

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 25 Avril 2016
Par M. VERHILLE Jean-Pierre**

Allergies croisées pollens / aliments

Membres du jury :

Président : GARÇON Guillaume, Professeur de toxicologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur(s) : HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences d'immunologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : WIART Arnaud, Pharmacien, pharmacie du pont noir à Jeumont



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPRez Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUx Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)

M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Aux membres du jury :

Monsieur GARÇON Guillaume : Président du jury

Pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse

Monsieur HERMANN Emmanuel : Conseiller de thèse

Pour le temps passé à me conseiller et à me redonner confiance dans les moments les plus difficiles. Pour votre disponibilité et pour avoir su m'épauler, sincères et chaleureux remerciements

Monsieur WIART Arnaud

Pour m'avoir accueilli durant l'intégralité des stages de pharmacie. Pour avoir eu le courage et la patience de me garder et me supporter aussi longtemps.

A ma famille :

A mes parents :

Pour l'amour et l'éducation que vous m'avez apportés. Pour votre soutien et votre confiance, et surtout à mon père pour avoir été le seul à me croire capable de réussir ces études.

Je vous dédie cette thèse.

A mes frères :

Merci pour avoir toujours été à mes côtés.

A ma compagne :

Pour avoir toujours été là afin de me redonner confiance en moi et également pour toute la relecture de cette thèse ainsi que de la correction des quelques fautes d'orthographe initialement présentes.

A mes amis :

Mes collègues de la pharmacie du pont noir :

Pour m'avoir supporté pendant ces cinq années de stage et pour continuer à le faire aujourd'hui.

Mes confrères : (David, Vannak, Quentin, Ludo ...)

A tous pour avoir rendu agréable ces six années d'études, grâce à vous cela m'a paru moins long voire même trop court.

Merci également à toutes celles et ceux que j'aurais pu oublier...

Table des matières

INTRODUCTION.....	12
I GENERALITE	14
I - 1 ÉPIDEMIOLOGIE DES ALLERGIES CROISEES	14
I - 2 DEFINITIONS	16
I - 3 TROPHALLERGENE	17
I - 4 PNEUMALLERGENE.....	18
I - 5 MECANISMES ET FACTEURS DE RISQUE	18
I - 5 - A Mécanismes.....	18
I - 5 - A - a Phase de sensibilisation	19
I - 5 - A - b Phase effectrice.....	20
I - 5 - B Facteurs de risques	21
I - 5 - B - a Génétique.....	21
I - 5 - B - b Environnement.....	22
I - 5 - B - c Environnement intérieur.....	24
I - 5 - B - d Pollution.....	24
I - 5 - B - e Comportement alimentaire.....	26
I - 6 MISE EN EVIDENCE D'UNE ALLERGIE CROISEE	26
II SYMPTOMES ET TRAITEMENTS.....	29
II - 1 SYMPTOMES.....	29
II - 1 - A Choc anaphylactique.....	29
II - 1 - B Angio-oedeme	30
II - 1 - C Asthme	30
II - 1 - D Rhinite.....	31
II - 1 - E Conjonctivite.....	32
II - 1 - F Urticaire	33
II - 1 - G Eczéma.....	33
II - 1 - H Syndrome oral.....	33
II - 1 - I Symptômes digestifs.....	34
II - 2 IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE	34
III DIAGNOSTIC	38
III - 1 INTERROGATOIRE.....	38
III - 1 - A Facteur prédisposant.....	39
III - 1 - B Facteur étiologique	40
III - 1 - C Facteur déclenchant.....	40
III - 1 - D Facteur favorisant.....	41
III - 1 - E Facteur environnemental.....	41
III - 2 TEST CUTANE.....	41
III - 3 TEST EPI-CUTANE	42

III - 4	IGÉ TOTALE	43
III - 5	IGÉ SPECIFIQUE.....	45
III - 6	TEST DE PROVOCATION	47
IV	PRINCIPALES FAMILLES D'ALLERGENES CROISANT ENTRE LES POLLENS ET LES ALIMENTS.....	49
IV - 1	PR10	52
IV - 1 - A	<i>Présentation.....</i>	52
IV - 1 - B	<i>Rôle physiologique.....</i>	52
IV - 1 - C	<i>Aliments et pollens contenant des PR10.....</i>	53
IV - 1 - D	<i>caractéristiques et localisations</i>	54
IV - 1 - E	<i>Structure et isoformes.....</i>	56
IV - 1 - F	<i>Symptômes</i>	57
IV - 1 - G	<i>Diagnostic d'allergie</i>	57
IV - 1 - H	<i>Syndrome pollen-aliment fréquemment rencontré.....</i>	58
IV - 1 - H - a	Bouleau : Bet v 1 (17kDa)	58
IV - 1 - H - b	Pomme : Mal d 1	60
IV - 2	PROFILINES	63
IV - 2 - A	<i>Présentation.....</i>	63
IV - 2 - B	<i>Rôle physiologique.....</i>	64
IV - 2 - C	<i>Aliments et pollens contenant des profilines</i>	65
IV - 2 - D	<i>Localisation et caractéristiques</i>	67
IV - 2 - E	<i>Structure et isoformes.....</i>	68
IV - 2 - F	<i>Symptômes</i>	70
IV - 2 - G	<i>Diagnostic d'allergie</i>	72
IV - 2 - H	<i>Syndrome pollen-aliment fréquemment rencontré.....</i>	72
IV - 3	LTP.....	73
IV - 3 - A	<i>Présentation.....</i>	73
IV - 3 - B	<i>Rôle physiologique.....</i>	73
IV - 3 - C	<i>Aliments et pollens contenant une LTP.....</i>	75
IV - 3 - D	<i>Localisation et caractéristiques.....</i>	76
IV - 3 - E	<i>Structure et isoformes.....</i>	78
IV - 3 - F	<i>Symptômes</i>	82
IV - 3 - G	<i>Diagnostic d'allergie</i>	83
IV - 3 - H	<i>Syndrome pollen-aliment fréquemment rencontré.....</i>	83
IV - 3 - H - a	Ambroisie	83
IV - 3 - H - b	Pêche.....	84
IV - 3 - H - c	Pomme	84
IV - 4	AUTRE FAMILLE MOLECULAIRE POTENTIELLEMENT RESPONSABLE DE REACTIVITES CROISEES ENTRE POLLEN ET ALIMENT.....	84
IV - 4 - A	<i>Le CCD.....</i>	84

<i>IV - 4 - B Les isoflavones réductases.....</i>	<i>88</i>
<i>IV - 4 - C Les 1-,3β-glucanases.....</i>	<i>88</i>
<i>IV - 4 - D Les Thaumatin-like.....</i>	<i>89</i>
<i>IV - 4 - E Les polygalacturonases.....</i>	<i>89</i>
<i>IV - 4 - F Les oléosines.....</i>	<i>89</i>
V ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....	90
VI CONCLUSION.....	93
VII ANNEXES.....	94
VIII BIBLIOGRAPHIE.....	99
IX TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	111

INTRODUCTION

Le monde de l'allergologie a considérablement évolué ces dernières années. L'apparition de nouveaux allergènes et l'augmentation des allergies déjà existantes font de l'allergologie une médecine en pleine expansion qui concerne de plus en plus de personnes.

Au fil des années, les regards se tournent vers les nouveautés thérapeutiques et diagnostiques afin de mieux comprendre les mécanismes amenant un individu à être allergique pour mieux le soigner. L'amélioration des traitements curatifs font que certaines allergies peuvent être soignées définitivement. Jusque-là, seuls les traitements chroniques préventifs essentiellement à base d'antihistaminiques pris au long cours diminuaient le risque de réaction anaphylactique.

Les allergies croisées ont fait l'objet d'études plus approfondies depuis les années 1970-1980, en particulier les allergies croisées entre les pollens et les aliments (1).

Cette nouvelle branche de l'allergologie est récente avec énormément de choses découvertes ces trente dernières années et encore plus à découvrir.

Les allergies croisées sont extrêmement fréquentes car certaines protéines à l'origine d'allergies sont conservées au sein d'une même famille de plantes. Une même plante peut produire plusieurs isoformes d'un même allergène, avec quelques différences en acides aminés rendant les protéines différentes mais pouvant provoquer la même réaction allergique.

L'arrivée de l'allergologie moléculaire a permis de comprendre plus en détails l'apparition de réactivités croisées entre deux protéines de structure chimique proche et pourtant d'espèce taxonomique éloignée. C'est cette étude plus fine des allergènes qui a permis de regrouper ces protéines en familles d'allergènes, celles-ci permettant d'orienter la thérapeutique et le diagnostic.

La présence d'une réactivité croisée entre un pollen et un aliment repose sur la présence de protéine(s) en commun que peuvent partager ces deux espèces. Ces protéines n'ayant pas pour obligation d'avoir une homologie de séquence identique en tous points. Certaines zones sont plus ou moins importantes au sein de la protéine pour déclencher une immuno-réaction.

Certaines modifications peuvent toucher la structure tridimensionnelle de la protéine pouvant inhiber totalement l'immunogénicité de la protéine ; certaines modifications peuvent atteindre des régions épitopiques de la protéine diminuant la liaison au paratope, alors que certaines modifications peuvent passer totalement inaperçues et donner à la protéine un même pouvoir immunogène.

L'intérêt de comprendre le rôle de chaque acide aminé est de pouvoir prédire le pouvoir immunogène de protéines similaires, ainsi que de repérer les zones critiques pouvant par modification génétique aboutir à la formation de protéines capables d'induire une réponse immunitaire mais ayant perdue leur allergénicité. Le but étant d'arriver à obtenir des espèces ayant une IgE-réactivité faible voire nulle.

Les réactivités croisées observées entre un pollen et un aliment peuvent expliquer l'apparition de test cutané et/ou biologique positif sans manifestation clinique et peuvent également expliquer une allergie à toute une panoplie de pollens et d'aliments.

L'intérêt de ce travail est donc de rassembler les connaissances concernant les allergies croisées entre les pollens et les aliments. Cela passera par l'étude des protéines au niveau moléculaire afin de mieux comprendre pourquoi deux protéines différentes mais de structure proche peuvent donner une même réaction.

Nous verrons ensuite le rôle du pharmacien d'officine dans la stratégie thérapeutique. Pour cela nous rassemblerons sous forme de jaquettes les principales familles d'allergènes croisant et les différents pollens et aliments qui les composent afin de faciliter la compréhension de réactivités multiples.

I GENERALITE

I - 1 ÉPIDEMIOLOGIE DES ALLERGIES CROISEES

La sensibilisation à une protéine n'induit pas forcément de réaction allergique, cela traduit juste la réactivité d'un test de laboratoire. Il y a juste une immuno-réaction entre le sérum du patient et le composé testé. Cette réaction peut être liée à une forte homologie entre les protéines, qui sont de structure suffisamment proche pour positiver le test.

Le test de laboratoire ne reflète pas à l'identique le comportement de nos cellules immunitaires et donc la manifestation de réaction allergique. Cela permet juste d'orienter l'interrogatoire du clinicien.

Plusieurs études estiment entre 34 et 70% le risque qu'un sujet allergique au pollen de bouleau soit sensibilisé à certains fruits et légumes (1).

Les sensibilisations croisées entre le pollen de bouleau et les aliments se situent entre 7 et 15% de la population générale (2). Cela représente uniquement l'exemple du pollen du bouleau avec certains fruits et légumes, sachant que celui-ci est loin d'être le seul pollen pouvant provoquer des réactivités croisées...

D'autres pollens sont responsables de réactivité croisée ce qui augmente le pourcentage de la population générale ayant une sensibilisation croisée entre pollens et aliments.

Si on regarde cette fois-ci la prévalence d'allergie (c'est-à-dire une sensibilisation associée à des symptômes cliniques), il est difficile d'estimer le pourcentage de la population atteinte. On sait néanmoins que cela représente nettement plus que 1% de la population générale (3).

L'allergie à une protéine dépend principalement de la zone géographique.

On retrouvera plus d'allergie au pollen de bouleau dans le nord de l'Europe car cet arbre est présent en quantité importante dans ces régions. Dans le sud de l'Europe, le bouleau est moins fréquent mais d'autres espèces comme la pêche donneront plus facilement des allergies.

On voit clairement apparaître une différence entre le nord de l'Europe et le bassin méditerranéen. Le nord de l'Europe est plus touché par une sensibilisation aux PR10 (pathogenesis related plant proteins) souvent d'origine pollinique à cause du bouleau (Bet v 1). La région méditerranéenne étant plus atteinte de sensibilisation aux LTP (Protéine de transfert lipidique) d'origine pollinique controversée avec une tendance pour la primo sensibilisation d'origine alimentaire avec la pêche et la pomme ou la sensibilisation transcutanée par les LTP contenue dans les poils formant le duvet de la pêche.

Une étude comparative entre l'Europe centrale et la région méditerranéenne (Espagne) sur la sensibilisation à la LTP de cerise (Pru av 3) a montré que la sensibilisation à cette LTP était plus importante en Espagne avec des symptômes systémiques plus fréquents également. Cependant la sensibilisation à la LTP de cerise existe aussi en Europe centrale mais la symptomatologie prédominante étant le syndrome oral (4).

Des tests cutanés à rPru av 3 (l'allergène recombinant de la LTP de cerise) réalisés chez des patients présentant un test de provocation orale positif à la cerise montrent clairement une disparité Nord-Sud avec des tests cutanés positifs chez 4% des suisses et 88% des espagnols (5).

Une autre étude portant sur l'allergie à la noisette chez cinquante-deux patients ayant un test de provocation orale (TPO) positif de différents pays (Danemark, Suisse et Espagne) montre que l'allergie à la LTP de la noisette (Cor a 8) est présente chez 71% des espagnols, 15% des suisses et 5 % des danois (6). (Tableau 1)

TABEAU 1 : PREVALENCE DES ALLERGENES DE NOISETTE INCRIMINES EN FONCTION DES DIFFERENTS PAYS

Pays \ Allergène	LTP (Cor a 8)	PR 10 (Cor a 1)
Danemark	5%	100%
Suisse	15%	100%
Espagne	71%	18%

Le tableau 1 nous montre qu'il existe une forte disparité entre le Nord et le Sud. Une sensibilisation plus importante au pollen de bouleau est constatée dans le Nord

(Danemark) avec principalement une allergie au PR 10, alors que dans le Sud (Espagne), la sensibilisation se fait principalement via la LTP de la pêche.

Les bouleaux sont des arbres beaucoup plus présents dans les régions du nord de l'Europe à l'inverse des pêchers présents en quantité plus importante dans le sud de l'Europe.

L'épidémiologie des allergies dépend donc de l'environnement auquel nous sommes confrontés. Si l'allergène est présent dans l'environnement, le risque d'en développer une allergie sera plus élevée.

I - 2 DEFINITIONS

Les définitions sont tirées de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) et de la WAO (World Allergy Organization).

L'hypersensibilité est un terme général qui correspond à toutes sortes de réactions inattendues de la peau et des muqueuses. Elle peut être d'origine allergique ou non. « L'hypersensibilité provoque des symptômes objectifs, reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini et toléré par des individus normaux. »

La sensibilisation correspond à la réactivité biologique de l'individu vis-à-vis de l'allergène sans manifestation clinique c'est-à-dire la présence d'IgE à l'origine de test cutané et/ou sanguin positif. Cette sensibilisation pouvant aboutir dans un second temps à un phénomène allergique lorsque la présence de symptôme est avérée.

Dans la majorité des cas, on rencontre des sensibilisations croisées et plus rarement des allergies croisées.

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques. C'est une sensibilisation avec la présence de symptôme(s) clinique(s).

Un antigène est une substance capable d'induire une réponse immunitaire. Lorsque la manifestation se traduit par une réponse excessive de l'organisme avec la symptomatologie de l'allergie, on parle d'allergène.

Par définition, lorsqu'au moins 50 % des patients allergiques à une source allergénique donnée présentent des IgE contre un de ses allergènes, celui-ci est dit allergène majeur. Inversement, un allergène pour lequel moins de 50 % des patients allergiques présentent des IgE spécifiques est dit allergène mineur. Une source allergénique peut contenir un ou plusieurs allergènes majeurs et mineurs. Les profils de sensibilisation à une même source allergénique peuvent varier selon la population étudiée, relativisant les notions d'allergène majeur et mineur.

I - 3 TROPHALLERGENE

Lorsque tout va bien, les antigènes présents dans la nourriture ne déclenchent pas de réaction immunitaire, ils sont « tolérés ». La tolérance immunitaire fait intervenir des lymphocytes T régulateurs adaptatifs au niveau du GALT (tissu lymphoïde associé au tube digestif). Ce tissu est riche en TGF β et cellules dendritiques (CD103+ et présentant des intégrines $\alpha 4\beta 7$) productrices d'acides rétinoïques qui vont orienter les lymphocytes T effecteurs vers une synthèse de Foxp3 les transformant en lymphocytes T régulateurs producteurs de TGF β (7) (8).

La tolérance périphérique se fait également par délétion ou anergie des lymphocytes T spécifiques. L'anergie lymphocytaire fait intervenir la transduction de deux signaux distincts : un récepteur pour l'antigène et des récepteurs de co-stimulation (B7).

Lorsque que les antigènes alimentaires sont reconnus par le système immunitaire et déclenchent une réponse inappropriée, le ou les antigènes alimentaires sont qualifiés de trophallergène.

Dans la majorité des cas, les antigènes contenus dans l'alimentation sont tolérés mais le système immunitaire peut les reconnaître et déclencher une réponse inappropriée. Dans ce cas, l'aliment ingéré déclenche les symptômes d'une allergie. Dans le cadre des allergies croisées entre les pollens et les aliments, c'est souvent la primo-sensibilisation respiratoire qui prédomine.

I - 4 PNEUMALLERGENE

Un allergène passant au niveau respiratoire est qualifié de pneumallergène.

Les muqueuses permettent une protection contre les allergènes présents dans l'environnement par différentes méthodes.

- Les cellules épithéliales jouent un rôle de barrière étanche vis-à-vis des allergènes.
- Les cellules ciliées et les sécrétions muqueuses permettent de renvoyer les macromolécules et les particules au niveau du carrefour oropharyngé.
- Les ramifications bronchiques et la taille décroissante des bronches et bronchioles limitent la pénétration des allergènes.

Tout est mis en œuvre pour limiter le passage de ces allergènes au niveau du poumon profond.

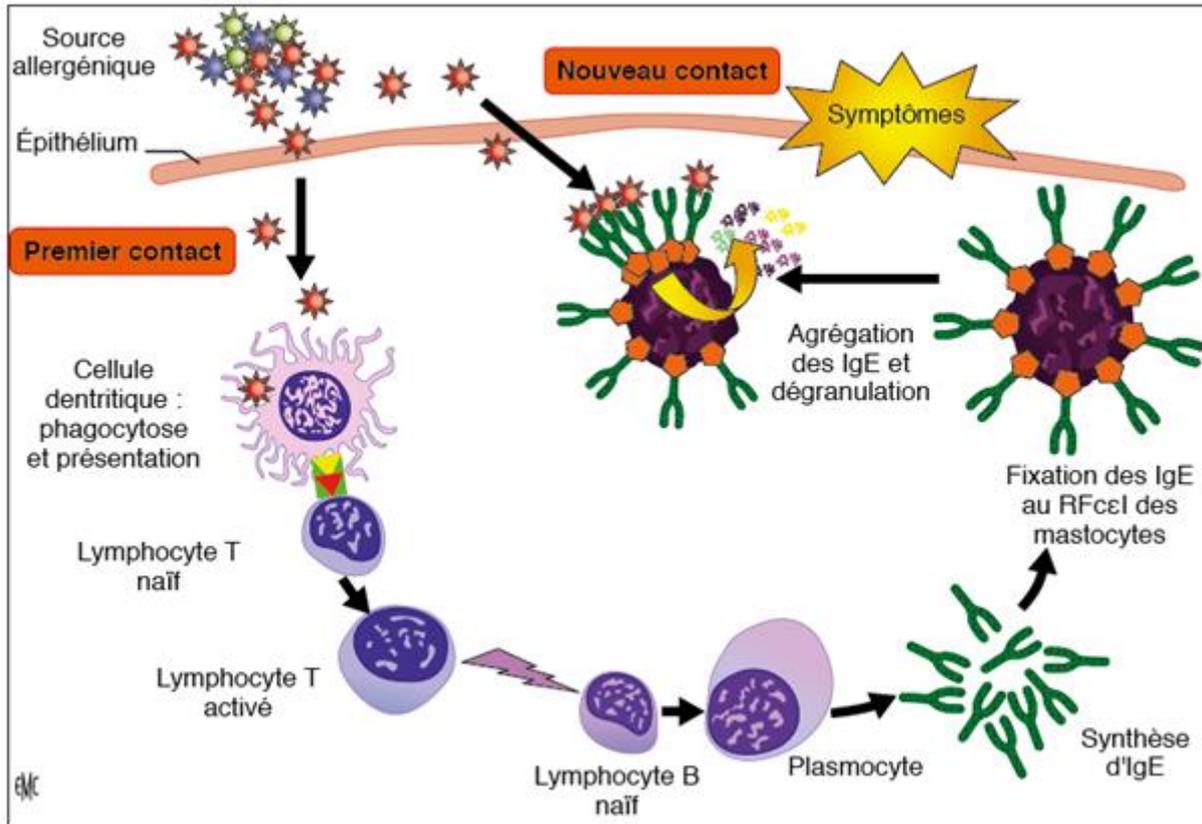
Néanmoins, même si ce mécanisme est extrêmement contrôlé, certains allergènes peuvent passer et déclencher une réaction immunitaire.

I - 5 MECANISMES ET FACTEURS DE RISQUE

I - 5 - A MECANISMES

L'allergie commence par une phase de sensibilisation où l'individu produit des IgE vis-à-vis d'un ou plusieurs allergène(s). Ces IgE vont venir se fixer sur les mastocytes et basophiles. Lors d'un second contact avec l'allergène, une réaction allergique pourra avoir lieu (Figure 1).

FIGURE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERSENSIBILITE A L'IMMUNOGLOBULINE E (IGE) (9).



I - 5 - A - a PHASE DE SENSIBILISATION

La peau et les muqueuses limitent la pénétration des antigènes. Lorsqu'ils arrivent à passer, la cellule dendritique peut internaliser l'antigène qui sera coupé en plusieurs peptides qui se lieront au HLA pour former un complexe peptide-HLA qui sera présenté au lymphocyte T naïf.

Le lymphocyte T naïf peut aboutir à la formation de clone spécifique de lymphocyte T Helper ou T cytotoxique.

Dans l'hypersensibilité immédiate (type 1) c'est le lymphocyte Th qui va nous intéresser car il participe à la coopération T-B et active les lymphocytes B en plasmocytes à l'origine de la production d'immunoglobulines.

Le choix du type d'immunoglobulines (Ig) se fera en fonction de l'environnement en cytokines. La présence d'IL-4 (interleukine-4) et IL-13 et l'absence d'IL-10, IFN γ et TGF β orienteront vers la formation d'IgE.

Les IgE ainsi produits viendront se fixer sur les mastocytes et basophiles et resteront fixés dessus.

Les IgE ne sont actives qu'après fixation à leurs récepteurs spécifiques exprimés à la surface des basophiles circulants et des mastocytes tissulaires.

