recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4: evaluation of different IgE reactivity profiles. *Allergy* 2003;58:929–32.
- [29] Elfman L, Svensson M, Lidholm J, et al. Different profiles in specific IgE to rBet v 1 and rBet v 2 in patients allergic to birch pollen from six countries. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:249–51.
- [30] Valenta R, Duchene M, Ebner C, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992;175:377–85.
- [31] Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:191–204.
- [32] Ruiz-Garcia M, Garcia del Potro M, Fernandez-Nieto M, et al. Profilin: a relevant aeroallergen? *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:416–8.
- [33] Jankiewicz A, Aulepp H, Balthes W, et al. Allergic sensitization to native and heated celery root in pollen-sensitive patients investigated by skin test and IgE binding. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:268–78.
- [34] Fah J, Wüthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1018–23.
- [35] Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:435–42.
- [36] Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1033–7.
- [37] Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, et al. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1336–41.
- [38] Bernardi ML, Giangrieco I, Camardella L, et al. Allergenic lipid transfer proteins from plant-derived foods do not immunologically and clinically behave homogeneously: the kiwifruit LTP as a model. *PLoS One* 2011;6:e27656.
- [39] Borges JP, Jauneau A, Brule C, et al. The lipid transfer proteins (LTP) essentially concentrate in the skin of Rosaceae fruits as cell surface exposed allergens. *Plant Physiol Biochem* 2006;44:535–42.
- [40] Ibrahim ARN, Kawamoto S, Nishimura M, et al. A new lipid transfer protein homolog identified as an IgE-binding antigen from Japanese cedar pollen. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:504–9.
- [41] Sanchez-Lopez J, Asturias JA, Enrique E, et al. *Cupressus arizonica* pollen: a new pollen involved in the lipid transfer protein syndrome? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:522–6.
- [42] Garcia-Selles FJ, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R, et al. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant food and *Artemisia* pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:115–22.
- [43] Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, et al. 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.
- [44] Diaz-Perales A, Lombardero M, Sanchez-Monge R, 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.
- [45] Hugues B, Didierlaurent A, Charpin D. Cross-reactivity between cypress pollen and peach: a report of seven cases. *Allergy* 2006;61:1241–3.
- [46] Delimi B, Dhivert-Donnadieu H, Demoly P. Allergies cyprès-pêche: allergie croisée ou simple coïncidence. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:350–4.
- [47] Karamloo R, Wangorsch A, Kasahara H, et al. Lignan and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Eur J Biochem* 2001;268:5310–20.
- [48] Huecas S, Villalba M, Rodriguez R. Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3-β-glucanase. *J Biol Chem* 2001;276:27959–66.
- [49] Palomares O, Villalba M, Quiralte J, et al. 1,3-β-glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2005;35:345–51.
- [50] Van der Veen MJ, van Ree R, Aalberse RC, et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:327–34.
- [51] Foetisch K, Westphal S, Lauer I, et al. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:889–96.
- [52] Breiteneder H. Thaumatin-like proteins—a new family of pollen and fruit allergens. *Allergy* 2004;59:479–81.
- [53] Palacin A, Tordesillas L, Gamboa P, et al. Characterization of peach thaumatin-like proteins and their identification as major peach allergens. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1422–30.
- [54] Soman KV, Midoro-Horiuti T, Ferreon JC, et al. Homology modelling and characterization of IgE binding epitopes

- of mountain cedar allergen Jun a 3. *Biophys J* 2000;79:1601–9.
- [55] Fujimura T, Futamura N, Midoro-Horiuti T, et al. Isolation and characterization of native Cry j 3 from Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *Allergy* 2007;62:547–53.
- [56] Mori T, Yokoyama M, Komiyama N, et al. Purification, identification, and cDNA cloning of Cha o 2, the second major allergen of Japanese cypress pollen. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;263:166–71.
- [57] Swoboda I, Grote M, Verdino P, et al. Molecular characterization of polygalacturonases as grass pollen-specific marker allergens: expulsion from pollen via submicronic respirable particles. *J Immunol* 2004;172:6490–500.
- [58] Hsieh K, Anthony HC, Huang, et al. Lipid-rich tapetosomes in Brassica tapetum are composed of oleosin-coated oil droplets and vesicles, both assembled in and then detached from the endoplasmic reticulum. *Plant Journal* 2005;43:889–99.
- [59] Dutau G, Rancé F. Historique et description des principales allergies croisées. *Rev Fr Allergol* 2009;49:180–8.
- [60] Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:937–43.
- [61] Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962–9.
- [62] Kremser M, Lindermayr W. Frequency of the so-called “apple allergy” (“apple contact urticaria syndrome”) in patients with birch pollinosis. *Z Hautkr* 1983;58:543–52.
- [63] Pauli G, Bessot JC, Dietemann-Molard A, et al. Celery sensitivity: clinical and immunological correlations with pollen allergy. *Clin Allergy* 1985;15:273–9.
- [64] Wüthrich B, Stager J, Johansson SG. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy* 1990;45:566–71.
- [65] Stager J, Wüthrich B, Johansson SG. Spice allergy in celery-sensitive patients. *Allergy* 1991;46:475–8.
- [66] Figueroa J, Blanco C, Dumpiérrez AG, et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy* 2005;60:48–55.
- [67] Anderson Jr LB, Dreyfuss EM, Logan J, et al. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy* 1970;45:310–9.
- [68] Enberg RN, Leickly FE, McCullough J, et al. Watermelon and ragweed share allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:867–75.
- [69] De Martino M, Novembre E, Cozza G, et al. Sensitivity to tomato and peanut allergens in children monosensitized to grass pollen. *Allergy* 1988;43:206–13.
- [70] Reindl J, Rihs HP, Scheurer S, et al. IgE reactivity to profilin in pollen-sensitized subjects with adverse reactions to banana and pineapple. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:105–14.
- [71] Van Ree R, Fernandez-Rivas M, Cuevas M, et al. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:726–34.
- [72] Enrique E, Alonso R, Bartolomé B, et al. IgE reactivity to profilin in *Platanus acerifolia* pollen-sensitized subjects with plant-derived food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:335–42.
- [73] Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010;6:1–14.
- [74] Herrmann D, Henzgen M, Frank E, et al. Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995;5:259–67.
- [75] Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368–73.
- [76] Bolhaar STHP, Tiemessen MM, Zuidmeer L, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin test and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004;34:761–9.
- [77] Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, et al. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004;59:1272–6.