I - 5 - A - b PHASE EFFECTRICE

Lors de cette phase, les IgE fixées sur les mastocytes et basophiles sont activées via leurs liaisons aux récepteurs spécifiques (FC ϵ R1 et FC ϵ R2). La liaison entre l'allergène et l'IgE est de faible affinité avec la présence de liaisons non covalentes (hydrogène, hydrophobe, Van Der Waals, électrostatique...).

Il faut la présence de dimère d'IgE pour aboutir à l'activation cellulaire. Autrement dit, il faut la présence de deux IgE pontant un antigène pour aboutir à la dégranulation.

Il existe deux types de récepteurs spécifiques aux IgE :

FC ϵ R1 : récepteur de forte affinité induisant :

- Une dégranulation par exocytose libérant leur contenu formé de médiateurs préformés : histamine, protéases, sérotonine, héparine, protéoglycanes...
 - o Histamine :

L'histamine provoque une vasodilatation des capillaires d'action rapide et brève à l'origine d'érythème, œdème, papule, urticaire et flush mais aussi de chute de tension artérielle dans les chocs anaphylactiques.

L'histamine provoque également une stimulation des terminaisons nerveuses nociceptives en particulier au niveau cutané par stimulation des fibres C à l'origine de douleur de type brûlure, démangeaison, prurit mais également un effet provocateur sur les éternuements.

L'histamine peut également être à l'origine de larmoiements, d'hypersalivation mais aussi de rhinorrhée.

- o Protéases :
 - La tryptase qui augmente la réactivité des muscles lisses bronchiques provoque de l'œdème,
 - La chymase
- o Protéoglycane :

- Synthèse et sécrétion de médiateurs lipidiques néoformés : phospholipase A2 qui dégrade l'acide arachidonique en :
 - Prostaglandine D2 (PGD2) via la cyclo-oxygénase (COX) qui a un effet vasodilatateur et bronchoconstricteur.
 - Leucotriène C4 (LTC4) via la lipooxygénase.
 - Platelet activating factor (PAF).
 - Synthèse et sécrétion de cytokines.

Un large éventail de cytokines pro-inflammatoires est rapidement libéré lors de la dégranulation. Elles sont responsables de l'inflammation allergique chronique. L'IL-13 induit une hypertrophie des muscles lisses, le dépôt de fibres de collagènes et l'hypersécrétion de mucus.

FCεR2 (= CD23) : récepteur de faible affinité. Internalisant les complexes immuns contenant des IgE pour les présenter aux lymphocytes T.

I - 5 - B FACTEURS DE RISQUES

I - 5 - B - a GENETIQUE

La génétique a un rôle important dans l'apparition d'allergies. De nombreux gènes de susceptibilité d'allergie sont mis en évidence. On retrouve par exemple des gènes situés sur les chromosomes 5, 6, 11 et 14 bien que beaucoup d'autres chromosomes peuvent être mis en cause. On peut citer par exemple la région 11q13 correspondant au gène FcεRIβ qui régule la production d'IgE totale et spécifique.

L'atopie est une tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE, en réponse à de faibles doses d'allergènes, généralement des protéines, et à développer des symptômes typiques comme l'asthme, la rhino-conjonctivite ou l'eczéma.

L'atopie peut donc être résumée comme étant la prédisposition génétique à synthétiser de grande quantité d'anticorps IgE. Elle reflète une prédisposition et non une maladie.

Le phénotype atopique est lié à un marqueur sur le chromosome 11 ; l'hyperréactivité bronchique avec un marqueur du chromosome 5 ; le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) avec le chromosome 6. (10)

De plus des études familiales montrent que le risque pour un enfant de développer une maladie atopique est de 40 à 60% si les deux parents sont atopiques alors qu'il n'est que de 5 à 10% si aucun des deux parents n'est atopique (11).

Les gènes de susceptibilité donnent des risques relatifs allant en moyenne de 2 à 4, ce qui permet de dire que la génétique a un rôle important et non modulable dans l'apparition d'allergies (12).

Cependant, la génétique n'explique pas à elle seule l'augmentation du nombre de cas d'allergies ces dernières années. En effet, le nombre d'allergie a été multiplié en moyenne par deux en vingt ans. Par exemple, la ville de Paris a vu son nombre de jeunes allergiques de 21 ans, passé de 3,3% en 1968 à 5,4% en 1982, et même bondir à 13,9% en 1992. (13)

Cet intervalle représente une durée trop courte pour avoir une modification de la génétique. D'autres facteurs sont donc à l'origine de cette multiplication du nombre d'allergies.

I - 5 - B - b ENVIRONNEMENT

L'environnement a considérablement évolué ces dernières années. Les modifications alimentaires, la pollution, l'augmentation du nombre d'animaux de compagnie, l'augmentation de la température intérieure...pourraient avoir pour conséquence l'augmentation de l'incidence d'allergie.

L'environnement a un rôle majeur dans la survenue d'allergies puisque la confrontation de l'individu avec les différents pathogènes environnementaux oriente la réponse immunitaire.

La théorie hygiéniste pourrait être l'une des explications de cette augmentation. Cette théorie montre l'impact de l'environnement microbiologique sur l'apparition de manifestations allergiques.

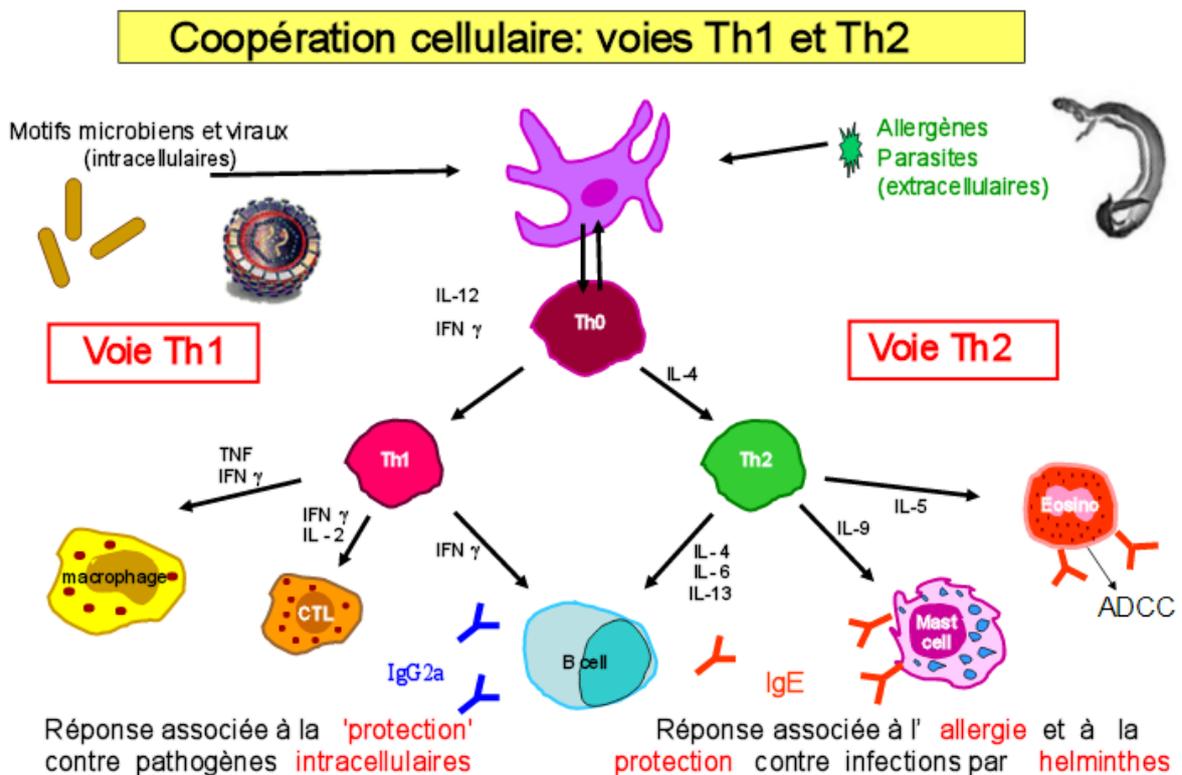
A figure 2 nous montre que dans la population des lymphocytes T auxiliaires CD4+, on retrouve deux sous-populations : les Lymphocytes T helper de type 1 (Th1) et de type 2 (Th2).

Les lymphocytes Th1 produisent de l'interleukine 2 (IL2), de l'interféron gamma (IFN γ) et du TNF β permettant l'activation des macrophages, l'élimination de pathogènes intracellulaires et les hypersensibilités retardées. L'IFN γ exerce un contrôle négatif de la réponse Th2.

Les lymphocytes Th2 produisent différentes interleukines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10...). L'IL-5 permet la croissance et la différenciation des polynucléaires éosinophiles. L'IL-4 participe à la production d'IgE important dans les mécanismes d'hypersensibilité immédiate et exerce également un contrôle négatif de la réponse Th1.

Le fait d'orienter la réponse immunitaire vers un profil Th2 stimule la production d'IgE pouvant être à l'origine de la pathologie allergique immédiate.

FIGURE 2 : DUALITÉ RÉPONSE TH1/TH2 (14)



Les enfants à la campagne, exposés à différents animaux et bétails, seraient protégés des maladies allergiques. Le fait d'être confronté aux lipopolysaccharides (LPS) des

germes à Gram négatif et des excréments d'animaux stimulent leur système Th1 au détriment du système Th2 producteur d'IgE (15).

Les pays en voie de développement connaissent de plus en plus de cas d'allergie. La présence d'helminthe aurait un effet protecteur des pathologies allergiques (16). Les helminthes comme les allergies IgE-médiées suivent la voie Th2. Cela pourrait donner comme conséquence une augmentation de ces pathologies allergiques via une stimulation du système Th2 au détriment de Th1. Or, les helminthes exerceraient un effet immunosuppresseur sur les allergies par un phénomène d'échappement réorientant la réponse immunitaire vers le système Th1. Cet échappement sera lié à la formation de cellules T régulatrices et de FOXP3 (17).

L'augmentation de l'hygiène aurait donc provoqué un défaut d'« éducation » du système immunitaire en faveur d'une réponse Th2.

I - 5 - B - c ENVIRONNEMENT INTERIEUR

L'augmentation de la température et de l'hygrométrie dans les maisons font que les acariens prolifèrent plus facilement que dans les zones dites « froides ». L'allergie aux acariens est très fréquente dans le sud de la France alors qu'elle reste anecdotique en Finlande (18).

De plus, la présence d'animaux de compagnies et même de nouveaux animaux de compagnies (NAC) potentiellement porteurs d'allergènes diversifie et augmente le risque d'allergie.

I - 5 - B - d POLLUTION

La pollution atmosphérique aurait un effet « adjuvant » sur l'allergie. La pollution possède une synergie d'action avec les allergènes provoquant une augmentation plus importante d'IgE mais aussi une orientation du système immunitaire en faveur d'une

réponse Th2 à l'origine également d'une production d'IgE. Les principaux polluants responsables sont NO₂, SO₂ et O₃ émis principalement par les véhicules diesels (19). D'autres études montrent également que la pollution n'a pas seulement un rôle dans l'aggravation d'une allergie déjà existante mais elle pourrait également être à l'origine d'allergie en favorisant une réponse Th2 à l'origine de la production d'IgE chez des sujets non atopiques (20).

Les polluants sont également capables de véhiculer les allergènes plus facilement vers les voies respiratoires profondes les rendant ainsi plus accessibles (21).

Les études réalisées sur l'ambrosie (plante à l'origine d'allergies croisées avec des aliments) montrent qu'un taux d'IgE spécifique de cet allergène dans le liquide nasal était plus élevé après exposition de l'allergène associé aux particules de diesel qu'après exposition à l'allergène seul (22).

La pollution aurait également un rôle inflammatoire lié au stress oxydatif provoqué par les polluants. NO₂, SO₂ et O₃ produiraient des espèces réactives de l'oxygène qui, par perturbation de l'homéostasie rédox, provoqueraient des stress oxydant au niveau de l'épithélium bronchique à l'origine de la production de cytokines pro-inflammatoires (23) (24).

Les conséquences directes de la pollution atmosphérique sur l'homme se traduisent par une aggravation des manifestations allergiques voire un déclenchement d'une allergie. Cela s'explique par une mise à disposition des allergènes beaucoup plus importante ainsi qu'un état inflammatoire prédisposant.

Cependant, la pollution a également un impact indirect dans l'allergie puisque les principaux allergènes des végétaux sont des protéines de stress et donc la production de ces protéines est augmentée en cas de stress causé par la pollution. L'allergène majeur du bouleau (Bet v 1) en est un exemple concret puisque celui-ci est en augmentation dans les pollens et les feuilles d'arbres situés en centre-ville (Vienne) plutôt qu'en zone reculée où la pollution est moins importante (25).

I - 5 - B - e COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

La diversification alimentaire trop tardive chez l'enfant pourrait être à l'origine d'allergies alimentaires précoces et pouvant persister. Les dernières recommandations de pédiatrie invitent à diversifier l'alimentation dans la « fenêtre de tolérance » située entre 4 et 6 mois (17 et 24^{ème} semaines) (26) (27) (28) : cela permet de diminuer le risque d'allergie. Une diversification alimentaire trop tardive n'a pas d'effet préventif (29) et peut même être à l'origine de l'apparition d'eczéma (30), asthme, rhinite allergique (31), sensibilisation ou allergie alimentaire (32).

La diversification alimentaire doit être la même chez l'enfant atopique ou non. Les régimes d'exclusion se feront uniquement en cas d'allergie avérée.

Chez l'adulte, plus la diversification alimentaire est importante, plus le risque de développer des allergies est élevé. L'introduction de nouveaux aliments, notamment les fruits exotiques comme le kiwi, le litchi, la banane... donne naissance à des allergènes méconnus au début du XX^{ème} siècle mais consommés régulièrement de nos jours.

L'arachide, à l'origine de nombreuses allergies alimentaires aux Etats-Unis, a traversé l'Atlantique avec l'américanisation de l'alimentation provoquant ainsi des allergies en France (33).

I - 6 MISE EN EVIDENCE D'UNE ALLERGIE CROISEE

Aucune méthode in vitro ne permet d'affirmer à 100% une réactivité croisée in vivo. En règle générale, la réactivité croisée est la somme de deux indices :

- D'une part, la pertinence clinique de deux allergies associées fréquemment chez les patients (par exemple, on constate que chez les sujets allergiques au pollen de bouleau, l'allergie à la pomme est significativement supérieure à la population moyenne)
- D'autre part, le pourcentage d'inhibition in vitro. Pour un allergène A, on regarde si un allergène B arrive à déplacer la liaison entre l'allergène A et son IgE. Il

n'existe pas de consensus mais la règle des 50% d'inhibition reste le plus souvent choisie (2).

Ces deux critères permettent de différencier la co-réactivité de la réactivité croisée. La co-réactivité met en jeu plusieurs protéines de nature et structure différentes alors que la réactivité croisée implique des protéines de composition et de structure proches.

La biologie moléculaire actuelle utilisant différentes techniques telles que la résonance magnétique nucléaire, la cristallographie par diffraction des rayons X, les techniques de modélisation ainsi que la détermination de séquence en acides aminés automatisée ont permis de mettre en évidence les réactivités croisées.

En effet, pour avoir une réaction croisée, il faut une certaine homologie de structure entre les différents allergènes. On considère que si cette homologie séquentielle en acides aminés est inférieure à 35%, la probabilité de réaction croisée est quasi-nulle ; par contre au-delà de 70%, la réaction croisée est quasi-systématique (2).

L'homologie de séquence est calculée en alignant les protéines les unes à côté des autres de sorte que le maximum d'acides aminés soit identique au même endroit pour le plus grand nombre d'entre elles. Cependant celle-ci ne permet pas de prédire d'une éventuelle allergie croisée. Par exemple, certaines isoformes de Bet v 1 peuvent perdre leur IgE-réactivité par modification d'un seul acide aminé dans leur séquence, alors que d'autres protéines comme celle de la famille des profilines peuvent être à l'origine d'allergie croisée même si leur homologie de séquence en acides aminés ne dépasse pas les 50%.

Ainsi, l'homologie de séquence en acides aminés est une aide afin d'évaluer le risque d'allergie croisée mais ne permet en aucun cas à lui seul de le prédire car certains acides aminés constituant les allergènes peuvent avoir un rôle crucial dans l'IgE-réactivité.

D'autres critères sont donc à prendre en compte afin de mieux évaluer ce risque :

- Certaines protéines sont composées de « domaines » juxtaposés et c'est principalement ces domaines qui sont responsables du potentiel allergénique de la plante. L'homologie de séquence en acides aminés globale n'aura que peu d'intérêt, le plus important étant l'homologie de séquence en acides aminés des domaines en question. On peut donc avoir des réactivités croisées entre deux protéines ayant une homologie de séquence globale proche de 50%

seulement. Cependant, les autres acides aminés composant la protéine ne doivent pas dénaturer la structure tridimensionnelle de l'allergène.

- La forme « globulaire » de la protéine joue également un rôle majeur. La conformation spatiale de la protéine va également être déterminante dans l'IgE réactivité de la protéine. Certains acides aminés vont jouer un rôle fondamental dans la conformation tridimensionnelle de la protéine. Certaines modifications n'affecteront que très peu la structure car garderont le même type de liaison (pont disulfure...) mais d'autres pourront la modifier fortement diminuant considérablement sa réactivité aux IgE.
- L'accessibilité des IgE aura également son importance car l'encombrement stérique de la protéine peut cacher les épitopes. De plus, ce sont les séquences de surface qui seront reconnues par les IgE. Le pourcentage d'homologie de séquence sera également important au niveau de la zone « exposée » au IgE. Par exemple, l'homologie de séquence globale entre Bet v 1 et Mal d 1 (respectivement les PR-10 du bouleau et de la pomme) n'est que de 56% ce qui pourrait laisser sous-entendre que la réactivité croisée entre les deux est faible. Cependant si on regarde l'homologie de séquence en surface, ce taux atteint 71%.

II SYMPTOMES ET TRAITEMENTS

La manifestation clinique d'un phénomène allergique n'est pas toujours typique. On retrouve la présence de symptômes non spécifiques et de gravités allant de la rhinite au choc anaphylactique.

Dans tous les cas, la thérapeutique comportera la prise d'un antihistaminique soit pris au long cours, soit pris à la demande.

II - 1 SYMPTOMES

II - 1 - A CHOC ANAPHYLACTIQUE

C'est la manifestation clinique la plus à craindre dans l'allergie. Elle se caractérise par la présence de symptômes systémiques sévères.

L'anaphylaxie est composée de quatre stades de gravités croissantes.

- Le stade 1 comporte la présence de signes cutanéomuqueux généralisés.
- Le stade 2 comporte une atteinte multi-viscérale modérée en plus des signes cutanéomuqueux. On retrouve également la présence de tachycardie et hypotension associées à une toux ainsi que des difficultés respiratoires.
- Le stade 3 met en jeu le pronostic vital du patient avec une atteinte multi-viscérale sévère imposant une thérapeutique spécifique. On a la présence de troubles du rythme cardiaque avec la présence de bradycardie ou tachycardie, pouvant être accompagnées de collapsus. On note également la présence de bronchospasme.
- Le stade 4 correspond à l'arrêt circulatoire ou respiratoire.

Les symptômes sont d'apparition brutale et soudaine (en générale quelques minutes après le contact avec l'allergène).

La prise en charge repose sur l'administration d'adrénaline, de corticoïde et d'antihistaminique en urgence puis par les gestes de réanimations usuels.

II - 1 - B ANGIO-OEDEME

L'angio-œdème ou œdème de Quincke se caractérise par un gonflement des tissus. Ces tissus peuvent être les lèvres, la langue, les paupières et même le larynx ou le pharynx pouvant être à l'origine d'un blocage des voies respiratoires.

Le traitement repose sur la prise d'antihistaminique si les voies respiratoires ne sont pas atteintes. En cas d'atteinte des voies respiratoires supérieures, un traitement à base d'adrénaline et de corticoïde injectable sera instauré en urgence.

II - 1 - C ASTHME

Selon la classification GINA (Global INitiative for Asthma), l'asthme est un syndrome inflammatoire chronique affectant les voies aériennes, pour lequel de nombreuses cellules jouent un rôle en particulier les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T. Chez certaines personnes, cette inflammation cause des épisodes répétés de sifflements, de dyspnées, de gênes thoraciques et de toux, particulièrement la nuit et/ou au petit matin. Ces symptômes sont habituellement associés à une large mais variable limitation des débits aériens. Cette limitation est au minimum réversible partiellement, soit spontanément, soit sous l'effet du traitement. Cette inflammation cause également une augmentation de la réactivité bronchique à des stimuli variés. L'asthme allergique peut être IgE dépendant ou non (IgG). Une exploration de la fonction respiratoire permet de mettre en évidence l'asthme.

Chez les enfants, dans 80% des cas, l'asthme a pour origine une ou plusieurs allergie(s) ; chez l'adulte cela représente 50%.

L'asthme va être classé en quatre stades selon la classification GINA.

TABLEAU 2 : STADES ET PALIERS DE L'ASTHME AINSI QUE SA PRISE EN CHARGE SELON LA CLASSIFICATION GINA

Stades	Symptômes	Fonction respiratoire	Traitement de fond Palier 1 à 5	Recours au β -2 courte durée d'action
Asthme intermittent Stade 1	Moins de 1 crise / semaine Moins de 2 épisodes nocturnes/ mois Aucun symptôme et fonction respiratoire normale entre les crises.	VEMS \geq 80% valeur théorique ou DEP > 80%	P1 : Aucun	<1/semaine Avant effort ou exposition allergique
Asthme persistant léger Stade 2	Plus de 1 crise / semaine mais moins de 1 crise/ jour Plus de 2 épisodes nocturnes/ mois affectant le sommeil.	VEMS ou DEP \geq 80% valeur théorique.	P2 : Corticoïde inhalé < 500 μ g/j \pm anti leucotriène	>1/semaine <1/j
Asthme persistant modéré Stade 3	Symptômes quotidiens et plus d'un épisode nocturne / semaine Activité physique et sommeil fréquemment perturbés.	VEMS ou DEP > 60- 80% de la valeur théorique	P3 : Corticoïde inhalé 500- 1000 μ g/j \pm β 2 longue durée \pm anti leucotriène	<3-4/j
Asthme persistant sévère Stade 4	Symptômes continus Exacerbations fréquentes Symptômes nocturnes fréquents Activité physique fortement limitée.	VEMS ou DEP < 60% de la valeur prévisible	P4 : Corticoïde inhalé 1000- 2000 μ g/j \pm β 2 longue durée \pm Théophylline P5 : P4 + corticoïde <i>per os</i> ou Omalizumab	Fonction des symptômes

Le traitement initié ou révisé se fera en fonction du stade de la pathologie.

On remarquera qu'un traitement de fond ne sera mis en place qu'à partir du palier 2, la thérapeutique du palier 1 reposant essentiellement sur la prise d'un agoniste β -2 pris à la demande.

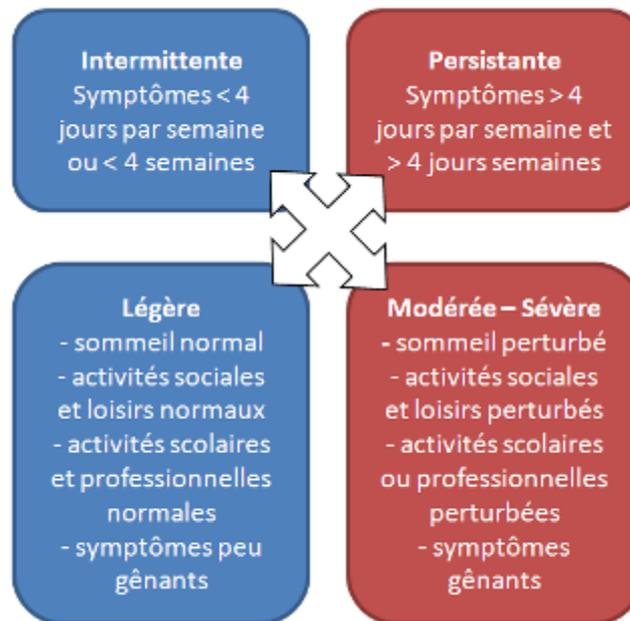
II - 1 - D RHINITE

La rhinite allergique est caractérisée par un prurit nasal associé à un prurit pharyngé et auriculaire, une rhinorrhée aqueuse, des éternuements et parfois une toux. La rhinite est souvent accompagnée d'une irritation conjonctivale. Elle est induite par une inflammation des muqueuses nasales suite à une exposition allergique.

La rhinite vasomotrice survient plutôt lors d'un changement de température, quelle que soit la période de l'année et ne présente pas de prurit pharyngé et conjonctival.

Pour évaluer l'impact de la rhinite allergique, il existe la classification ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)

FIGURE 3 : LES QUATRE STADES DE LA RHINO-CONJONCTIVITE SELON LA CLASSIFICATION ARIA (34).



Cette classification permet de définir quatre stades. On retrouve les stades « intermittent » ou « persistant » selon la fréquence des symptômes, et « léger » ou « modéré-sévères » selon le retentissement clinique des symptômes.

Le traitement reposera principalement sur la prise d'antihistaminique associé ou non aux corticoïdes nasaux. Les solutions salées hypertoniques peuvent également être utilisées.

II - 1 - E CONJONCTIVITE

La conjonctivite se manifeste par la rougeur de la conjonctive, le larmoiement, le chémosis (œdème) et surtout le prurit. Ces symptômes sont bilatéraux et surviennent toujours dans les mêmes circonstances. En règle générale, ils sont associés à une rhinite allergique.

La prise en charge thérapeutique repose sur l'administration d'antihistaminique associé ou non à la prise de collyre à base de cromone, d'antihistaminique ou d'anti-dégranulant.

II - 1 - F URTICAIRE

On retrouve dans l'urticaire des papules érythémateuses et œdémateuses, mobiles, fugaces et prurigineuses. Elle est due à une vasodilatation aigue induite par la libération d'histamine par les mastocytes de la peau.

Il existe différentes formes d'urticaire mais ayant pour point commun la libération d'un médiateur : l'histamine.

Le traitement repose donc sur la prise d'un antihistaminique associé ou non à une corticothérapie orale voire un deuxième antihistaminique (anticholinergique le soir et non anticholinergique le matin) (35).

II - 1 - G ECZEMA

Les inflammations locales de la peau sont appelées dermatites.

Lorsque celles-ci ne sont pas liées à un mécanisme immunologique, on parle de dermatites de contact toxiques ou irritatives.

Lorsqu'un mécanisme immunologique est mis en cause, on parle alors d'eczéma atopique. La dermatite atopique ou eczéma atopique est une maladie cutanée chronique et prurigineuse (36) touchant 15 à 20% des enfants (37).

Le traitement consiste en la prise d'un dermocorticoïde d'activité forte pouvant être associé à la prise d'antihistaminique (35).

II - 1 - H SYNDROME ORAL

Le syndrome oral, également appelé syndrome de Lessof, est une pathologie associée à un prurit buccal et parfois un œdème des lèvres. Cela commence en général par des démangeaisons autour de la bouche avec des picotements au niveau des lèvres, du voile du palais, du pharynx, de la luette et même de la langue. Il apparaît généralement

après l'ingestion de fruits ou de légumes chez des patients présentant une allergie aux pollens. Les allergènes mis en cause sont principalement non résistant à la digestion (PR10, profiline...) ce qui explique la localisation buccale des symptômes.

Ce symptôme est le plus fréquemment rencontré dans les allergies croisées entre les pollens et les aliments. En effet, 40% des patients atteints d'allergie pollinique seraient atteints d'un syndrome d'allergie orale (38). Alors que 22 millions de personnes en France sont concernées, cela fait du syndrome d'allergie orale, une maladie touchant près de 9 millions de personnes en France.

Sa prévalence en Europe centrale est estimée à 5% (39).

La prise en charge repose sur l'éviction de ou des aliment(s) en question associée à la prise d'antihistaminique.

II - 1 - I SYMPTOMES DIGESTIFS

L'allergie peut être à l'origine de symptômes digestifs tels que nausées, vomissement et diarrhée. Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques aux allergies.

La prise en charge repose sur la mise en place de traitements symptomatiques.

II - 2 IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE

La désensibilisation ou immunothérapie allergénique vise à induire une tolérance du patient vis-à-vis de l'allergène.

Dans le cadre des allergies croisées, la question fondamentale est : est-ce qu'une désensibilisation à un allergène moléculaire spécifique (par exemple Bet v 1 dans les allergies au bouleau) peut-elle améliorer les symptômes en cas de réactivité croisée avec un autre allergène (par exemple Mal d 1 dans les allergies à la pomme) ?

Le tableau 3 nous montre que la réponse à cette question est complexe. Certaines études ont montré un bénéfice d'une désensibilisation au pollen de bouleau dans le cadre d'un syndrome oral déclenché par un aliment. D'autres études ne montrent aucun bénéfice.

L'interprétation de ces résultats est cependant assez complexe car toutes les études ne sont pas basées sur les mêmes critères (certains en TPO double aveugle alors que d'autres en TPO ouvert où l'effet psychologique peut intervenir et où l'interprétation clinique peut être orientée volontairement ou non).

TABLEAU 3 : TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTES ETUDES MENEES SUR L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE DANS LE CADRE DES ALLERGIES CROISEES ENTRE POLLEN DE BOULEAU ET ALIMENTS (40).

SC : sous-cutanée / SL : sublinguale / OAS : syndrome oral / HC : histoire clinique / TPO(DA) : test de provocation orale (en double aveugle) / TC : tests cutanés

Ref	Auteur, année	Pays	Groupe patients (immuno-thérapie)							Groupe contrôle		avis auteurs
			IT avec	type IT	durée	Allergie alimentaire	Nombre patients	Critère diagn.	Résultat sur all. alimentaire	nombre contrôles	résultat	
1	Möller, 1989	Suède	bouleau	SC	3 ans	OAS (pomme, etc...)	19	HC	7 améliorations 4 détériorations	14	2 amélio. 0 détério.	pas d'effet positif
2	Herrmann, 1995	Allemagne	bouleau	SC	3 ans	pomme, etc..	13 avec OAS et 7 sans OAS	Quest.	9 améliorations 3 néo-allergies	aucun		effet bénéfique
3	Asero, 1998	Italie	bouleau	SC	1-3 ans	pomme	49	TPO ouvert	45% tolérance 39% amélioration	26	pas d'amélio. (TC)	effet bénéfique (surtout si TC pomme faible)
4	Bolhaar, 2004	Pays Bas	bouleau	SC	1 an	pomme	13	TPODA	9 améliorations	9	aucun changement	effet bénéfique
5	Skamstrup-Hansen, 2004	Danemark	bouleau	SC	2 ans	pomme	10 avec OAS et 5 sans OAS	TPO ouvert	1 TPO négativé aucun positif	10 avec OAS et 4 sans OAS	aucun amélioré	l'OAS ne doit pas être une indication d'IT
				SL			4 avec OAS et 7 sans OAS		aucun TPO négativé, 1 positif			
6	Bucher, 2004	Suisse	bouleau ou mél bétulacées	SC	1 an	pomme, noisette	15	HC TPO ouvert	10 améliorations 13 améliorations de la dose tolérée	12	2 amélio. 1 amélio. de la dose tolérée	effet limité sur les doses tolérées
7	Kinacyan, 2007	Autriche	bouleau	SL	1 an	pomme	9	TPODA	pas d'amélioration	aucun		pas d'effet
8	Niederberger, 2007	Autriche	Bet v 1 (fragments, trimère)	SC	1 an	OAS (pomme, noisette, ...)	25	HC	7 améliorations 2 détériorations	19	1 amélio. 2 détério.	effet bénéfique

L'immunothérapie spécifique (ITS) peut être à l'origine de néo-allergie. C'est le cas par exemple du céleri rencontré après une ITS à l'armoise (41). Cependant les manifestations cliniques de ces néo-allergies sont incertaines de par le manque d'études sérieuses sur le sujet. Néanmoins, il semblerait que les bénéfices d'une ITS soient supérieurs au risque de survenue d'une nouvelle allergie alimentaire après désensibilisation à un pollen sans pour autant s'attendre à une guérison de l'allergie alimentaire.

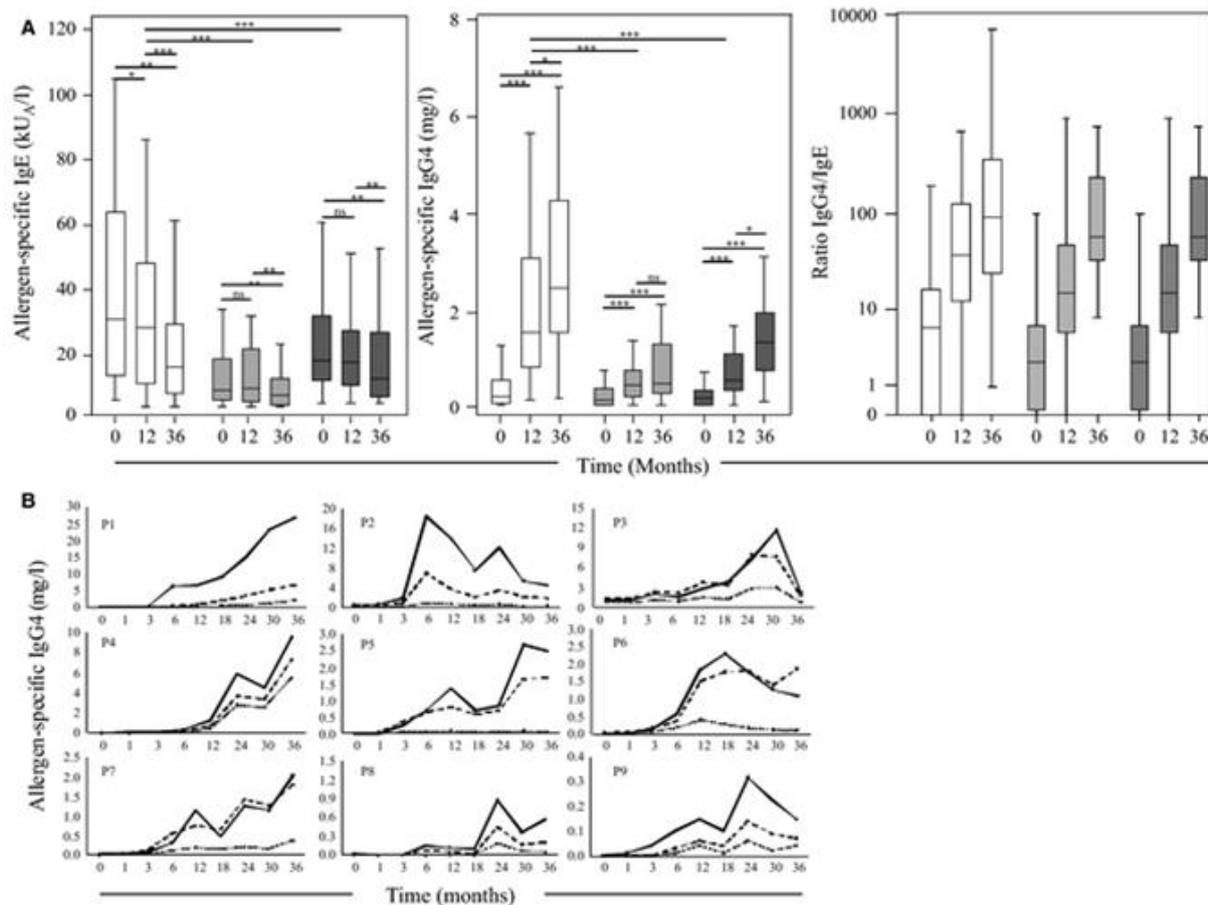
Dans tous les cas, le but de l'ITS est de parvenir à la production d'IgG bloquant l'action des IgE. La production d'IgG4 est un bon moyen de mesurer l'efficacité de la désensibilisation.

La figure 4 nous montre que le taux d'IgG4 anti Bet v 1 augmente progressivement au cours de l'immunothérapie spécifique. Ce taux d'IgG4 est inversement proportionnel au taux d'IgE anti Bet v 1 mais également anti Cor a 1 et Mal d 1 (42).

L'immunothérapie spécifique par Bet v 1 augmente le taux d'IgG4 anti Bet v 1 mais produit également des IgG4 anti Mal d 1 et Cor a 1.

On observe également un pourcentage d'inhibition plus important des basophiles. Cela pourrait supposer que la désensibilisation au pollen de bouleau pourrait améliorer les symptômes d'allergie oral. Cette étude repose sur des tests en laboratoire et reste beaucoup plus complexe in vivo (42).

FIGURE 4 : TAUX D'IGE ET IGG4 ANTI BET V1, COR A 1 ET MAL D1 AVANT ET APRES L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE (ITS) A BET V 1



Légende :

- Les box plots blancs représentent Bet v 1, les gris Mal d 1 et les noirs Cor a 1.
- Les traits pleins représentent Bet v 1, les tirets Mal d 1 et les pointillés Cor a 1.

La partie A de la figure 4 montre le taux d'IgE, d'IgG4 ainsi que le rapport des deux à « 0 » soit avant l'immunothérapie spécifique (ITS) puis après 12 et 36 mois d'ITS à Bet v 1.

La partie B de la figure 4 montre l'évolution des concentrations en IgG4 anti-Bet v 1, Mal d 1 et Cor a 1 au cours de l'ITS à Bet v 1.

Les dernières recommandations sur la mise en place d'une immunothérapie allergénique spécifique chez le sujet souffrant d'allergie croisée pollen/aliment repose sur la présence de symptômes situés au niveau de la sphère ORL ou la présence d'asthme liée au pollen. Autrement dit, la mise en place d'une ITS se fera en fonction de l'allergie au pollen indépendamment de l'allergie alimentaire croisée qui ne constitue ni une indication ni une contre-indication à l'ITS (43).

III DIAGNOSTIC

Il faut toujours confirmer le lien de causalité entre les symptômes et l'allergène soupçonné.

La pollinose (rhinite saisonnière induite par les pollens) précède l'allergie alimentaire dans la grande majorité des cas. La pollinose permet d'orienter l'allergologue vers les différents aliments croisant avec celle-ci.

TABLEAU 4 : INTERPRETATION DES DIFFERENTS TESTS DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DE MALADIE ALLERGIQUE (44).

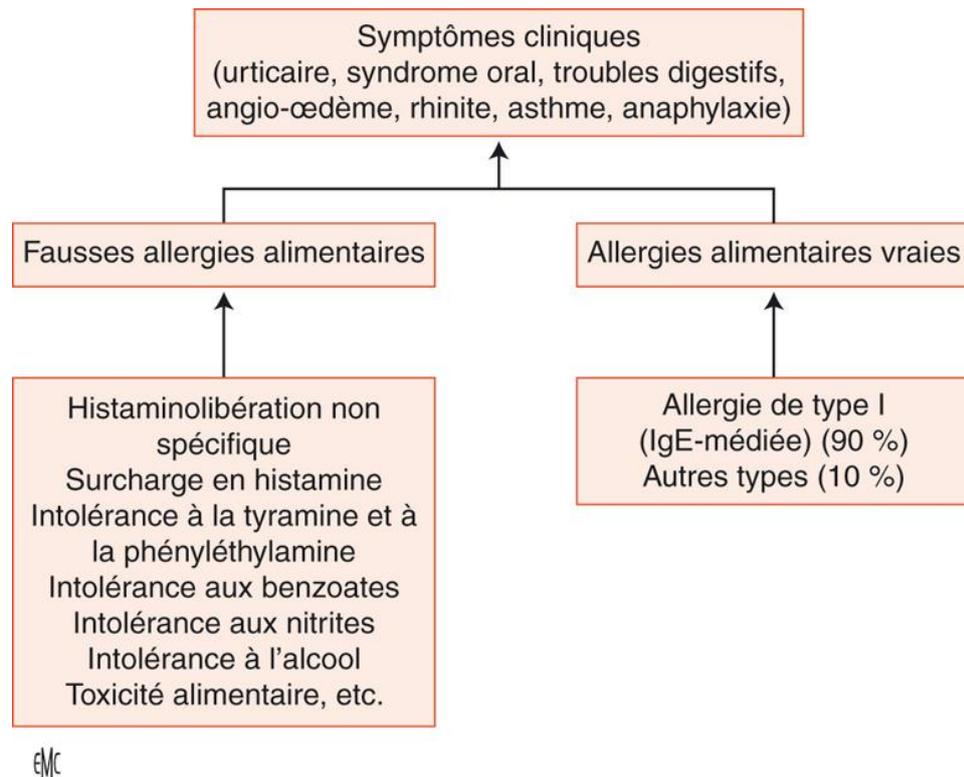
	Le test prouve un mécanisme IgE-dépendant	Le test permet de conclure à une		Le produit testé est			Robustesse (répétabilité, objectivité, normalisation)	Importance de la coréactivité
		IgE-réactivité	Allergie	Natif	Un extrait	Un allergène pur		
<i>Dénominations traditionnelles</i>		« sensibilisation »		« allergène »				réactivité « croisée »
IgE totales	non	non	non	non	non	non	oui	sans objet
« IgE spécifiques »	oui	oui	non	non	oui	oui (rare)	oui	oui ++
Immunoempreintes	oui	oui	non	non	oui	oui	± oui	oui (± limitée)
Tests cellulaires	oui (indirect)	oui	non	non	oui	Oui (haptènes)	± oui	oui
Tests cutanés (prick, IDR)	supposé (réactions immédiates)	oui	non	oui possible	Oui (le plus souvent)	Oui (recherche)	faible	oui
Tests cutanés (patches)	plutôt non (réactions retardées)	± non (réactivité cellulaire)	non (sauf dermite de contact)	oui	oui	oui (haptènes)	très faible	oui
Tests d'éviction/réintroduction	non	non	oui	oui	non	non	absente	possible (non maîtrisée)
Tests de provocation	non	non	oui	oui	oui	oui (haptènes)	très faible	sans incidence sur l'interprétation du test

III - 1 INTERROGATOIRE

L'existence de faux positifs et faux négatifs dans les différents tests font de l'interrogatoire la base dans la recherche d'une allergie que celle-ci soit respiratoire et/ou alimentaire.

L'interrogatoire doit comporter une phase d'écoute où le patient parle spontanément de ses impressions puis une phase orientée avec la recherche de facteurs prédisposant, étiologiques, déclenchant, favorisant et environnementaux.

FIGURE 5 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES DIFFERENTES ALLERGIES ALIMENTAIRES (45).



Les allergies alimentaires « vraies » suivent un mécanisme immunologique avec la présence d'anticorps dirigés contre les allergènes. En règle générale, ces anticorps sont des IgE mais d'autres immunoglobulines dont les IgG peuvent intervenir.

Les « fausses » allergies alimentaires font intervenir des mécanismes non immunologiques. On retrouve par exemple les intolérances, la consommation d'aliments histamino-libérateurs, les aliments riches en histamine ou tyramine... Ces « fausses » allergies alimentaires seraient dix fois plus nombreuses que celles faisant intervenir un mécanisme immunologique (45).

III - 1 - A FACTEUR PREDISPOSANT

La découverte de facteur prédisposant passe par la recherche précise et détaillée des antécédents personnels et familiaux de maladie atopique (eczéma, asthme et rhinoconjonctivite).

Le risque de développer une allergie dans la population générale est de 15 à 20%. Mais le fait d'avoir un ou plusieurs parent(s) allergique(s) prédispose l'enfant à le

devenir. En effet, si un des deux parents est allergique, le risque pour l'enfant de développer une allergie est de 33 à 48%. Si les deux parents sont allergiques, ce risque passe à 50-60% et si les deux parents souffrent de la même allergie, celui-ci monte à 80%.

La présence de dermatites atopiques durant l'enfance augmente également le risque de développer une pathologie allergique.

III - 1 - B FACTEUR ETIOLOGIQUE

Le facteur temps est important car le fait que les manifestations cliniques soient annuelles ou saisonnières permettent d'orienter vers le type d'allergène à chercher. Les symptômes saisonniers feront plus pencher la balance en faveur d'une pollinose contrairement aux symptômes annuels orientant par exemple vers une allergie aux acariens.

Le milieu dans lequel nous vivons est également important. La présence de symptômes à l'intérieur orientera vers une allergie aux acariens, aux poils et squames de chiens et chats alors qu'une symptomatologie à l'extérieur orientera plutôt vers une pollinose.

III - 1 - C FACTEUR DECLENCHANT

La présence de facteurs déclenchants est un critère indispensable et permet d'orienter très fortement le clinicien.

Si les symptômes apparaissent à chaque fois en présence d'un chien, chat...uniquement en cas de présence d'une plante en particulier, après la consommation d'un aliment en particulier..., cela peut aider l'allergologue à poser son diagnostic.

Si les symptômes apparaissent après la consommation d'un aliment, il est important de savoir si le dit aliment a été consommé de nouveau.

III - 1 - D FACTEUR FAVORISANT

Certains facteurs vont favoriser la survenue d'allergies.

Parmi ces facteurs, on retrouve le tabac, la pollution, les produits chimiques qui vont fragiliser les muqueuses et augmenter la mise à disposition des allergènes.

On note également les infections respiratoires multiples favorisant les allergies. L'activité physique après la consommation de l'allergène aggrave en général une allergie avec la présence de symptômes plus marqués que sans la pratique de cette activité.

III - 1 - E FACTEUR ENVIRONNEMENTAL

La présence de moquette, tapis et autre niche à acariens dans un habitat surchauffé augmente fortement le risque d'en être allergique.

Un logement humide, mal ventilé orientera vers une allergie aux moisissures.

La présence d'animaux de compagnie tels que les chiens, chats et même les nouveaux animaux de compagnie peuvent être déclencheur d'allergie.

Les plantes également (dont essentiellement le ficus) sont sources d'allergie.

III - 2 TEST CUTANE

Les tests cutanés (ou prick-test) constituent la deuxième étape d'un bilan d'allergologie après l'anamnèse et avant les bilans biologiques.

Le test consiste à introduire par voie percutanée un extrait allergénique purifié afin d'évaluer la réactivité de la peau versus un témoin positif (histamine en règle général) et négatif.

On retrouve comme témoin positif :

- Le phosphate de codéine à 9%. Cette substance va entraîner une dégranulation spontanée et non spécifique des mastocytes cutanés.
- L'histamine à 10mg/mL qui permet d'évaluer la réactivité des récepteurs H1 vasculaires à l'histamine.

Le témoin négatif utilisé est en général le solvant qui est souvent une solution glycinée.

Ces témoins permettent de voir la réactivité de la peau (histamine et codéine) et d'éviter les faux positifs avec le dermographisme (solution glycinée).

Ce test peut être pratiqué à tout âge à partir du moment où les témoins de contrôle (positif et négatif) sont validés. La revue des données du CICBAA (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologies Alimentaires) permet d'estimer à 8 pour 100 000, le nombre de réactions systémiques sévères suite à la réalisation d'un prick-test (46).

La réaction entre les mastocytes de la peau portant des IgE en surface et l'allergène entraîne la dégranulation du mastocyte à l'origine de papules et d'érythèmes.

Certains composants responsables d'allergies peuvent être dégradés lors de l'extraction et donc ne pas être présent dans l'extrait commercial.

Les produits utilisés pour les tests cutanés peuvent :

- Soit être des recombinants, ce qui permet de sélectionner un allergène à tester, au risque de passer à côté d'autres allergènes contenus dans la source.
- Soit être des extraits natifs, ce qui permet d'avoir la quasi-totalité des allergènes présents dans la plante (hormis ce dégradé lors de l'extraction), mais sans savoir quel allergène est responsable de la réactivité.

L'intérêt de connaître l'allergène moléculaire permet d'orienter les recherches sur les potentiels allergènes de la même famille pouvant être à l'origine de réactivité croisée.

III - 3 TEST EPI-CUTANE

Le test épi-cutané permet de mettre en évidence les allergies « retardées » avec la mise en place d'un « patch » suivi d'une lecture après 48 à 72h.

La majorité des allergies aux pollens et aliments sont « immédiates » (type 1 de la classification Gell et Coombs) et donc ce test n'a que très peu d'intérêts dans ces allergies.

III - 4 IGE TOTALE

La recherche des IgE totales n'est pas un bon indicateur de l'allergie. En effet, on estime à 20% le pourcentage de la population ayant un taux d'IgE totales supérieur à la norme.

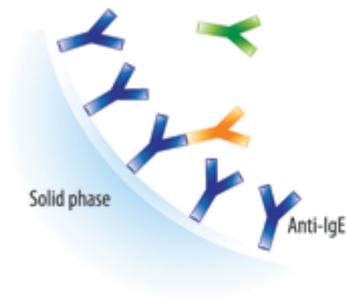
Les déficits immunitaires, les parasitoses, le tabagisme ou les viroses respiratoires peuvent augmenter le taux d'IgE totales (47).

Le dosage des IgE totales n'est utile que chez les enfants de moins de 3 ans dans la suspicion de maladies atopiques sans orientation étiologique précise. Un taux normal d'IgE n'exclut pas une atopie.

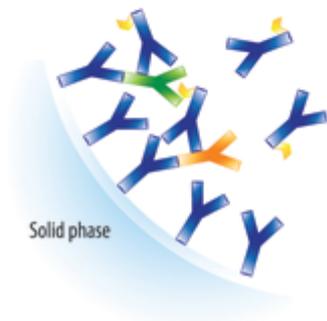
Le test ImmunoCAP du laboratoire Phadia fonctionne de la façon suivante :

Le dosage des IgE totales fait appel à des anticorps reconnaissant la chaîne lourde ϵ des immunoglobulines E présentes dans le sérum du patient. Les Anti-IgE sont fixées de façon covalente à une phase solide. Le sérum du patient est ajouté et les IgE vont venir se fixer sur cette base. Après lavage, des anticorps anti-IgE couplés à des enzymes sont ajoutés pour venir se fixer aux IgE déjà couplés à la phase solide. Un dernier lavage a lieu puis la fluorescence est mesurée. Cette fluorescence est proportionnelle à la quantité d'IgE dans le sérum.

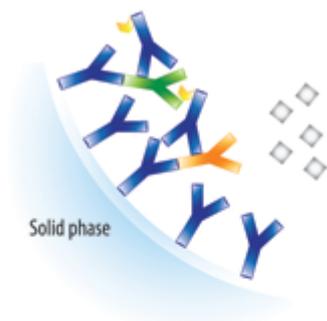
FIGURE 6 : PRINCIPE DU DOSAGE DES IGE TOTALES EN IMMUNOCAP PHADIA (48).



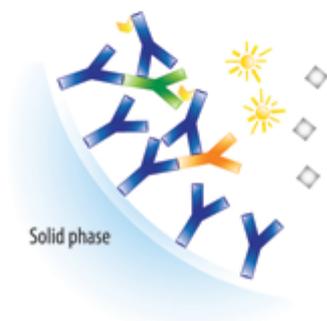
Anti-IgE, couplé de façon covalente à la phase solide, réagit avec l'IgE totales dans l'échantillon de sérum du patient.



Après lavage, les anticorps marqués par une enzyme contre l'IgE sont ajoutés pour former un complexe.



Après incubation, non lié marqué par une enzyme anti-IgE est éliminé par lavage et le complexe lié est ensuite mis en incubation avec un agent de développement.



Après arrêt de la réaction, la fluorescence de l'éluat est mesurée. La fluorescence est directement proportionnelle à la concentration d'IgE dans l'échantillon de sérum.

III - 5 IGE SPECIFIQUE

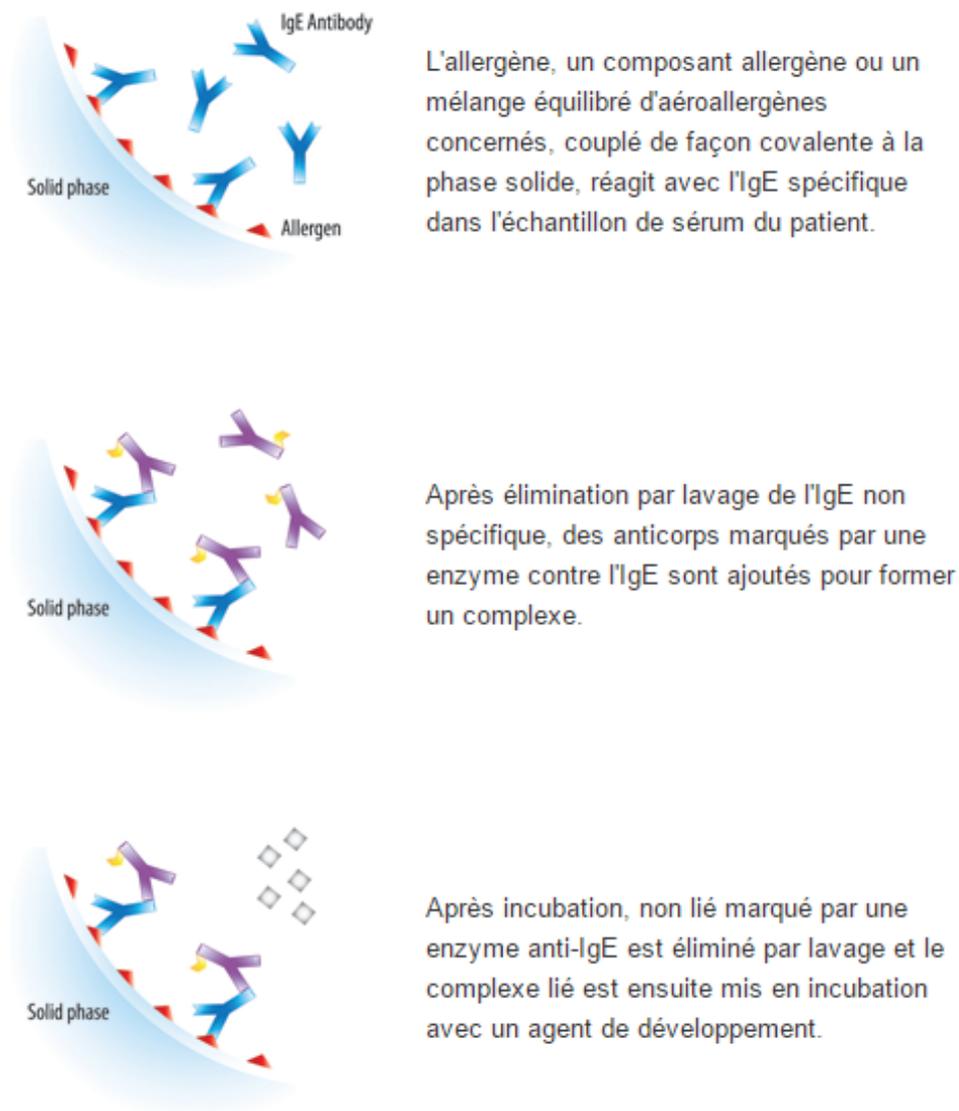
La recherche d'IgE spécifiques ne s'adresse par définition qu'aux allergies IgE dépendantes (Hypersensibilité de type 1 selon la classification de Gell et Coombs). Certaines formes d'allergies ne font pas intervenir d'IgE mais certains types cellulaires. Cependant, la forme d'allergie « immédiate » IgE-médiée représente une part importante des allergies ce qui en fait un critère important d'orientation diagnostique. La recherche de caractérisation moléculaire des allergènes a fortement augmenté ces dernières années avec l'apparition d'un grand nombre de composés ...

La technique ImmunoCAP du laboratoire Phadia fonctionne sur le principe d'un Elisa « sandwich » :

L'allergène ou le mélange d'allergènes est fixé sur une phase solide. Le sérum du patient est mis en contact avec cette phase. Si le sérum contient des anticorps dirigés contre l'allergène, ceux-ci vont se fixer.

Après lavage, des anticorps anti-IgE marqués sont ajoutés pour venir se fixer sur les anticorps du patient ayant reconnu l'allergène fixé. La fluorescence mesurée est directement proportionnelle à la quantité d'IgE spécifiques présente dans le sérum.

FIGURE 7 : DOSAGE DES IGE SPECIFIQUE EN IMMUNOCAP PHADIA (49).



L'allergène, un composant allergène ou un mélange équilibré d'aéroallergènes concernés, couplé de façon covalente à la phase solide, réagit avec l'IgE spécifique dans l'échantillon de sérum du patient.

Après élimination par lavage de l'IgE non spécifique, des anticorps marqués par une enzyme contre l'IgE sont ajoutés pour former un complexe.

Après incubation, non lié marqué par une enzyme anti-IgE est éliminé par lavage et le complexe lié est ensuite mis en incubation avec un agent de développement.

La recherche d'IgE spécifiques dans le cadre d'un diagnostic d'allergie peut être faussée dans les cas de réactivité croisée, où l'homologie de séquence entre les acides aminés constituant l'épitope peut être à l'origine de la présence d'IgE spécifiques sans la présence de manifestation clinique.

Les recherches d'IgE spécifiques ne permettent pas à elles seules de faire un diagnostic d'allergie mais permettent d'estimer un risque clinique avec la mise en évidence d'une sensibilisation.

L'intérêt des allergènes recombinants est d'avoir des réactifs standardisés parfaitement caractérisés sur le plan immunochimique car les allergènes naturels

peuvent être contaminés par des allergènes provenant d'autres sources naturelles et peuvent contenir des enzymes protéolytiques (allergéniques ou non).

Néanmoins, si ces recombinants sont utilisés pour l'immunothérapie spécifique, cela peut diminuer le potentiel allergique de l'extrait utilisé pour la désensibilisation (50).

Ces allergènes recombinants doivent être validés sur sérum de sujet sensibilisé à l'allergène naturel (in vitro) ainsi que chez l'homme et l'animal (in vivo) car la production d'allergènes recombinants, par l'utilisation de système d'expression procaryote, ne permet pas d'obtenir des modifications post-traductionnelles comme la glycosylation, ce qui peut modifier la structure tridimensionnelle de l'allergène et donc son activité immunologique. L'utilisation de systèmes eucaryotes comme les levures et les baculovirus permettent d'avoir des allergènes recombinants proches voire identiques à l'allergène naturel et en grande quantité.

Les recombinants permettent d'obtenir des allergènes non glycosylés pour éviter les réactions avec le CCD et ainsi créer des faux positifs.

Certaines protéines sont naturellement non glycosylés (Bet v 1, Pru p 3, Phl p 5).

Il existe la production des allergènes sous forme de recombinants par *E.coli* pour les obtenir sous une forme non glycosylée.

La fabrication des recombinants est reproductible.

Les recombinants, contrairement aux allergènes issus du produit naturel ne représentent qu'une seule isoforme de la protéine (nBet v 1 comporte plus de 30 isoformes, rBet v 1 n'en comporte qu'une). Cependant, la petite perte de sensibilité du test est négligeable face aux bénéfices des recombinants.

III - 6 TEST DE PROVOCATION

Contrairement au test cutané uniquement associé au dosage d'IgE où le taux de faux négatifs est important, le test de provocation permet de confirmer le diagnostic d'allergie en cas de résultats douteux.

Une étude portant sur 65 sujets « allergiques » à des fruits où l'éviction des allergènes a été mise en place, seulement 14 d'entre eux avaient un test de provocation oral positif justifiant l'éviction.

Ce test est donc la dernière carte en main que l'allergologue possède pour établir son diagnostic.

Le test consiste en la mise en présence de l'allergène testé avec la muqueuse, potentiellement en contact avec celui-ci :

- On retrouve le test de provocation oral pour les aliments et les médicaments.
- On a le test de provocation nasal pour les pollens.
- Le test de provocation injectable pour certains médicaments (ex : ceftriaxone).
- D'autres tests comme le test de provocation conjonctival reste anecdotique.

Ce test se fait en règle générale en hôpital de jours avec une surveillance clinique de quelques heures ou dans le cabinet de l'allergologue.

Il est important de préciser au patient que ce test ne doit pas être pris à la légère et qu'il doit absolument être réalisé devant un allergologue dans une structure adaptée pour permettre à celui-ci d'intervenir rapidement en cas de réactivité.

Le test se fait en général en simple aveugle : le patient ne sachant pas s'il reçoit un placebo ou l'allergène afin d'éviter les effets psychologiques.

L'idéal serait le double aveugle mais cela reste très compliqué en pratique courante et reste réservé aux études ou essais cliniques.

IV PRINCIPALES FAMILLES D'ALLERGENES CROISANT ENTRE LES POLLENS ET LES ALIMENTS

Les principales familles d'allergènes à l'origine d'une sensibilisation croisée entre les pollens et les aliments sont les protéines de défense végétale. Parmi celles-ci, on retrouve principalement les PR 10, les profilines et les LTP mais d'autres familles d'allergènes comme les isoflavones réductases, les 1,3- β glucanases, les protéines traumatine-like et les chitinases sont responsable également de réactivité croisée mais très rarement entre un pollen et un aliment.

Les plantes ont besoin de systèmes de défense pour pouvoir assurer leur croissance et leur reproduction. En l'absence de système immunitaire adaptatif, les plantes ont besoin d'utiliser toute une machinerie biochimique dont les protéines de défense végétale pour pouvoir assurer les résistances aux agressions extérieures comme la sécheresse, la salinité, la chaleur, les virus, les moisissures, les insectes...

La raison pour laquelle les protéines de défense végétale sont souvent responsable d'allergie chez l'homme demeure encore un mystère aujourd'hui.

Les protéines de défense végétale ont été divisées en deux catégories selon Van Loon (51):

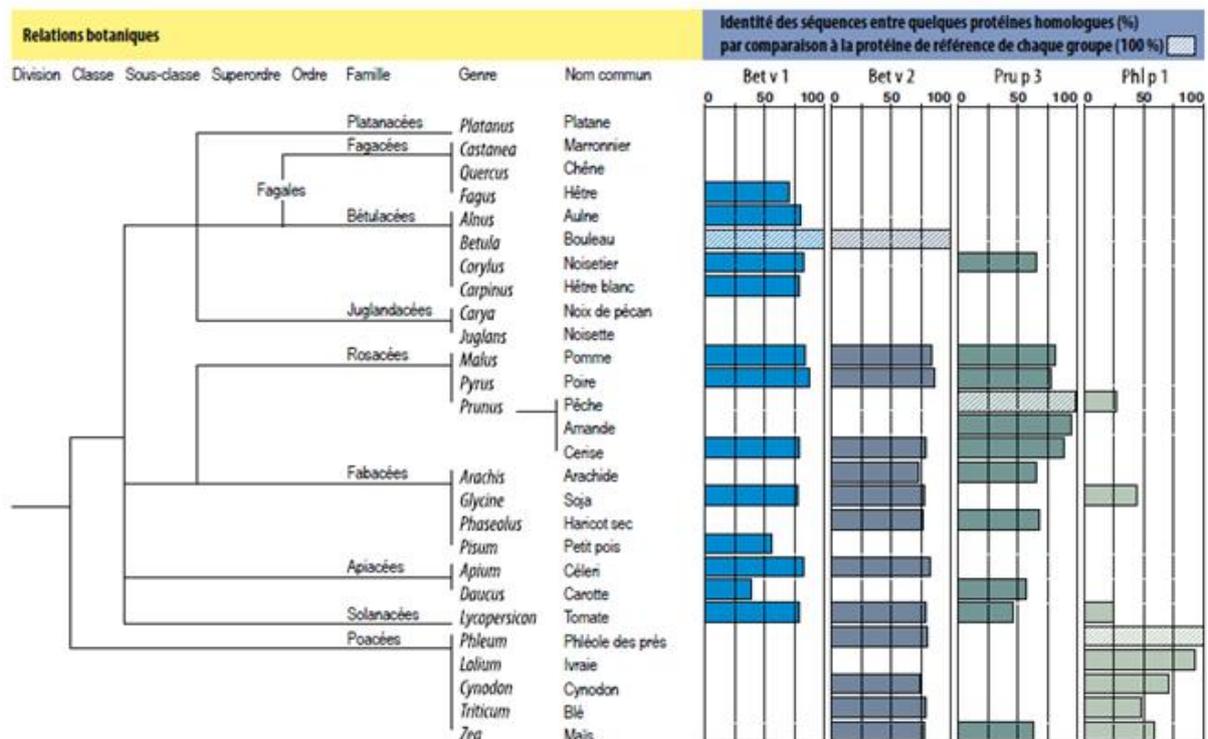
- Les PR (Pathogenesis-related) : ces protéines étant exprimées par la plante uniquement lorsque celle-ci subit un stress ou une agression. Exemple (LTP, profiline, PR10...).
- Les PR-like : ayant un rôle défensif mais également un rôle physiologique.

Cependant cette classification est trop manichéenne puisque certaines PR comme les LTP (PR14) ont montré également un rôle physiologique.

La figure 8 nous montre que des plantes de famille botanique proche ont de forte homologie de séquence mais que des plantes de famille éloignée peuvent également contenir des protéines ayant une forte homologie.

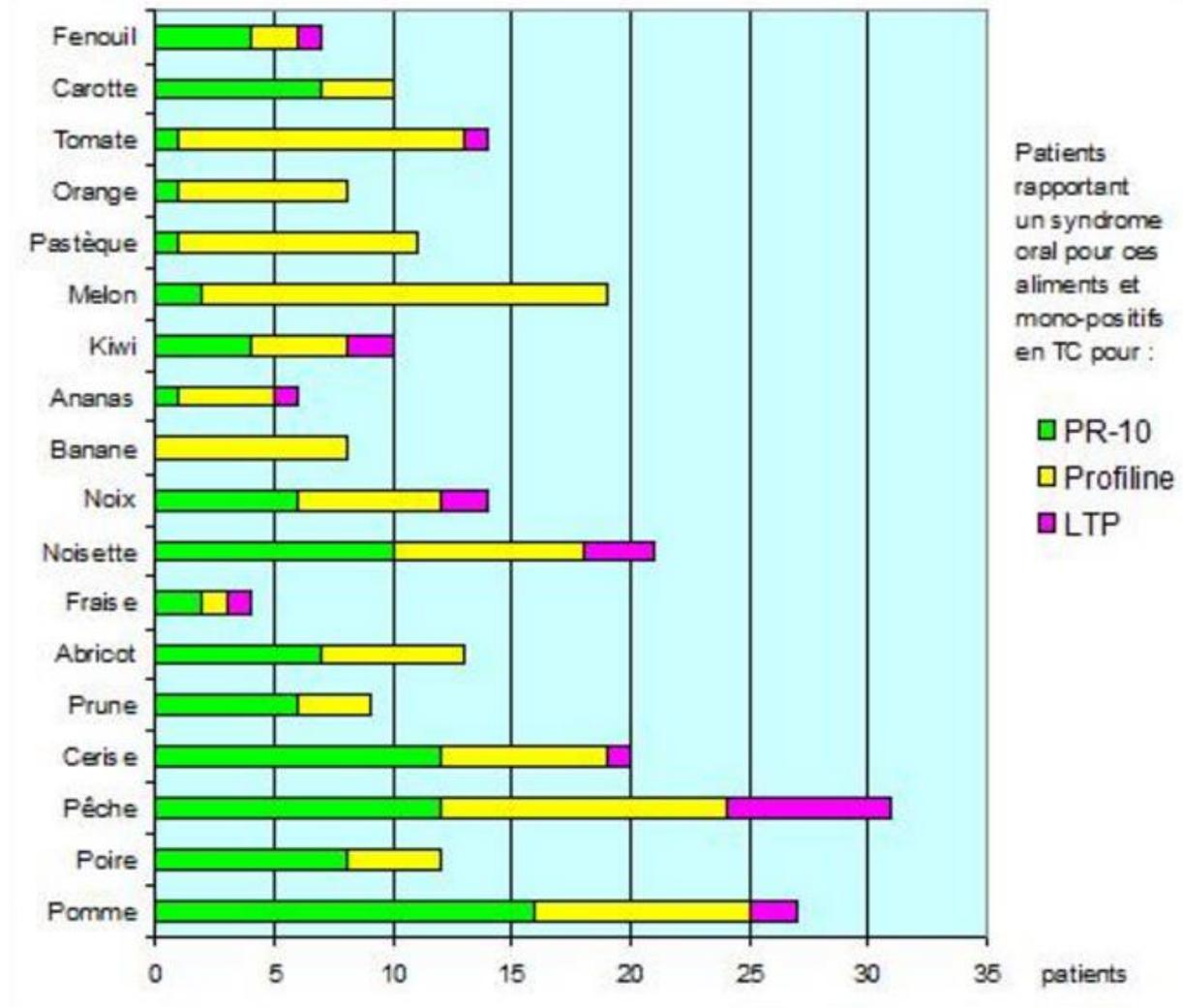
Parmi ces familles protéiques présentes dans cette figure, on remarque les PR10 (Bet v 1), les profilines (Bet v 2) et les LTP (Pru p 3). Ce sont ces trois principales familles que nous allons détailler ci-dessous.

FIGURE 8 : RELATION ENTRE FAMILLE BOTANIQUE ET HOMOLOGIE DE SEQUENCE DE PROTEINES HOMOLOGUES (52).



La figure 9 permet d'avoir une première approche de la principale famille d'allergène contenu dans ces aliments et également de savoir quels autres aliments peuvent en contenir sachant que plusieurs aliments contiennent plusieurs familles d'allergènes.

FIGURE 9 : SYNDROME ORAL RAPPORTE PAR LES PATIENTS MONO-POSITIF EN TEST CUTANE (TC) POUR DIFFERENTS ALIMENTS (53)



IV - 1 PR10

IV - 1 - A PRESENTATION

Les PR 10 sont des protéines de stress appelées également Bet v 1-like puisque le chef de file de cette famille est représenté par Bet v 1, l'allergène majeur du pollen de bouleau.

Les PR 10 appartiennent à la super famille des « Bet v 1-like » comme onze autres familles de protéines. Elles sont composées de neuf sous-familles contenant des séquences de plantes et de deux sous-familles de protéines bactériennes : les MLP (Major Latex Proteins) et les Protéines CSBP (Cytokinine-Specific Binding Protein). Les MLP sont présents dans le latex de pavot, melon, concombre, poivron, fraisier.... Les CSBP sont présents dans le haricot mungo.

MLP et CSBP n'ont que 25 à 30% d'homologie avec les PR10 ce qui rend peu probable les réactivités croisées.

Les PR 10 sont responsable d'allergie alimentaire mais également de pollinose. Lorsque ces deux manifestations cliniques apparaissent, c'est en général la pollinose l'initiateur de l'allergie. En effet, Bet v 1 inhibe très bien les PR10 des aliments alors que l'inverse est plus difficile. On a une asymétrie de réactivité ce qui montre l'initiateur de la réactivité croisée (ici Bet v 1 du bouleau).

La réactivité vis-à-vis de Bet v 1 est supérieure au PR10 des aliments car leur homologie de séquence fait que les protéines se « ressemblent » sans être identiques. Cela permet de savoir quelle protéine est à l'origine de la sensibilisation.

C'est donc l'allergie au pollen (le plus souvent Bet v 1 du bouleau) qui va entraîner des réactions avec des allergènes alimentaires de structure protéique proche (54).

IV - 1 - B ROLE PHYSIOLOGIQUE

Les PR10 appartiennent à un groupe de protéines des plantes impliquées dans la résistance aux agressions extérieures (virus, champignons, bactéries).

Les PR10 permettent le transport des stéroïdes et plus particulièrement dans le transport de brassinostéroïdes permettant à la plante de résister au choc thermique (55). Elles jouent un rôle dans la fabrication de flavonoïdes, ont un rôle de défense et ont aussi un intérêt dans la reproduction de la plante.

De plus, ces PR10 possèdent un rôle fondamental pour la survie de la plante. Les fonctions qu'assurent ces protéines ne permettraient pas à la plante de survivre sans. Cependant, une quantité minime est nécessaire mais plus la plante aura subi d'agressions, plus la concentration en protéine de défense sera importante et pourra donc être à l'origine de réaction allergique.

IV - 1 - C ALIMENTS ET POLLENS CONTENANT DES PR10

Les principales PR10 sont regroupées en annexe sous forme de jaquettes.

Voici les différents pollens contenant une PR10 pouvant être à l'origine de réaction allergique :

- Bouleau (Bet v 1)
- Charme (Carb a 1)
- Chêne (Que a 1)
- Marron (Cas s 1)
- Aulne (Aln g 1)

Voici maintenant, la liste des principaux aliments contenant une PR10.

- | | |
|--------------------------------|---------------------------|
| - Pomme (Mal d 1) | - Noisette (Cor a 1) |
| - Anis (Pim a 1) | - Kiwi (Act d 8, Act c 8) |
| - Abricot (Pru ar 1) | - Mangue (Man i 14kDa) |
| - Cerise (Pru av 1, Pru c 1) | - Melon (Cuc m 3) |
| - Asperge (Aspa o PR-protéine) | - Haricot mungo (Vig r 1) |
| - Poivron (Cap a 17kDa) | - Persil (Pet c 1) |
| - Piment (Cap ch 17kDa) | - Amande (Pru du 1) |
| - Carotte (Dau c 1) | - Pêche (Pru p 1) |
| - Céleri (Api g 1) | - Arachide (Ara h 8) |
| - Coriandre (Cor s 1) | - Poire (Pyr c 1) |
| - Cumin (Cum c 1) | - Kaki (Dio k 17kDa) |

- Graine de pavot (Pap s 17kDa)
- Pomme de terre (STH-2, STH-21)
- Figue
- Framboise (Rub i 1)
- Soja (Gly m 4)
- Fraise (Fra a 1)

Cette liste n'est pas exhaustive. Elle ne comporte que les principaux allergènes donnant lieu à des réactions allergiques que l'on retrouve dans la littérature.

La liste des pollens et aliments contenant des PR10 augmente de jours en jours mais n'ont pas encore été incriminés dans des réactions allergiques même si des études plus approfondies sur ces nouvelles PR10 doivent être réalisées.

IV - 1 - D CARACTERISTIQUES ET LOCALISATIONS

La famille des PR10 a pour caractéristiques biochimiques principales : (2)

- Nombre de résidus d'acide aminés : 153 à 160
- Poids moléculaire : 16,6 à 17,5 kDa
- Point isoelectrique : 4,4 (Gly m 4) à 6,1 (Cor a 1)
- Homologie séquentiel en acide aminé : 38% (Dau c 1) à 67% (Cor a 1)

Les PR10 sont retrouvées principalement dans les pollens des Fagales (bouleau, aulne, noisetier, charme, châtaignier, hêtre, chêne).

Ces allergènes sont principalement localisés dans la pulpe des fruits (contrairement aux LTP qui se trouvent dans la peau) et donc le fait d'éplucher les fruits ne diminue pas le risque de voir apparaître un syndrome oral en cas d'allergie aux PR10.

Cette localisation au sein de la pulpe du fruit est l'un des critères pour l'interrogatoire du clinicien permettant de l'orienter vers une réactivité vis-à-vis d'une PR10 ou d'une LTP.

Si l'ingestion de fruits épluchés n'induit pas de symptômes alors que l'ingestion de fruits avec peau provoque une réaction allergique, le diagnostic sera en faveur d'une réactivité envers une LTP. A contrario, si l'ingestion de fruits avec ou sans la peau provoque une même réaction allergique, l'orientation clinique en faveur d'une allergie aux PR10 pourra être évoquée.

Cependant, le critère de localisation donne une tendance et une préférence du lieu où l'allergène sera stocké et non l'indication d'un compartiment exclusif. Ainsi, des

protéines LTP peuvent être à l'origine d'une réaction allergique même si le fruit a été épluché.

Les PR10 étant thermolabiles, la tolérance de fruits cuits chez les sujets allergiques augmente. Cependant le temps et la durée de la cuisson joue un rôle essentiel sur la dégradation de la protéine. Cela explique en partie que des réactions plus sévères qu'un simple syndrome oral ont pu être remarquées alors que les fruits consommés étaient cuits au préalable (54).

La seconde explication à l'apparition de réactions allergiques plus importantes que le syndrome oral est que les allergènes contenus dans l'aliment n'auraient pas le même comportement que pris seul. En effet, le milieu complexe de l'aliment protégerait l'allergène le rendant moins sensible à la chaleur : c'est l'effet matrice. De plus, les lipides et glucides contenus dans l'aliment auraient un effet stabilisant (56) (57).

On retrouve également dans la pomme des lécithines (phosphatidyl-choline) qui ralentissent la digestion pepsique de Mal d 1 (58).

La chaleur détruit la structure tridimensionnelle des PR 10. Cette structure est essentielle pour la liaison aux IgE et provoque une réaction immédiate. Cependant les peptides linéaires sont préservés pouvant provoquer une réponse cellulaire tardive.

IV - 1 - E STRUCTURE ET ISOFORMES

La protéine Bet v 1, qui sert de référence dans les allergies croisées avec les Bet v 1-like, est composée de 159 résidus d'acides aminés pour une masse moléculaire de 17kDa.

Bet v 1 est composé de sept feuillets β anti-parallèles entourés par une longue hélice α (côté C-terminal) englobant une poche hydrophobe et par deux petites hélices α (côté N-terminal).

La protéine Bet v 1 possède « une boucle P » qui contient un site de liaison pour les IgE. Cette boucle P est hautement conservée dans la superfamille Bet v 1. (Figure 10)

FIGURE 10 : STRUCTURE CHIMIQUE DE BET V 1 (59).



La modification d'une sérine en position 45 sur cette boucle diminue fortement la réactivité des IgE sans modifier sa structure 3D (60). La boucle P a pour structure GXGGXG, où G représente une glycine et X un acide aminé quelconque (61).

Certains acides aminés représentent des points critiques de la liaison de Bet v 1 aux IgE comme Glu45, Pro108, Asn28 et Lys32 (60).

L'épitope de la protéine Bet v 1 est composé de 10-15 acides aminés et certaines modifications au niveau de cette zone peut modifier considérablement le potentiel allergique de la protéine. C'est le cas par exemple pour Bet v 1 où une modification d'une sérine en position 45 diminue très fortement l'allergénicité de la protéine sans modifier sa structure 3D (60).

L'épitope BV16 est constitué de 16 acides aminés et est présent à la surface de Bet v 1 (62).

Bet v 1 existe sous plus de 30 isoformes (32 connues à ce jour).

IV - 1 - F SYMPTOMES

L'allergie au pollen est classiquement caractérisée par la présence d'une rhino-conjonctivite.

Dans la majorité des cas, l'allergie alimentaire aux PR 10 se manifeste par un syndrome oral comme elles sont thermolabiles et non résistantes à la digestion.

Cette destruction par les sucs gastriques fait que la réaction allergique reste localisée au niveau buccal par la présence d'un syndrome oral (syndrome de Lessof). L'allergène étant détruit au niveau gastrique, la probabilité de voir apparaître une réaction allergique systémique est faible même si celle-ci reste possible.

IV - 1 - G DIAGNOSTIC D'ALLERGIE

L'allergie au pollen du bouleau via Bet v 1 implique fréquemment une allergie alimentaire. Un rapport élevé IgG4/IgE pour Mal d 1 et Cor a 1 oriente vers la tolérance alimentaire des aliments contenant des PR10. Les patients tolérants les aliments contenant des PR 10 ont statistiquement un rapport IgG4/IgE plus important que ceux souffrant d'allergie alimentaire. Ceci s'explique par l'effet bloquant qu'ont les IgG4 sur la liaison entre les IgE et les allergènes alimentaires (63).

IV - 1 - H SYNDROME POLLEN-ALIMENT FREQUEMMENT RENCONTRE

Les PR 10 les plus souvent responsable d'allergies croisées entre pollen et aliment sont Bet v 1 du bouleau et Mal d 1 de la pomme. On parle de syndrome pomme-bouleau mais également de syndrome rosacée-bouleau car beaucoup d'aliments de la famille des rosacées peuvent être responsables de réactions allergiques croisées avec le pollen de bouleau.

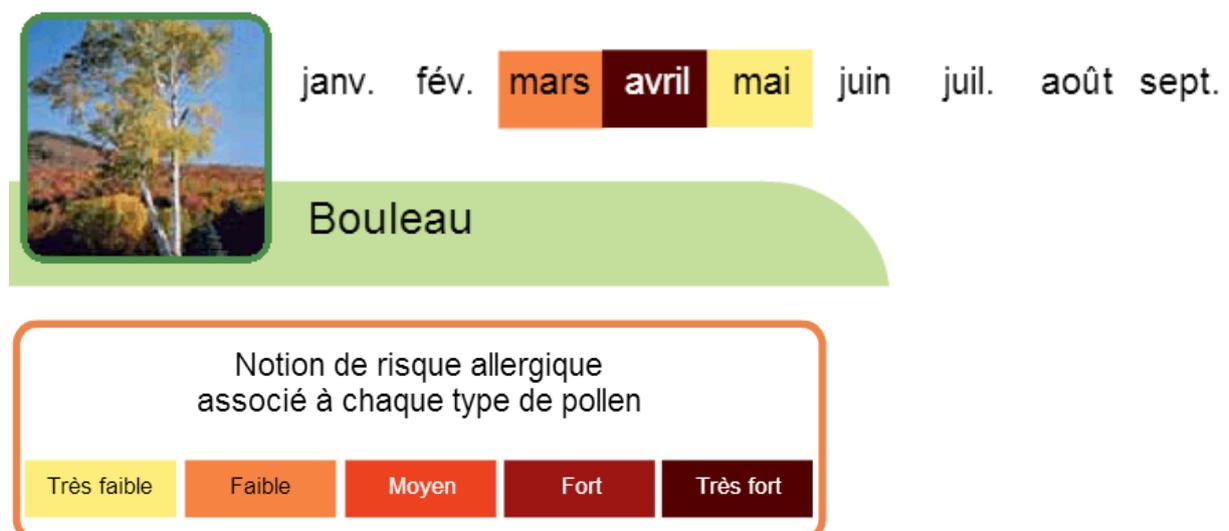
IV - 1 - H - a BOULEAU : BET V 1 (17KDA)

L'allergie au pollen de bouleau touche plus de 100 millions d'individus dans le monde. Le bouleau est un arbre commun du nord de la France. Il appartient à la famille des bétulacées. C'est une espèce pionnière de nos régions qui a été de plus en plus plantée dans les parcs et jardins ce qui en fait l'un des arbres les plus répandus dans le nord de la France et le principale arbre responsable d'allergie.

Le mode de dissémination est anémogame ce qui permet au pollen de parcourir de longue distance grâce au vent, permettant à celui-ci de coloniser des zones très rapidement mais exposant plus fortement la population.

La durée de pollinisation est de 2 à 8 semaines avec, généralement, un pic courant avril.

FIGURE 11 : PERIODE DE POLLINISATION DU BOULEAU (64)



Le début de pollinisation a tendance à être avancé avec le temps avec un gain en moyenne d'un jour tous les deux ans de 1987 à 2003 (65).

Par exemple, le nombre de grains de pollen de bouleau émis par an sur le site d'Amiens diffère selon les années, allant de 500 à 4500 grains/m³/an entre 1989 et 2004 (65).

C'est en 1989 que l'équipe de Breiteneder a cloné pour la première fois Bet v 1 issu du bouleau blanc (66).

Bet v 1 est l'allergène majeur du bouleau *Betula verrucosa* puisque 90 % des personnes allergiques au bouleau possède des IgE dirigés contre Bet v 1 (67), et parmi eux, jusqu'à 90% présente une réactivité croisée pouvant se traduire par un syndrome oral en contact d'homologue de Bet v 1 (68).

Cependant ce n'est pas la seule espèce de bouleau qui contient cet allergène. On en retrouve également dans d'autres espèces de bouleau mais sous différentes isoformes et dans des proportions variables.

Il existe plusieurs isoformes de Bet v 1 mais tous les isoformes n'ont pas la même allergénicité.

Bet v 1a (Bet v 1.0101) induit une forte réactivité des IgE alors que Bet v 1d (Bet v 1.0401) et Bet v 1l ont une réactivité faible voire nulle (55).

L'espèce de bouleau contenant une forte proportion de Bet v 1a (allergène majeur du bouleau le plus IgE réactif) est *Betula verrucosa* alors que d'autres espèces comme *Betula lenta* contiennent beaucoup moins de Bet v 1a.

L'expression de Bet v 1 par le bouleau serait en augmentation ce qui le rend de plus en plus allergisant. L'augmentation de son expression pourrait avoir un lien avec les agressions et le stress que peuvent subir les végétaux face aux conditions climatiques ainsi que la pollution.

La structure tridimensionnelle de l'allergène Bet v 1 du pollen du bouleau montre trois régions susceptibles d'abriter les épitopes B responsables de réactivité croisée (69).

La mutation en position 29 d'une asparagine (N) en thréonine (T) associée à la modification d'une lysine (K) en asparagine (N) en position 33 réduit l'interaction avec l'épitope BV16 (70).

IV - 1 - H - b POMME : MAL D 1

La pomme est l'un des fruits les plus consommés en France de par son faible coût, sa disponibilité tout au long de l'année et son goût.

Mal d 1 est l'allergène majeur de la pomme puisque plus de 60 % de personnes allergiques à la pomme possède des IgE anti Mal d 1 (71) (72).

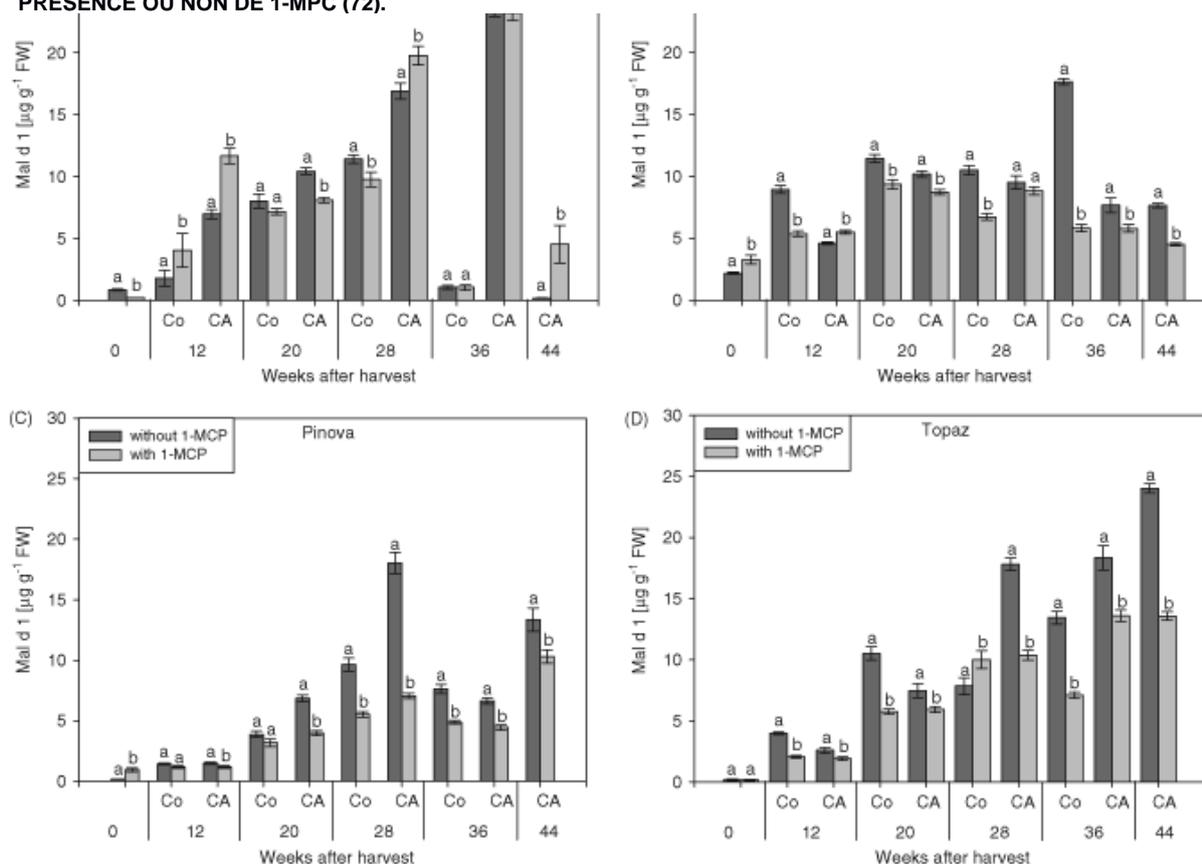
Mal d 1 à 57% d'homologie de séquence en acide aminé avec Bet v 1 (60).

Cette homologue de Bet v 1 de 18kDa se retrouve dans des proportions différentes selon le cultivar de pommes. Certaines variétés de pomme comme la *Santana (Malus Pumila Santana)* sont à teneur réduite en Mal d 1 alors que d'autres variétés comme *Pinova, Elise, Jonagold, Golden delicious* possèdent des concentrations en Mal d 1 plus élevées (71).

Le traitement des pommes par 1ppm de 1-méthylcyclopropène (1-MCP) à 2°C pendant 24h montre une diminution significative de la concentration en Mal d 1 lors du stockage des pommes.

Le 1-MCP se comporte comme un inhibiteur de la synthèse d'éthylène. En effet, ce gaz permet la maturation des fruits mais est également un signal de stress. Les PR 10 comme Mal d 1 sont des protéines de défense végétale qui réagissent à ces signaux par une augmentation de ces protéines de défense (72).

(FIGURE 12 : TENEUR EN MAL D 1 DE DIFFERENTS CULTIVARS DE POMMES EN FONCTION DE LA DUREE ET DE LA METHODE DE CONSERVATION (CHAMBRE FROIDE (CO) OU ATMOSPHERE CONTROLE (CA)) AINSI QUE DE LA PRESENCE OU NON DE 1-MPC (72).



Légende :

- Les bâtonnets gris clair représentent les pommes traitées par 1-MPC et les bâtonnets sombres représentent les pommes non traitées.
- Co = chambre froide
- CA = atmosphère contrôlée

Une atmosphère pauvre en oxygène diminue les concentrations en Mal d 1 de la pomme (73).

Cette étude montre également que la concentration en Mal d 1 augmente avec la durée de stockage. Globalement, plus la pomme est stockée longtemps, plus la concentration en Mal d 1 augmente, pouvant atteindre une concentration plus de 10 fois supérieure entre le moment où le fruit est cueilli et après 36 semaines de stockage (71).

Contrairement à l'atmosphère contrôlée, le stockage en chambre froide ne diminue pas constamment la concentration en Mal d 1 avec dans certains cas, des

concentrations plus importantes en chambre froide qu'en atmosphère contrôlée : c'est le cas de la variété Elise après 36 semaines de conservation sans 1-MCP.

Pour les personnes faiblement sensibilisées à Mal d 1 souhaitant consommer des pommes crues, il est recommandé de choisir des cultivars pauvres en Mal d 1. Les fruits devront de préférence être fraîchement cueillis et si possible sans présenter de signes d'agressions externes comme des coups, piqûres d'insecte...

L'allergie croisée pomme-bouleau peut être la cause d'une réactivité aux PR10 (Bet v 1 pour le pollen de bouleau et Mal d 1 pour la pomme). Ces deux allergènes sont considérés comme « allergène majeur » pour chacun d'entre eux, ce qui place le syndrome à l'origine d'une sensibilisation aux PR10.

Cependant, le bouleau comme la pomme possèdent également une profiline (Bet v 2 pour le pollen de bouleau et Mal d 4 pour la pomme) responsable également d'allergie croisée. Les deux profilines sont des allergènes mineurs ce qui les rendent moins souvent responsable de réactivités croisées. C'est l'absence de sensibilisation à Bet v 1 et Mal d 1 qui orientera vers l'allergie aux profilines.

Les symptômes sont similaires entre les PR10 et les profilines car les deux sont thermolabiles ce qui a pour conséquence clinique principale, un syndrome de Lessof (syndrome oral).

Lorsque l'interrogatoire clinique penche en faveur d'un syndrome pomme bouleau, la recherche moléculaire de sensibilisation par Bet v 1 et/ou Bet v 2 doit être réalisée pour comprendre l'origine moléculaire de l'allergie et pouvoir orienter l'allergologue vers les autres aliments ou pollens susceptibles de provoquer des symptômes.

IV - 2 PROFILINES

IV - 2 - A PRESENTATION

La première profiline à être identifiée était Bet v 2 extrait du pollen de bouleau en 1991 (74).

En Europe du Nord, 10 à 20% des patients ayant une pollinose sont sensibilisés aux profilines (75).

Les profilines sont des protéines ubiquitaires qui lient l'actine et constituent un groupe de molécules que l'on trouve abondamment dans différents organismes, allant de la levure et de l'amibe jusqu'aux arbres, aux plantes et aux mammifères dont l'Homme (76).

Les profilines sont des protéines longtemps considérées comme uniquement responsable de sensibilisation croisée avec une expression clinique faible voire nulle. Aujourd'hui, nous savons que les profilines sont de véritables allergènes capables d'induire des réactions allergiques.

La preuve du potentiel allergique des profilines a été mise en évidence à l'aide de test de provocation nasal chez des patients sensibilisés à Bet v 2. Une deuxième étude portant sur 200 patients atteints de pollinose montre également le potentiel allergique des profilines. En effet, 30 % d'entre eux étaient sensibilisés à la profiline et parmi eux, 57 % avaient des antécédents d'allergie alimentaire aux aliments dérivés de plante. 60 % d'entre eux étaient mono-sensibilisé à la profiline, montrant ainsi le rôle des profilines dans les allergies croisées pollens-aliments (77).

Les profilines sont néanmoins considérées comme des allergènes mineurs de pollen puisque 10 à 20 % des patients allergiques au pollen possèdent des IgE spécifiques de profilines (78). Cela peut même aller jusqu'à 30 % dans les zones où le bouleau n'est que très peu présent comme l'Italie où la sensibilisation par une Bet v 1 est faible (77).

Mais les profilines peuvent également être considérées comme des allergènes majeurs. C'est le cas principalement dans les pollinoses associées à une allergie au melon ou au kaki.

Cette nouvelle famille, dénommée pan-allergène, est retrouvée dans de nombreuses plantes mais on ne doit pas conclure pour autant que toutes les profilines sont nécessairement des allergènes.

La sensibilisation aux profilines alimentaires passe par une primo-sensibilisation aux profilines de pollen. Les profilines de pollen déplacent la liaison de l'IgE aux profilines alimentaires alors que la profiline alimentaire n'arrive pas à inhiber la liaison entre la profiline de pollen et son IgE spécifique correspondant. Cette inhibition montre l'allergène responsable de la primo-sensibilisation (79). L'allergie alimentaire serait donc secondaire à l'allergie respiratoire (80).

IV - 2 - B ROLE PHYSIOLOGIQUE

Les profilines régulent à la fois les fonctions de l'actine, en se liant aux phosphoinositides et aux protéines riches en proline, ce qui aboutit à la transduction du signal et au réassemblage du cytosquelette (81).

L'actine est la protéine majeure du cytosquelette de la majorité des cellules eucaryotes. Les structures des filaments de l'actine sont souvent des éléments déterminants de la forme et du mouvement de la cellule. La polymérisation et la dépolymérisation de l'actine sont hautement régulées afin de donner à la cellule sa capacité de réarranger son cytosquelette en quelques minutes en réponse à un stimulus extérieur.

La profiline fait partie d'une panoplie de protéines qui lient l'actine et qui agissent à la fois sur la séquestration et la libération de celle-ci. Ces fonctions complexes ont un rôle physiologique important au niveau cellulaire. Le fait que certains allergènes soient des profilines n'implique nullement une relation entre l'allergénicité de ce type de molécules et une incidence au niveau de la cellule. Autrement dit, on ne peut pas prétendre actuellement qu'une profiline possède une quelconque capacité allergénique, ni qu'un allergène ayant la structure d'une profiline modifie son comportement au sein du système immunitaire.

Il est plus intéressant de considérer les profilines comme un vaste champ d'investigation pour autant qu'elles contribuent à la mise en évidence d'importantes réactions croisées à cause de leur présence dans les pollens et dans de nombreux allergènes d'origine végétale (fruits et légumes) (82) (83).

IV - 2 - C ALIMENTS ET POLLENS CONTENANT DES PROFILINES

Il est impossible d'établir la liste de toutes les espèces contenant une profiline du fait de sa présence chez tous les eucaryotes

Les espèces qui vont nous intéresser sont celles étant à l'origine de réactions allergiques.

TABLEAU 5 : PRINCIPAUX POLLENS ET ALIMENTS CONTENANT UNE PROFILINE ALLERGISANTE (87).

<i>Pollen</i>				
Amb a 8	Amb a 8.0101 Amb a 8.0102	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	short ragweed	[96]
Ara t 8		<i>Arabidopsis thaliana</i>	mouse-ear cress	[97]
Art v 4		<i>Artemisia vulgaris</i>	mugwort	[98]
Bet v 2		<i>Betula verrucosa</i>	birch	[18]
Che a 2		<i>Chenopodium album</i>	pigweed	[27]
Cro s 2		<i>Crocus sativus</i>	saffron	[99]
Cyn d 12		<i>Cynodon dactylon</i>	bermuda grass	[100]
Hel a 2		<i>Helianthus annuus</i>	sunflower	[26]
Mer a 1		<i>Mercurialis annua</i>	annual mercury	[52]
Ole e 2		<i>Olea europaea</i>	olive tree	[101]
Par j 3	Par j 3.0101 Par j 3.0102	<i>Parietaria judaica</i>	pellitory	[102]
Phl p 12	Phl p 12.0101 Phl p 12.0102 Phl p 12.0103	<i>Phleum pratense</i>	timothy	[94]
Pho d 2		<i>Phoenix dactylifera</i>	date palm	[29]
<i>Plant foods</i>				
Ana c 1		<i>Ananas comosus</i>	pineapple	[33]
Api g 4		<i>Apium graveolens</i>	celery	[103]
Ara h 5		<i>Arachis hypogaea</i>	peanut	[30]
Cap a 2		<i>Capsicum annuum</i>	bell pepper	[104]
Cit s 2		<i>Citrus sinensis</i>	orange	[35]
Cor a 2		<i>Corylus avellana</i>	hazel	[105]
Cuc m 2		<i>Cucumis melo</i>	muskmelon	[50]
Dau c 4		<i>Daucus carota</i>	carrot	[31]
Fra a 4		<i>Fragaria ananassa</i>	strawberry	[95]
Gly m 3	Gly m 3.0101 Gly m 3.0102	<i>Glycine max</i>	soybean	[36]
Lit c 1		<i>Litchi chinensis</i>	litchi	[73]
Lyc e 1		<i>Lycopersicon esculentum</i>	tomato	[104]
Mal d 4	Mal d 4.0101 Mal d 4.0102 Mal d 4.0201 Mal d 4.0202 Mal d 4.0301 Mal d 4.0302	<i>Malus domestica</i>	apple	[106]
Mus xp 1		<i>Musa x paradisiaca</i>	banana	[33]
Pru av 4		<i>Prunus avium</i>	sweet cherry	[107]
Pru p 4	Pru p 4.0101 Pru p 4.0201	<i>Prunus persica</i>	peach	[108]
Pyr c 4		<i>Pyrus communis</i>	pear	[66]
Tri a 12	Tri a 12.0101 Tri a 12.0102 Tri a 12.0103 Tri a 12.0104	<i>Triticum aestivum</i>	wheat	[109, 110]
<i>Latex</i>				
Hev b 8		<i>Hevea brasiliensis</i>	latex	[38]

Le tableau 5 montre les principales profilines potentiellement allergisantes décrites à ce jour.

Certaines plantes possèdent également d'autres allergènes issus d'autres familles protéiques plus souvent impliqués dans les réactions allergiques.

Le tableau suivant montre l'impact des profilines dans la survenue de réactions allergiques. On retrouve principalement des plantes ne contenant pas ou peu de PR 10 ou de LTP.

Le tableau 6 nous montre que les personnes réactives des profilines ont statistiquement plus de risque d'être allergique au melon, pastèque, tomate, orange et

banane que ceux qui ne le sont pas (77). L'allergie à ces fruits n'est en général pas observée en cas d'allergie aux homologues de Bet v 1 et des LTP, ce qui permet d'orienter plus facilement vers une allergie aux profilines.

TABLEAU 6 : INCRIMINATION DES PROFILINES DANS DIVERSES ALLERGIES ALIMENTAIRES (77)

Food	Profilin-positive (n =34)	Profilin-negative (n =27)	P
Melon	19 (56%)	1 (4%)	<0.001
Peach	18 (53%)	14 (52%)	NS
Apple	17 (50%)	18 (67%)	NS
Tomato	17 (50%)	2 (7%)	<0.001
Hazelnut	13 (38%)	10 (37%)	NS
Apricot	11 (32%)	8 (30%)	NS
Watermelon	11 (32%)	1 (4%)	<0.001
Cherry	8 (24%)	12 (44%)	NS
Banana	8 (24%)	0 (0%)	<0.05
Walnut	7 (21%)	6 (22%)	NS
Kiwi	7 (21%)	7 (26%)	NS

IV - 2 - D LOCALISATION ET CARACTERISTIQUES

Les profilines sont présentes dans toutes les cellules eucaryotes. On les retrouve dans les plantes, les champignons, les protozoaires, les virus et les animaux (80). Elles sont situées dans le cytoplasme des cellules nucléées. On les retrouve principalement dans les tissus de stockage.

Les profilines sont des protéines thermolabiles qui ont une résistance à la chaleur supérieure aux PR 10 mais nettement inférieure aux LTP. Ceci explique en partie que l'allergie se manifeste principalement sous forme de syndrome oral. La profiline du melon peut résister 15 min à 100°C (84) et celle du céleri 30 min (85).

Cependant, comme pour les PR 10, l'allergène pris seul est dégradé assez facilement alors que contenu dans l'aliment, un effet matrice existe par la présence d'autres protéines, glucides et lipides, ralentissant la dégradation de l'allergène.

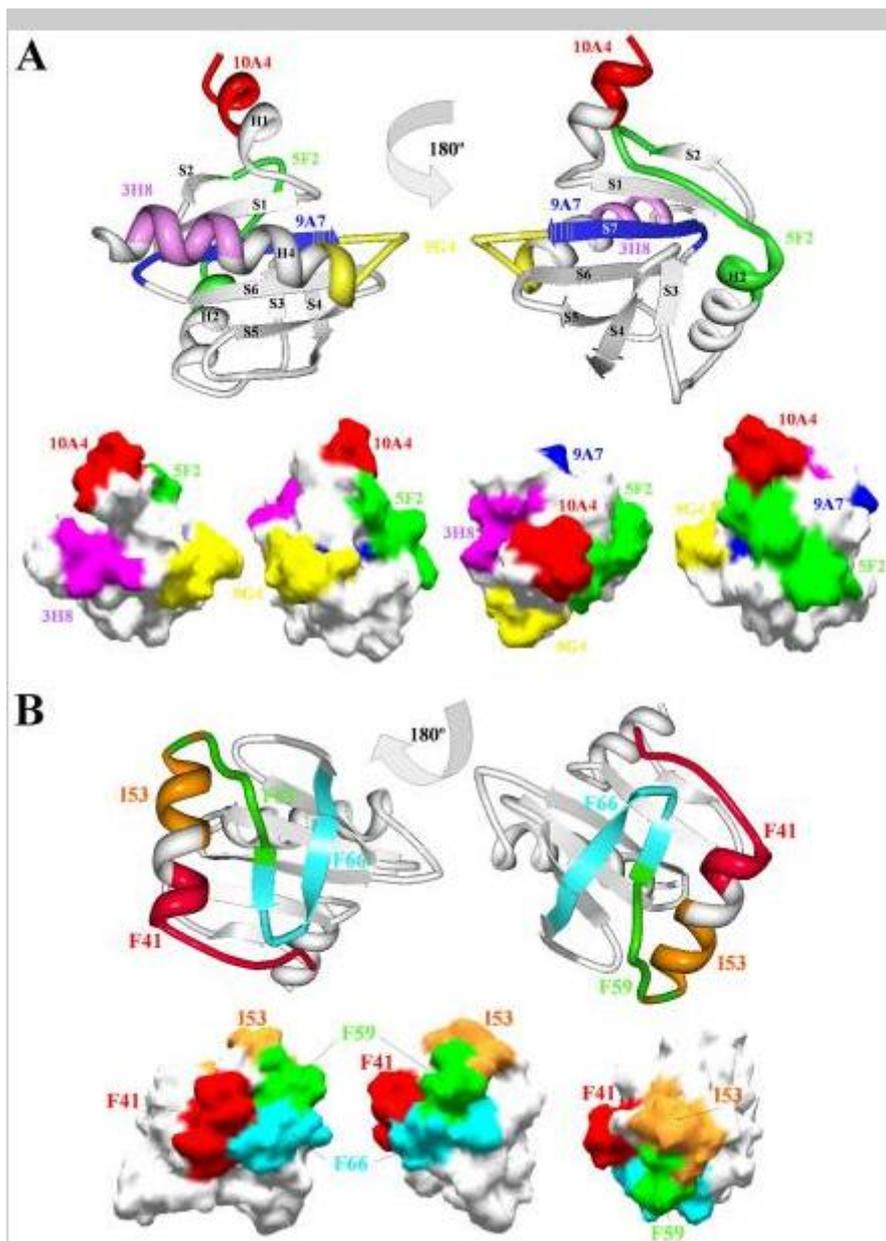
IV - 2 - E STRUCTURE ET ISOFORMES

La structure de ces protéines est hautement conservée au cours de l'évolution avec pourtant des différences importantes d'identités de séquence en acides aminés.

La figure 13 met en évidence les épitopes B (partie A de la figure) et T (partie B de la figure) des profilines. On remarque que les profilines possèdent cinq épitopes B (10A4, 5F2, 9A7, 9G4 et 3H8) et cinq épitopes T (I53, F41, F66, F59 et F66) (78).

Cela montre également par superposition des épitopes que ceux-ci ne se chevauchent pas.

FIGURE 13 : STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE DES EPITOPES B (A) ET T (B) DE PROFILINES (86).



On retrouve 125 à 153 acides aminés pour une masse moléculaire de 12 à 15 kDa et des points isoélectriques variant de 4,3 à 9,2.

Les profilines de plantes sont caractérisées par une poche de liaison spécifique près de la surface de liaison à l'actine (86) .

Certains acides aminés ont un rôle clé dans l'interaction avec l'actine : A 64, P 65, Q 79, V 85, R 87, K 89, K 90, T 114, P 115, G 116, N 119, M 120, R 124 (86).

Certains motifs sont retrouvés dans toutes les profilines comme la séquence 84(A/V)VIRGKKG(T/S/A)GGIT(V/I)KKT100.

Les épitopes d'IgE des profilines sont plutôt conformationnels que linéaires ce qui explique l'importance de la conservation de la structure tridimensionnelle (87).

La profiline du bouleau Bet v 2 est composée de six feuillets β antiparallèles à six brins et deux hélices α .

La comparaison entre les profilines de diverses sources montre que malgré une homologie de séquences inférieure à 25% d'identité, toutes les profilines adoptent le même repliement. Ce repliement global, de masse molaire relative comprise entre 12 et 15 kDa, correspond à une structure tertiaire du complexe profiline- β -actine. Puisque les isoformes de la profiline humaine, végétale et bovine sont étroitement apparentées, la résolution de la structure de la profiline bovine devra aider à l'identification des épitopes des profilines de plantes par exemple, dont certains sont des allergènes. En effet, les acides aminés qu'ont en commun les profilines de plantes et les profilines bovines et humaines ne sont apparemment pas à l'origine de l'allergénicité des profilines. Par contre, les différences d'acides aminés que l'on pourra observer pourraient être la cause de manifestations allergiques avec ces profilines de plantes. Le repliement polypeptidique d'une profiline bovine contient six feuillets β antiparallèles à six brins avec des hélices N et C-terminales adjacentes l'une de l'autre du côté du feuillet. Malgré la variabilité de leurs séquences primaires, l'analyse de la structure des profilines de différentes espèces par rayon X et RMN a mis en évidence la similarité de leur structure tertiaire (88) (89) (90).

La différence entre les profilines végétales et celles du règne animal est principalement la présence d'une poche remplie de solvant (« solvent-filled pocket ») (86). Cette poche pourrait donc être à l'origine de réactions allergiques n'étant pas présentes dans les profilines animales.

IV - 2 - F SYMPTOMES

Les profilines peuvent causer des symptômes respiratoires légers mais elles peuvent également être à l'origine de symptômes oraux légers limités à un syndrome oral du fait de la dégradation des profilines par la pepsine (80). Cependant des cas de réactions allergiques sévères ont pu être mis en évidence après la consommation de

litchi (91). Les réactivités sévères avec le litchi peuvent en partie être liées à la quantité importante de profilines dans ce fruit.

Dans certain cas d'allergies croisées entre pollens et aliments, la profiline est considérée comme un allergène mineur. C'est le cas par exemple d'allergies alimentaires à l'arachide, carotte, céleri et ananas. Dans d'autre cas, la profiline peut être considérée comme un allergène majeur : cela est retrouvé principalement en cas d'allergie au melon, orange et soja avec respectivement, 71 %, 78 à 87 % et 69 % de sensibilisation (87).

Le melon contient une profiline qui est souvent responsable de syndromes oraux car le melon contient très peu de protéines au total, ce qui diminue l'effet de matrice des aliments qui peuvent diminuer l'exposition buccale des profilines. De plus le pH du melon étant plus important que les autres espèces contenant des profilines, cela augmente sa résistance à la dégradation (80).

Il a été observé que les anticorps IgE de sujets allergiques à la profiline du melon réagissaient également avec la profiline humaine : une étude menée sur 17 patients allergiques au melon (Cuc m 2) montre que 10 d'entre eux réagissent à la profiline humaine (92). Il en va de même pour la profiline de bouleau même si cette réaction est en général de faible intensité.

Cette réactivité à un antigène du soi suggère la présence d'un mécanisme qui pourrait maintenir un titre élevé d'anticorps IgE chez les individus allergiques aux profilines. L'étude de cette réactivité a suggéré qu'au moins certains des symptômes allergiques causés par la sensibilisation des mastocytes à la profiline d'un pollen pourraient s'aggraver ou perdurer à cause de la profiline humaine. Il est alors possible que la profiline endogène agisse comme amplificateur pour maintenir un taux d'IgE élevé (74). La forte similitude entre les profilines humaine et végétale surtout au niveau conformationnel conforte cette hypothèse (93).

Malgré la forte similitude, aucune réaction allergique avec des profilines autres que celles du règne végétal n'a été observée.

IV - 2 - G DIAGNOSTIC D'ALLERGIE

L'allergie aux profilines est difficile à montrer biologiquement du fait de son omniprésence et de sa pan-allergénicité aboutissant à des faux positifs.

Dans la pratique, la recherche en CAP rBet v 2 (profiline recombinante du bouleau) ou rPhl p 12 (profiline recombinante de la phléole) est suffisante pour affirmer une sensibilisation aux profilines. Le choix entre ces deux allergènes recombinants, se fera en fonction de l'environnement pollinique du patient. Dans le nord de la France, le choix se porte essentiellement sur rBet v 2, le bouleau étant une espèce fortement implanté dans la région.

Le diagnostic d'allergie aux profilines se fera principalement en l'absence d'autres allergies à des familles de protéines plus souvent responsables d'allergies comme les LTP, PR 10...

Les symptômes représentent également un critère important dans l'orientation diagnostic de l'allergie aux profilines. Les symptômes étant souvent localisés au niveau oropharyngé, la présence de réactions systémiques doit faire rechercher une autre allergie pouvant être à l'origine de ces symptômes (même si quelques très rares cas de réactions sévères liées aux profilines sont retrouvés dans la littérature).

IV - 2 - H SYNDROME POLLEN-ALIMENT FREQUEMMENT RENCONTRE

Les allergies croisées avec les profilines restent extrêmement rares. On ne parle pas vraiment de syndromes profilines car les cas restent anecdotiques.

La mise en cause des profilines dans le cadre des allergies croisées entre pollen et aliment reste très difficile à démontrer car dans la majorité des cas d'allergies croisées entre pollen et aliment, d'autres familles protéiques sont mises en cause.

La plupart du temps, la présence d'une sensibilisation aux profilines avec la présence de symptômes cliniques doit faire rechercher la présence d'autres allergènes beaucoup plus souvent impliqués dans les réactivités croisées (PR-10 et LTP).

On parle d'allergie croisée entre armoise et céleri bien que le lien n'est que suspecté. Dans les pollens, on retrouve le bouleau, l'armoise et l'olivier principalement, même si ces profilines ne représentent que des allergènes mineurs.

Dans les aliments, on parle de cucurbitacées, tomate, banane, litchi, ananas et agrumes (dont principalement le melon) qui laisseraient sous-entendre une réactivité aux profilines.

IV - 3 LTP

IV - 3 - A PRESENTATION

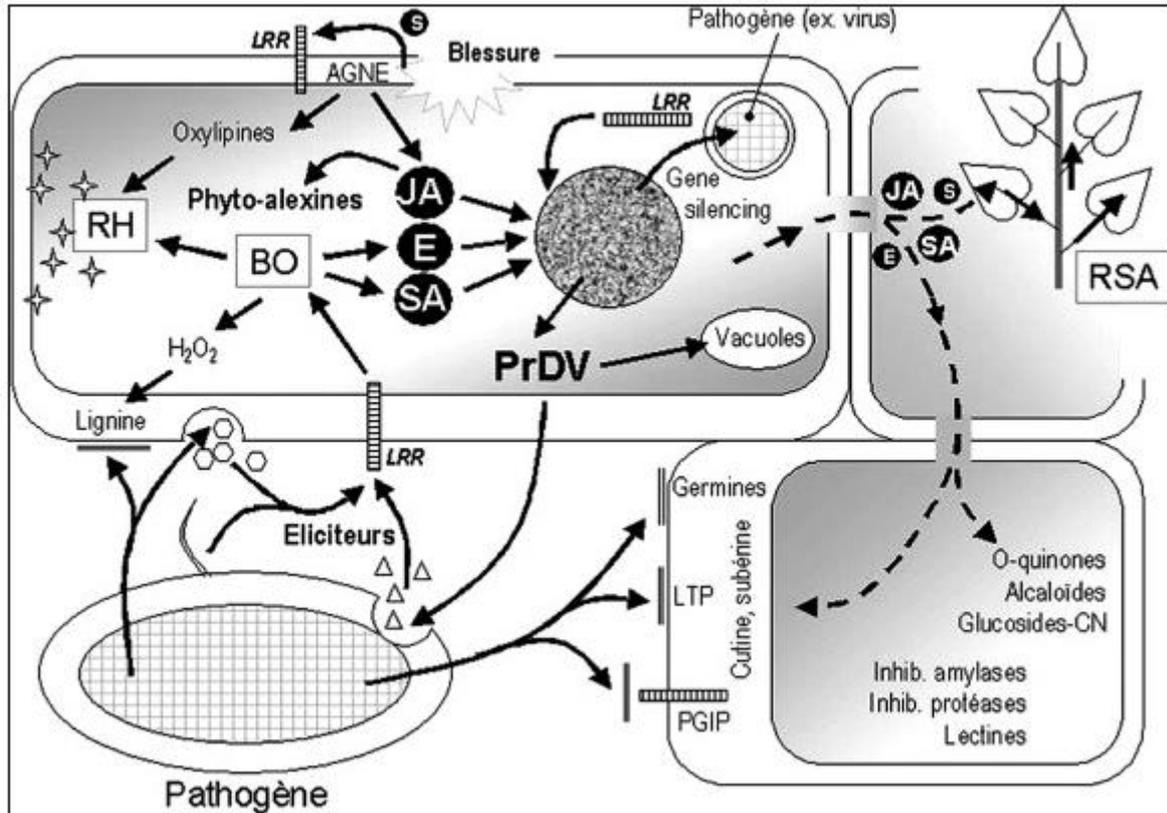
Les LTP (Protéines de Transfert Lipidique) ou « lipido-transferase » appartiennent à la superfamille des protéines de stress : PR (pathogenesis related) en tant que PR 14 (94).

Ces protéines sont de découverte plus récente que les PR-10 et les profilines. Ce sont des protéines ubiquitaires. Actuellement, plus d'une centaine de végétaux sont répertoriés comme possédant des LTP et donc pouvant provoquer des réactions allergiques (95).

IV - 3 - B ROLE PHYSIOLOGIQUE

Comme le nom l'indique, les LTP permettent les transferts de lipides aux travers des membranes cellulaires. Les lipides peuvent être des phospholipides mais sont en général des monomères de cutine et de subérine participant à la protection de la cellule (96). On leur attribue également un rôle protecteur vis-à-vis des agressions bactériennes et mycosiques (97).

FIGURE 14 : MECANISMES DEFENSIFS D'UNE PLANTE FACE A DIFFERENTES AGRESSIONS (98)



Légende :

LRR : Leucine-rich-receptor

BO : Burst Oxydatif

RH : Réaction d'Hypersensibilité

JA : JAsonate

E : Ethylene

S : Systemine

SA : SAlicylate

RSA : Résistance Systémique Acquisée

PGIP : PolyGalacturonase Inhibiting Proteins.

La figure 14 nous montre les diverses agressions que peuvent subir le végétal. On retrouve l'agression par des pathogènes extracellulaires comme les moisissures, les pathogènes intracellulaires comme les virus mais aussi les traumatismes comme les blessures que peuvent subir une plante. On remarque que tout au long de son évolution, la plante a su développer des systèmes de défense qui sont entre autres les protéines de défense végétale.

On retrouve la LTP qui protège la cutine et la subérine membranaire de l'action des élicitines (protéines sécrétées par un groupe de champignons).

L'agression de la plante en un point peut aboutir à une résistance systémique acquise, ce qui fait que la production de protéines de défense végétale gagnera les cellules avoisinantes grâce au plasmodesmata pour atteindre toutes les cellules (98).

Les principales LTP sont regroupées en annexe sous forme de jaquette.

En Aout 2010, la base de données Allerdata recensait soixante et une LTP. Aujourd'hui on parle de plus d'une centaine (95).

On peut voir ci-dessous la liste des principales LTP à l'origine de réactions allergiques :

- Pêche (Pru p 3)
- Blé (Tri a 14)
- Orange (Cit c 3)
- Citron (Cit l 3)
- Mandarine (Cit r 3)
- Armoise (Art v 3)
- Olivier (Ole e 7)
- Platane (Pla a 3)
- Ambroisie (Amb a 6)
- Pariétaire (Par j 1, Par j 2)
- Noisette (Cor a 8)
- Amande (Pru du 3)
- Poire (Pyr c 3)
- Noix (Jug r 3)
- Raisin (Vit v 1)
- Chou (Bra o 3)
- Châtaigne (Cas s 8)
- Asperge (Aspa o 1)
- Lentille (Len c 3)
- Framboise (Rub i 3)
- Laitue (Lac s 1)
- Tomate (Lyc e 3)
- Arachide (Ara h 9)
- Cerise (Pru av 3)
- Abricot (Pru ar 3)
- Prune (Pru d 3)
- Moutarde (Sin a 3)
- Cannabis (Can s 3)
- Kiwi (Act d 10)
- Latex (Hev b 9)
- Maïs (Zea m 14)
- Pomme (Mal d 3)

IV - 3 - D LOCALISATION ET CARACTERISTIQUES

Toutes les cellules végétales peuvent contenir des LTP sauf les racines où elles sont absentes ou en très faible quantité (99) (100).

Ce sont des protéines non glycosylées (sauf pour la pariétaire) principalement présentes dans les plantes supérieures.

Les localisations des LTP diffèrent selon les végétaux :

Peau : pour les rosacées

Graine : pour les graminées, noisette et haricot

Feuille : pour la laitue

Tubercule : pour le navet

Latex : pour l'arbre à caoutchouc

Pollen : pour l'armoise

La localisation des LTP dans les fruits de la famille des rosacées (pomme, pêche, prune, abricot, cerise) est essentiellement extracellulaire avec une proportion en règle générale plus importante dans la peau que dans la chair. Cette disparité pouvant atteindre une concentration 30 fois plus importante dans la peau que dans la chair pour la pomme Granny Smith.

TABLEAU 7 : TENEUR EN LTP (EXPRIMEE EN µG/G DE TISSU FRAIS) DE LA PEAU ET DE LA PULPE DE FRUITS « BIO » ET « NON-BIO » (101).

Fruit	Culture	LTP/peau (mg/g)	LTP/pulpe (mg/g)	Rapport peau/pulpe
Royal Gala	Bio	5	1,2	4,1
	Non Bio	3,3	1,2	2,8
Prune rouge	Bio	4,7	1	4,7
	Non Bio	1,5	1,7	0,9
Pêche jaune	Bio	0,3	0,1	3
	Non Bio	0,3	0,1	3
Nectarine jaune	Bio	0,3	0,1	3
	Non Bio	0,2	0,08	2,5

Les résultats indiqués correspondent à des moyennes mesurées sur trois lots de fruits différents.

Pour la pêche, la concentration en LTP est essentiellement localisée au niveau des poils formant son duvet. Cette localisation fait également de cette LTP, un pneumallergène.

Pour les pommes et les pêches, le simple fait de les éplucher diminue fortement la teneur en LTP. Chez les patients faiblement allergiques à ces fruits, cela permet de diminuer fortement l'apparition de symptômes.

Cependant, cette disparité n'est pas une règle générale. En effet, les prunes et les abricots ont une teneur en LTP équivalente entre la peau et la chair. Le fait d'éplucher ces fruits n'apporte pas de modification de la concentration en LTP (102).

TABLEAU 8 : TENEUR EN LTP (EXPRIMEE EN µG/G DE TISSU FRAIS) DE LA PEAU DE LA PULPE DE FRUITS (101) .

Fruit	LTP/peau (µg/g)	LTP/pulpe (µg/g)	Rapport peau/pulpe
Granny Smith	17,3	0,5	34,6
Golden delicious	12	0,9	13,3
Chanteclerc	12,4	1,2	10,3
Fuji	9	1,1	8,2
Pink Lady	7,9	1,1	7,1
Reinette Canada	2	0,5	4
Bertanne	2	0,6	3,3
Royal Gala	3,3	1,2	2,8
Red Chief	3,4	1,8	1,9
Pêche jaune ^a	8,4	3,4	2,5
Pêche jaune ^b	5,2	3,2	1,6
Abricot	1,8	1,6	1,1
Prune jaune	1,5	1,7	0,9
Prune rouge	1,5	1,7	0,9

Dosages effectués avant lavage ^(a) et après lavage à l'eau ^(b) de la peau.

Les résultats indiqués correspondent à des moyennes mesurées sur trois lots de fruits différents.

La teneur en LTP des différents fruits cités ci-dessus est variable. Les conditions climatiques, l'état de maturation, la présence de pesticides et insecticides, les conditions de conservation peuvent modifier cette teneur.

Les LTP étant des protéines de stress, tous les facteurs pouvant augmenter le stress de la plante sont susceptibles d'augmenter la teneur en LTP de ces différentes plantes. La culture biologique vise à diminuer l'utilisation de pesticides et d'herbicides. Ce mode de culture pourrait favoriser le développement de certains phytopathogènes pouvant induire un stress à la plante, ce qui aurait pour conséquence l'augmentation de ses protéines de stress (PR).

La pomme comme la prune semblent être plus sensible à ce mode de culture que la pêche et la nectarine. Cependant, la teneur en LTP étant stable dans le meilleur des cas, la consommation de fruits issus de l'agriculture biologique n'est pas recommandée chez les sujets faiblement allergiques, tolérant de faibles quantités de fruits et légumes contenant des LTP.

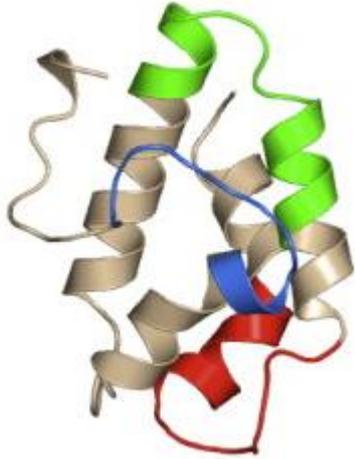
IV - 3 - E STRUCTURE ET ISOFORMES

Les LTP sont des protéines de 9-10 kDa pour environ 90 acides aminés (91 à 95).

La structure tridimensionnelle des LTP est dite « saxophone like » avec au centre un cœur composé de 4 hélices α et d'une partie C terminale flexible (103). Cette partie centrale tunnelisée permet d'accueillir des lipides, acides gras ou phospholipides. L'ensemble formant une structure hydrophobe.

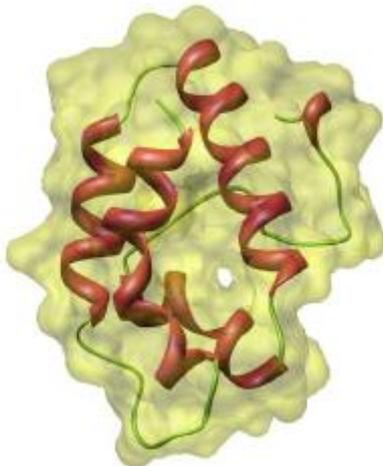
La figure 15 nous montre la localisation des épitopes liant les IgE, (rouge vert et bleu). Les LTP présentent 3 régions épitopiques responsables de leur allergénicité par liaison aux IgE.

FIGURE 15 : STRUCTURE DE LA LTP DE LA POMME (MAL D 3) (103).



La figure 16 met en évidence la structure tridimensionnelle de Mal d 3 avec représentation des 4 hélices α (en rouge).

FIGURE 16 : STRUCTURE DE LA LTP DE LA POMME (MAL D 3) (103).



De par la présence de quatre ponts disulfures (8 résidus de cystéine) reliant les chaînes polypeptidiques, ce sont des allergènes résistants à la chaleur, aux protéases digestives (pepsine, trypsine, chymotrypsine) et aux variations de pH. Cela les rend

responsable de nombreuses réactions allergiques alimentaires et ce, que les aliments soient crus ou cuits (104).

Il existe deux types de LTP :

LTP 1 : Protéine de longue séquence (9kDa)

LTP 2 : Protéine de séquence plus courte (7kDa)

Seules les LTP 1 ont montré une IgE réactivité. L'homologie de séquence entre ces 2 LTP n'est que de 30 % mais on retrouve un motif commun composé de 8 cystéines formant 4 pont disulfure.

La similitude conformationnel et l'homologie de séquence entre les différentes LTP justifient l'existence de réactivités croisées.

TABLEAU 9 : IDENTITES SEQUENTIELLES (%) ENTRE LA LTP DE LA PECHE (PRU P 3) ET D'AUTRES LTP (105)

Pollens

Protéacées	Platane	Pla a 3	59
Astéracées	Armoise	Art v 3	51
	Ambroisie	Amb a 6	41
Urticacées	Pariétaire	Par j 1	30
		Par j 2	27
Cupressacées	Cèdre du Japon		29
Oléacées	Olivier	Ole e 7	S.I.

S.I. = séquence incomplètement connue



Rosacées Prunoïdées	Amande	Pru du 3	94
	Abricot	Pru ar 3	91
	Prune	Pru d 3	90
	Cerise	Pru av 3	87
Rosacées Maloïdées	Pomme	Mal d 3	80
	Poire	Pyr c 3	78
Rosacées	Fraise	Fra a 3	68
Rosoidées	Framboise	Rub i 3	68
Moracées	Mûre	Mor n 3	70
Fabacées	Arachide	Ara h 9	68
	<i>Pois mung</i>		63
	<i>Pois chiche</i>		63
	Haricot	Pha v 3	64
	Lentille	Len c 3	61
	<i>Soja</i>		58
Rutacées	Orange	Cit s 3	67
Euphorbiacées	Latex	Hev b 12	65
Juglandacées	Noix	Jug r 3	65
Vitacées	Raisin	Vit v 1	64
Astéracées	Tournesol	Hel a 3	64
	Laitue	Lac s 1	63
Poacées	Maïs	Zea m 14	63
	Riz	Ory s 14	57
	Blé	Tri a 14	54
Fagales	Noisette	Cor a 8	59
	Châtaigne	Cas s 8	S.I.
Amaranthacées	<i>Epinard</i>		58
Brassicacées	Chou	Bra o 3	55
	<i>Brocoli</i>		54
Apiacées	Carotte	Dau c 3	56
	Céleri	Api g 2	S.I.
Pédaliacées	<i>Sésame</i>		53
Solanacées	Tomate	Lyc e 3	53
	<i>P. de terre</i>		49
	<i>Poivron</i>		49
Actinidiacées	Kiwi	Act c 10 Act d 10	S.N.D.
Musacées	Banane	Mus a 3	S.N.D.
Liliacées	Asperge	Aspa o 1	S.I.
	Oignon		34
	<i>Echalote</i>		34
Ericacées	Myrtille	Vac m 3	S.N.D.

S.N.D. = séquence non encore déterminée

En italiques : IgE-ractivité non encore confirmée

En prenant une autre LTP que Pru p 3 comme référence, les comparaisons de séquence donnent des résultats assez groupés :

Pour Pla a 3 (platane) :

- Art v 3 : 53%
- Raisin 60%, tournesol 61%, mûre noire 62%, laitue 64%
- entre 50 et 57% pour les autres LTP

Pour Art v 3 (armoise) :

- mûre noire 61%
- entre 45 et 55% pour les autres LTP

Pour Par j 1 et Par j 2 (pariétaire) :

- 53% entre Par j 1 et Par j 2
- entre 26 et 36% pour les autres LTP

Les homologies de séquence épitopique sont importantes chez deux fruits de la famille des Rosacées mais s'atténuent avec d'autres organes d'autres espèces. Cette homologie de séquence allant de 30 à 95%.

FIGURE 17 : SEQUENCE EN ACIDES AMINES DES LTP DE LA PECHE, LA POMME, LA PRUNE, LA CERISE ET L'ABRICOT (104).

Pru p 3	ITCGQVSSSLAPCIPYVRGGGAVPPACCNGIRNVNNLARTTPDRQAACNCLK
Pru ar 3	ITCGQVSSSLAPCIGYVRGGGAVPPACCNGIRNVNNLARTTPDRRTACNCLK
Pru d 3	ITCGQVSSNLAPCINIVKGGGAVPPACCNGIRNVNNLARTTADRRAACNCLK
Pru av 3	LTCGQVSSNLAPCIAVVRGGGAVPPACCNGIRNINNLAKTTADRQTACNCLK
Mal d 3	ITCGQVTSSLAPCIGYVRS GGAVPPACCNGIRTINGLARTTADRQTACNCLK
	* * * * *
Pru p 3	QLSASVPGVNPNNAAALPGKCGVSI PYKISASTNCATVK
Pru ar 3	QLSGSISGVNPNNAAALPGKCGVNI PYKISASTNCATVK
Pru d 3	QLSGSIPGVNPNNAAALPGKCGVNV PYKISASTNCATVK
Pru av 3	QLSASVPGVNNANAAALPGKCGVNV PYKISPSTNCATVK
Mal d 3	NLAGSISGVNPNNAAALPGKCGVNV PYKISTSTNCATVK
	* *

Si on prend l'exemple des LTP de la pêche (Pru p 3), l'abricot (Pru ar 3), la prune (Pru d 3), la cerise (Pru av 3) et la pomme (Mal d 3), on constate une forte homologie de séquence entre ces fruits.

Cette homologie est au minimum de 81% entre la pêche et la pomme et pouvant atteindre 92% entre la pêche et l'abricot ou entre la prune et l'abricot.

Les astérisques correspondent aux acides aminés impliqués dans la formation de ponts disulfures. On constate qu'ils sont hautement conservés au sein des protéines d'espèces différentes.

IV - 3 - F SYMPTOMES

Les LTP sont souvent responsable de réactions systémiques et peuvent être responsables de réactions allergiques sévères pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

C'est la famille protéique impliquée dans les allergies croisées entre les pollens et les aliments la plus souvent responsable de réactions systémiques sévères.

L'allergie croisée aux LTP est strictement individuelle. Certains patients ne seront allergiques qu'à la pêche alors que d'autres pourront réagir à plusieurs fruits.

Une étude italienne menée sur 15 patients allergiques à la LTP de la pêche montre que 30% d'entre eux réagissent à plus de six fruits (106).

En effet, trois présentaient une allergie à deux fruits mais cinq réagissaient à plus de six dont un à dix-sept.

L'importance de l'allergie croisée dépend de l'intensité de la sensibilisation mais également de la quantité de LTP consommées. Cette quantité de LTP consommée pouvant varier d'une espèce à une autre mais également au sein d'une même espèce.

IV - 3 - G DIAGNOSTIC D'ALLERGIE

Plusieurs LTP sont dosables afin d'orienter le diagnostic.

On a :

- rPru p 3 (pêche)
- rPar j 2 (pariétaire)
- rCor a 8 (noisette)
- rAra h 9 (arachide)
- nArt v 3 (armoïse).

Mais le diagnostic d'une sensibilisation aux LTP passe en général par la recherche d'IgE dirigé contre Pru p 3 (LTP de la pêche) qui est souvent le marqueur d'une sensibilisation aux LTP.

Dans certains cas peu fréquents, la LTP Pru p 3 est négative alors que d'autres LTP peuvent être en cause (Pariétaire (Par j 2) ou Noisette (Cor a 8)).

IV - 3 - H SYNDROME POLLEN-ALIMENT FREQUEMMENT RENCONTRE

La LTP d'ambroïse (Amb a 6) représente un pollen très souvent impliqué dans les allergies via une LTP. On la retrouve souvent associé à l'allergie aux pommes (Mal d 3) et aux pêches (Pru p 3).

IV - 3 - H - a AMBROISIE

L'ambroïse (*Ambrosia artemisiifolia*) est une plante envahissante originaire d'Amérique du Nord et apparue en France fin du XIXème siècle.

En France, on la retrouve principalement dans la région Rhône-Alpes bien que l'on puisse la retrouver un peu partout sur l'hexagone.

L'exposition au pollen d'ambrosie induit une allergie chez 6 à 12% des personnes exposées (107).

IV - 3 - H - b PECHE

La pêche (*Prunus persica*) appartient à la famille des rosacées comme la pomme. C'est un arbre originaire du Nord de la Chine ou il est surnommé « l'arbre de vie ». La culture de cette arbre remonte à plus de 3000 ans avant JC. Elle possède différents allergènes dont une LTP (Pru p 3) qui est son allergène majeur.

C'est un fruit extrêmement consommé en France que l'on récolte de juillet à septembre.

IV - 3 - H - c POMME

La LTP de la pomme (Mal d 3) reste immunogène après 30 min à 100°C ou 20 min à 180°. Cette constatation a été faite en donnant des tests cutané et TPO positif avec la peau de la pomme soumise à ces différentes température (108) (95).

La quantité de LTP peut varier énormément ; pour la pomme, les quantités de LTP peuvent aller de 3,4 à 253,2 µg/g de tissu selon le cultivar (109).

IV - 4 AUTRE FAMILLE MOLECULAIRE POTENTIELLEMENT RESPONSABLE DE REACTIVITES CROISEES ENTRE POLLEN ET ALIMENT.

IV - 4 - A LE CCD

Le CCD (Cross reactive Carbohydrate Determinant) peut être considéré comme un panépitope de même que les profilines, PR10 et LTP sont des panallergènes.

Le CCD est à l'origine de discordance entre la réactivité in vitro et les manifestations cliniques. En effet les carbohydrates forment une chaîne glucidique appelé glycane

qui peuvent se fixer sur les protéines par glycosylation. On retrouve des O-glycannes et des N-glycannes. C'est principalement les N-glycannes fixés sur des asparagines qu'on retrouve dans les CCD (110).

Il existe différentes familles de CCD pouvant être classées en fonction des sucres en commun que l'on retrouve. En ce qui concerne le monde végétal, on retrouve essentiellement du fucose-1-3 et/ou du xylose.

Les CCD peuvent être immunogènes et entraîner l'apparition d'IgE anti-CCD. La présence de ces IgE est estimée à 20% chez les sujets polliniques mais peut augmenter jusqu'à 75% chez les sujets multi-polliniques (111).

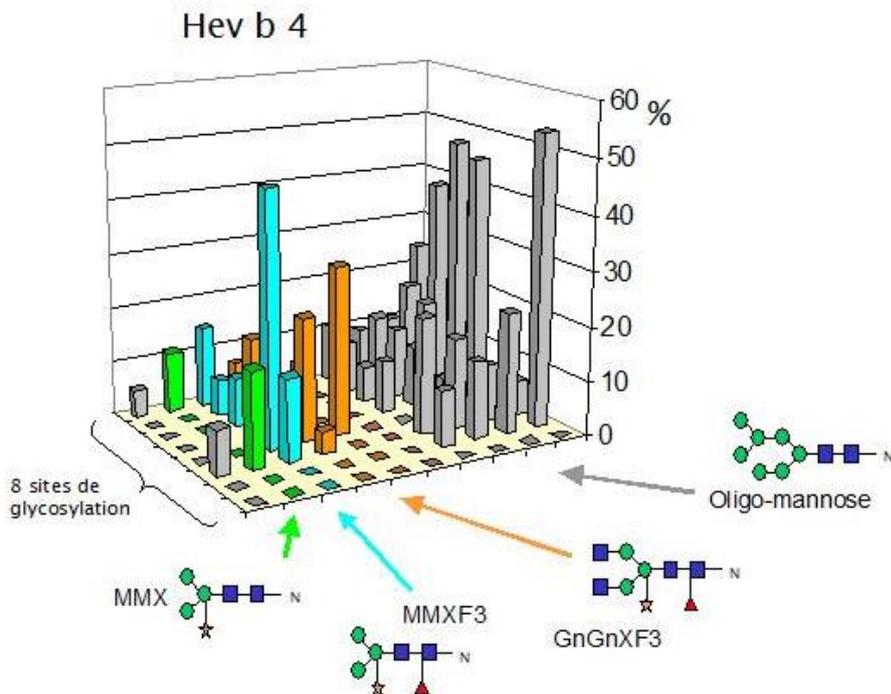
Il semblerait que l'allergie aux graminées soit plus « efficace » pour générer des IgE anti-CCD (112).

De plus, en cas d'allergie alimentaire associé à une pollinose, la prévalence d'apparition d'IgE anti-CCD semble être plus importante (113).

Une même protéine peut exister sous forme glycosylé ou non et il existe également des glycosylations par différents glycannes qui peuvent se faire sur un même site.

La figure 18 met en évidence qu'un même allergène possède différents sites de glycosylation et qu'à chaque site, plusieurs glycannes peuvent prendre place. Cela témoigne de la grande diversité des CCD.

FIGURE 18 : SITE DE GLYCOSYLATION PAR DIFFERENTS GLYCANNES DE L'ALLERGENE DU LATEX HEV B 4 (114).



On constate que les allergènes (dont Hev b 4) peuvent exister sous forme glycosylée. Cette glycosylation peut en cas de présence d'IgE anti-CCD aboutir à une réactivité de l'allergène (par exemple Hev b 4) avec le sérum du patient, alors que les anticorps du patient reconnaissent le sucre présent sur l'allergène et non l'allergène en tant que tel.

Cela pourrait aboutir à la conclusion d'une sensibilisation à Hev b 4 alors que cette molécule non glycosylée n'induirait aucune réaction.

Afin d'éviter cela, on peut limiter la réactivité des CCD, soit en saturant les IgE anti-CCD par des glycoprotéines, soit en utilisant des allergènes recombinants non glycosylés.

Les CCD « classiques » du règne végétal, ne semblent pas être à l'origine de manifestations cliniques (115) (contrairement aux structures Alpha-Gal du règne animal).

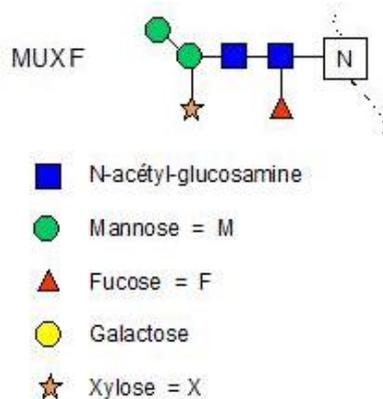
Plusieurs hypothèses sont émises quant à l'absence de manifestations cliniques :

- La présence d'IgG anti-CCD bloquant liée à la tolérance acquise par contacts multiples avec les glycanes végétaux.
- L'encombrement stérique de l'épitope glucidique masquerait l'épitope peptidique adjacent ne permettant pas la dégranulation.

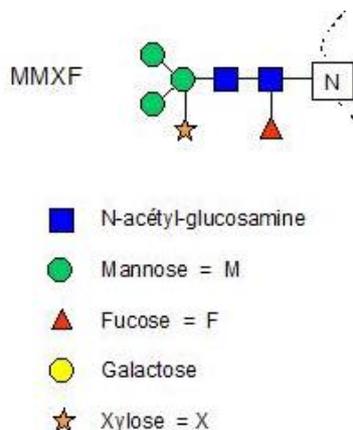
Ces deux hypothèses expliqueraient la présence de réactivité in vitro sans manifestations cliniques.

La mise en évidence de la présence d'IgE anti-CCD se fait à l'aide de la broméline qui présente une structure glucidique de type MUXF3 :

La broméline est essentiellement reconnu par son épitope glucidique et non peptidique, ce qui en fait un bon « glyco-reporter » (glycoprotéine utilisée comme indicateur d'IgE anti-CCD).



La peroxydase de Raifort issue de *Armoracia rusticana* appelée également HRP contient 8 sites de glycosylation dont 7 sont toujours occupés. On retrouve essentiellement du MMXF mais également du MMF, MMX... (116)



C'est également un « glyco-reporter » satisfaisant mais le test HRP phadia n'est pas encore officiellement commercialisé.

IV - 4 - B LES ISOFLAVONES REDUCTASES

Les isoflavones réductases (IFR) sont des protéines de 35kDa.

Le pollen de bouleau en contient une (Bet v 6). Cette protéine présente une homologie de structure de 79.7% avec l'isoflavone réductase de la poire (Pyr c 5) (117) (118).

Bet v 6 est un allergène mineur du pollen de bouleau mais néanmoins reconnu par 32% des personnes allergiques au pollen de bouleau (119).

Des tests d'inhibition ont suggéré la présence d'autres isoflavones réductases dans différents fruits (ex. Rosacées, litchi, orange) ou pollens (ex. armoise) (120).

Les IgE anti Bet v 6 peuvent reconnaître des protéines de même poids moléculaire (35kDa) contenues dans la pomme, orange, mangue et litchi.

A ce jour, aucun cas avéré d'allergie croisée à un pollen et un aliment de cette famille a été mis en évidence chez un patient mais la forte homologie ($\approx 80\%$) entre l'IFR du bouleau et de la poire pourrait laisser croire qu'une telle réactivité est possible.

Cela demande plus d'études sur des cas cliniques d'allergies, mais également des études moléculaires plus approfondies pour rechercher les épitopes.

IV - 4 - C LES 1-,3B-GLUCANASES

Les 1-,3 β -glucanases sont des protéines de stress (PR2).

L'allergène majeur du pollen d'olivier est une 1-,3 β -glucanase (Ole e 9) représentant 65 % des sensibilisations (121).

Les IgE dirigés contre Ole e 9 sont inhibés lorsqu'ils sont mis en contact avec des extraits d'allergène alimentaire de tomate, pomme de terre ou banane. Cette inhibition varie de 80 à 100 % laissant penser qu'une réactivité croisée in vivo entre le pollen d'olivier et ces aliments pourrait avoir lieu. Cette réactivité croisée in vitro doit faire l'objet d'étude complémentaire afin de savoir si cela se produit également in vivo.

IV - 4 - D LES THAUMATINES LIKE

Les Thaumatines like sont des protéines de stress (PR 5) de 20 à 30 kDa. Ce sont des allergènes alimentaires contenus dans la pêche, la cerise, le kiwi, la banane et le raisin. Ce sont des protéines comportant 8 ponts disulfures intramoléculaires leur conférant une très grande stabilité à la cuisson ou aux techniques industrielles de préparation (122).

En ce qui concerne les pollens, les thaumatines like sont des allergènes mineurs des cupressacées. Jun a 3 (Genévrier) et Cry j 3 (Cèdre du Japon) sont présents dans moins de 30 % des allergiques à ces pollens.

IV - 4 - E LES POLYGALACTURONASES

Les polygalacturonases sont présentes dans les pollens de graminées, Phl p 13 (Phléole) et Cyn d 3 (Chiendent), mais également dans l'avocat, la tomate et le maïs avec des ressemblances significatives entre ces polygalacturonases de pollens et d'aliments.

IV - 4 - F LES OLEOSINES

Les oléosines sont des protéines contenues dans les graines. Elles représentent 2 à 8 % du nombre total de protéines présentes dans les graines. Ce sont des allergènes de sésame, d'arachide ou de noisette.

Les oléosines constituent la protéine majoritaire des corps lipidiques. Elles ont une longue séquence hydrophobe et sont des constituants du tapetum et des cellules nourricières du pollen (123).

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.

V RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le pharmacien d'officine a un rôle primordial dans l'éducation thérapeutique d'un patient souffrant d'allergie. Il ne peut pas faire le diagnostic d'une allergie mais il reste le professionnel de santé de première ligne. C'est souvent le pharmacien d'officine que les patients viennent voir pour les symptômes mineurs d'une allergie (rhinite, conjonctivite...) avant même d'aller voir un médecin...

Le rôle crucial du pharmacien d'officine est de savoir orienter un patient vers un allergologue afin d'effectuer tous les tests nécessaires pour confirmer ou non l'allergie.

Dès qu'un pharmacien pose la question « êtes-vous allergique ? » à un patient, la réponse la plus fréquente est « oui à beaucoup de choses ». Mais quand on leur demande si cela a été confirmé par un bilan d'allergologie, la réponse est souvent négative. Beaucoup de personnes estiment avoir des allergies mais les symptômes, la chronologie des événements... orientent vers une autre cause et rend l'allergie peu probable.

La vente de médicaments antiacides, IPP et anti H2 chez un sujet présentant une allergie à une Bet v 1-like ou une profiline doit faire rappeler que ces protéines sont normalement détruites en milieu acide et que le fait de diminuer cette acidité augmente le risque de survenue de symptômes cliniques systémiques et non localisé à la sphère oropharyngée (124). La diminution de l'acidité a pour conséquence une dégradation plus lente des protéines, les allergènes étant des protéines, ils sont dégradés moins rapidement. De plus, le fait de diminuer la dégradation d'autres protéines pouvant être ingérées concomitamment, exerce un effet de matrice protégeant d'avantage l'allergène.

En règle générale, les allergies ont souvent pour conséquence clinique, l'apparition d'asthme : 80% des enfants asthmatiques sont allergiques et 50% chez les adultes. Dans ce cas, on retrouve principalement les formes inhalées. Les dispositifs pour inhalation sont de plus en plus nombreux avec différents systèmes d'administration. Le rôle du pharmacien est d'expliquer et de montrer les modes d'utilisation des différents dispositifs afin que le patient maîtrise son fonctionnement.

Pour cela, le pharmacien peut utiliser des appareils de démonstration que les différents laboratoires peuvent fournir.

Pour permettre une meilleure observance, le pharmacien doit également expliquer l'intérêt du traitement pour diminuer l'apparition de phénomènes allergiques mais également les conséquences cliniques en cas d'une mauvaise observance.

Un patient présentant une allergie à l'une des familles vues précédemment peut potentiellement présenter d'autres allergies.

La liste des principales familles protéiques à l'origine d'allergies croisées entre pollens et aliments figure en annexe. Cette liste permet d'aider le patient à savoir les aliments et pollens qui doivent attirer son attention.

Les règles à suivre en cas d'allergie au pollen sont :

- Regarder le calendrier pollinique sur www.pollen.fr pour savoir en fonction de la période et du pollen le niveau d'alerte.
- Laisser les manteaux et autres vêtements au niveau de la porte d'entrée pour éviter de disséminer les pollens partout dans la maison.
- Se laver les cheveux avant d'aller dans la chambre.
- Utiliser de préférence la climatisation dans la voiture plutôt que d'ouvrir la fenêtre. Penser à changer ou nettoyer régulièrement le filtre à pollen du véhicule.

En cas d'allergie alimentaire, le degré de tolérance impactera le niveau de vigilance. Si de faibles quantités d'allergènes sont tolérées, les aliments pouvant en contenir des traces seront en général tolérés. C'est le cas principalement dans le cadre des allergies croisées pollens et aliments.

Mais si des traces peuvent être à l'origine de réaction allergique, il faudra regarder les emballages des produits pour en vérifier l'absence. Mais attention, tous les allergènes n'ont pas l'obligation de figurer sur un emballage.

Il faudra également faire attention à la présence d'allergène masqué ou famille d'allergènes. Par exemple une personne allergique à la noisette et voyant la présence de fruits à coque doit pouvoir faire le lien entre les deux.

La liste des allergènes dont la présence nécessite l'inscription sur l'emballage est :

1. Céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut) et produits à base de ces céréales
2. Crustacés et produits à base de crustacés
3. Œufs et produits à base d'œufs
4. Poissons et produits à base de poissons
5. Arachide et produits à base d'arachide
6. Soja et produits à base de soja
7. Lait et produits à base de lait (y compris le lactose)
8. Fruits à coque (amandes, noisettes, noix de cajou, noix de pécan, noix de Macadamia, noix du Brésil, noix du Queensland, pistache), et produits à base de ces fruits
9. Céleri et produits à base de céleri
10. Moutarde et produits à base de moutarde
11. Graines de sésame et produits à base de graines de sésame
12. Anhydride sulfureux et sulfites en concentration de plus de 10 mg/kg ou 10 mg/l (exprimés en SO₂)
13. Lupin et produits à base de lupin
14. Mollusques et produits à base de mollusques

Tous les allergènes ne figurent pas dans cette liste et donc le patient doit faire attention dans le choix des produits qu'il consomme. Certains sont des allergènes cachés pouvant apparaître sous la forme de « E » suivi d'un nombre, par exemple E 392 pour l'extrait de romarin.

Il est important que chaque patient soit acteur de sa maladie, surtout en cas d'allergie où la vigilance doit être importante.

Le rôle du pharmacien repose sur son accessibilité.

Le pharmacien est le professionnel de santé le plus facilement accessible. Son avis ne nécessite pas de rendez-vous et son conseil est gratuit.

Le plus grand du travail sera fait par l'allergologue et le pharmacien viendra compléter les informations.

VI CONCLUSION

L'allergologie est une médecine en constante évolution. De nombreuses découvertes ont permis cette évolution mais les allergies croisées ont dévoilé qu'une infime partie de toute leur richesse. Beaucoup de doutes et d'incertitudes demeurent encore. C'est le cas par exemple de l'effet d'une immunothérapie spécifique sur les allergies croisées où nous avons vu beaucoup de contradictions.

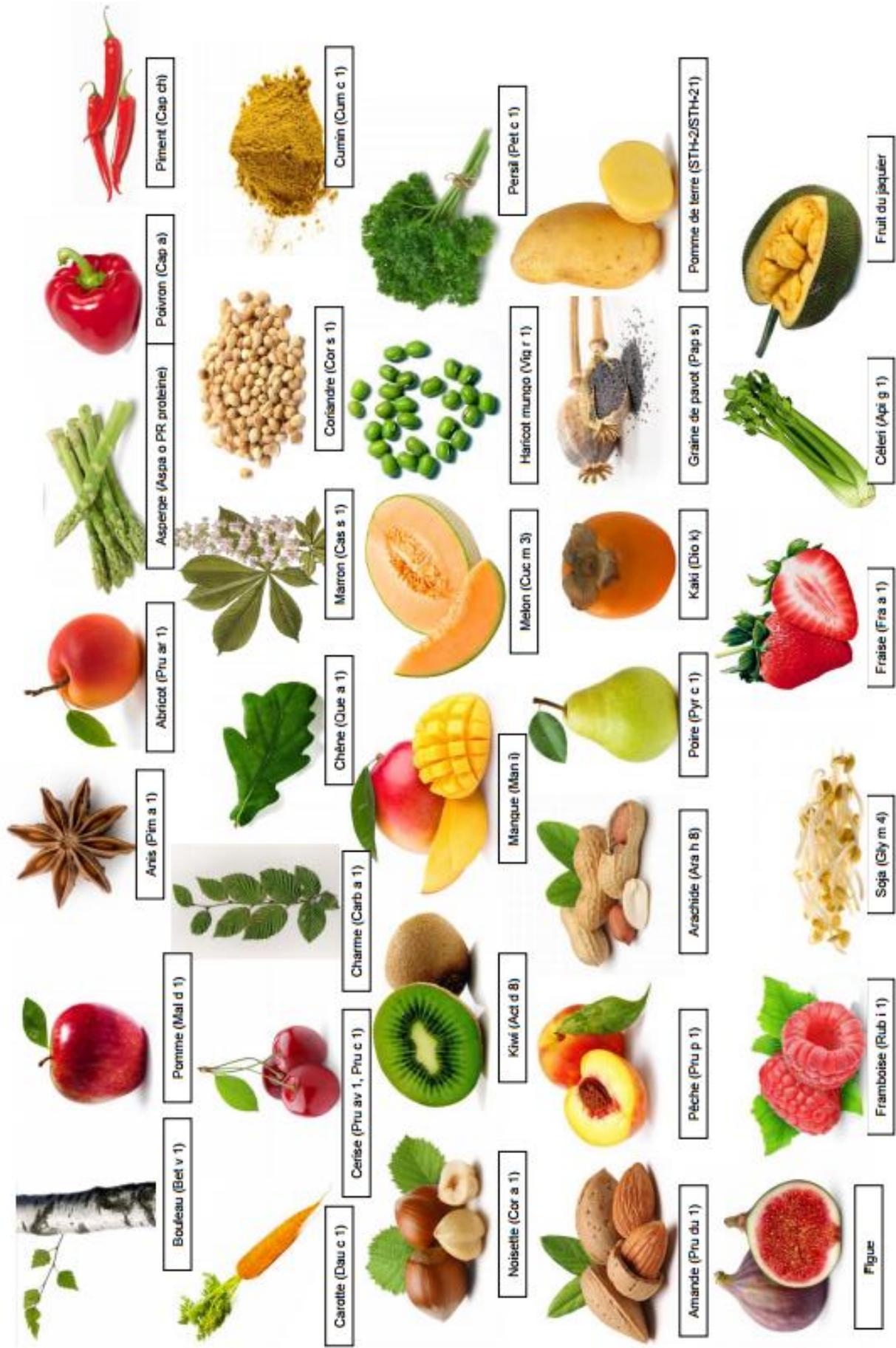
Nous avons vu que les symptômes d'une allergie sont très disparates mais que le syndrome oral représente un symptôme clinique extrêmement fréquent dans les allergies croisées entre pollens et aliments. Ce symptôme souvent bénin fait que l'avis d'un professionnel de santé n'est que trop peu souvent sollicité et que l'évaluation de sa prévalence reste difficilement mesurable.

Le diagnostic d'une allergie croisée reste extrêmement complexe et doit être assuré par un allergologue. L'essentiel repose sur l'allergologie moléculaire avec la recherche d'une allergie à une protéine pouvant être impliquée dans les réactivités croisées. La présence de protéines fortement ressemblantes oriente vers une pauci réactivité mais nous avons pu voir également que certaines protéines semblables à plus de 95% n'induisaient pas de réactivités croisées alors que d'autres protéines ayant moins de 40% d'homologie de séquence pouvait induire des réactivités croisées.

L'allergologue, le médecin traitant et le pharmacien ont tous les trois un rôle important et distinct pour assurer une prise en charge optimale d'un patient allergique. Cette prise en charge de qualité n'est possible que par l'étroite collaboration entre ces professionnels de santé.

VII ANNEXES

Principales réactivités croisées/aliments contenant une PR 10



Principales réactivités croisées/aliments contenant une profiline



Ambrosie (Amb a 8)



Ronceleau (Fae v 2)



Olivier (Ole e 2)



Phéole (Phi p 12)



Céleri (Api q 4)



Orange (Cit s 2)



Noisette (Cor a 2)



Melon (Cuc m 2)



Carotte (Dau c 4)



Fraise (Fra a 4)



Soja (Gly m 3)



Tomate (Lyc e 1)



Pomme (Mal d 4)



Arachide (Ara h 5)



Banane (Mus xp 1)



Pêche (Pru p 4)



Cerise (Pru sv 4)



Poire (Pyr c 4)



Blé (Tri a 12)



Poirron (Cap a 2)

Principales réactivités croisées/aliments contenant une LTP



Pêche (Pru p 3)



Blé (Tri a 14)



Orange (Cit c 3)



Citron (Cit l 3)



Mandarine (Cit r 3)



Armoise (Art v 3)



Olivier (Ole e 7)



Plaisane (Pla a 3)



Ambroisie (Amb a 6)



Pariétaire (Par j1, Par j 2)



Noisette (Car a 8)



Amande (Pru du 3)



Poire (Pyr c 3)



Noix (Jug r 3)



Raisin (Vit v 1)



Chou (Bra o 3)



Châtaigne (Cas s 8)



Asperge (Aspa o 1)



Lentille (Len c 3)



Framboise (Rub i 1)



Laitue (Lac s 1)



Tomate (Lyc e 3)



Arachide (Ara h 9)

Principales réactivités croisées pollens/aliments contenant une LTP



Cerise (Pru av 3)



Abricot (Pru ar 3)



Prune (Pru d 3)



Moutarde (Sin a 3)



Cannabis (Can s 3)



Kiwi (Act d 10)



Mais (Zea m 14)



Pomme (Mal d 3)

VIII BIBLIOGRAPHIE

1. **Dutau G, Rancé F.** Historique et description des principales allergies croisées. *Revue française d'allergologie.* 2009, 49, pp. 180-188.
2. **Pauli G, Metz-Favre C.** Allergies croisées pollen-aliments. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2013, Vol. 30, 4, pp. 328-337.
3. **Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B.** Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2002, Vol. 964, pp. 47-68.
4. **Reuter A, Lidholm J, Andersson K.** A critical assessment of allergen component-based in vitro diagnosis in cherry allergy across Europe. *Clinical & Experimental Allergy.* 2006, Vol. 36, pp. 815-823.
5. **B.K, Ballmer-Weber.** Lipid transfer protein as a potential panallergen ? *Allergy.* 2002, Vol. 57, pp. 873-875.
6. **Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J, Lidholm J, Andersson K, Oberhofer H.** Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009, Vol. 123, pp. 1134-41.
7. **Strobel S., Mowat A.M.** Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2006, Vol. 6, pp. 207-213.
8. **Mucida D, Kutchukhidze N, Erazo A.** Oral tolerance in the absence of naturally occurring Tregs. *Journal of Clinical Investigation.* 2005, 115, pp. 1923-1933.
9. **J. Vitte, F. Bienvenu.** Allergènes moléculaires. *Biologie médicale.* 2012, Vol. 7, 3, pp. 1-8.
10. **D. Vervloet, A. Magnan.** *Traité d'allergologie.* Paris : Flammarion, 2003. pp. 344-345.
11. **Demoly P, Godard P, Bousquet J.** Une synthèse sur l'épidémiologie de l'asthme. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique.* 2005, Vol. 45, pp. 464-75.
12. **JP, Dessaint.** Génétique de l'asthme et des allergies. *Revue française d'allergologie.* 2005, 45, pp. 200-2007.
13. **G.Dutau.** *Abrégés allergologie.* 2e. s.l. : Elsevier Masson, 2006. pp. 1-266.
14. **Capron.** Cours DCEP2 pharmacie. Lille : s.n., 25 Fevrier 2013.
15. **Liu AH, Leung DY.** Renaissance of the hygiene hypothesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006, 117, pp. 1063-6.

16. **Elliott DE, Weinstock JV.** Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012, 1247, pp. 83-96.
17. **William C. Gause, Thomas A. Wynn, and Judith E. Allen.** Type 2 immunity and wound healing: evolutionary refinement of adaptive immunity by helminths. *Nature Reviews Immunology*. 2013, 8, pp. 607-614.
18. **Dutau, G.** *Abrégés d'allergologie*. s.l. : Elsevier Masson, 2006. p. 26.
19. **Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A.** Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998, 102, pp. 539-54.
20. **Chang Y, Senechal S, de Nadai P, Chenivesse C, Gilet J, Vorng H, Legendre B, Tonnel AB, Wallaert B, Lassalle P, Tsicopoulos A.** Diesel exhaust exposure favors TH2 cell recruitment in nonatopic subjects by differentially regulating chemokine production. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006, 118, pp. 354-60.
21. **Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, Bursill LA.** Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles : implications for asthma and air pollution. *Clinical & Experimental Allergy*. 1997, 27.
22. **Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A.** Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *Journal of Immunology*. 1997, 158, pp. 2406-13.
23. **A, Nel.** Atmosphere. Air pollution-related illness : effects of particles. *Science*. 2005, 308, pp. 804-6.
24. **Baeza A, Marano F.** Air pollution and respiratory diseases : a central role for oxidative stress. *Medecin Science*. 2007, Vol. 23, pp. 497-501.
25. **Jilek.** *Toxicology of the lung*. 1993. p. 444.
26. **Prescott S.L., Smith P., Tang M., Palmer D.J., Sinn J., Huntley S.J.** The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008, 19, pp. 375-380.
27. **Chouraqui J.P., Dupont C., Bocquet A.** Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Archive de pédiatrie*. 2008, 15, pp. 431-442.
28. **Greer F.R., Scott H., Sicherer A, Wesley Burks.** Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of

Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. *Pediatrics*. 2008, Vol. 121, pp. 183-191.

29. **Christine L.M.J., Ownby D.R., Suzanne L., Havstad Kimberly J.** Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011, Vol. 127, pp. 1203-1210.

30. **Snijders B.E., Thijs C., van Ree R., van den Brandt P.A.** Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2008, Vol. 122, pp. 115-122.

31. **Virtanen S.M., Kaila M., Pekkanen J., Kenward M.G., Uusitalo U., Pietinen P.** Early introduction of oats associated with decreased risk of persistent asthma and early introduction of fish with decreased risk of allergic rhinitis. *British Journal of Nutrition*. 2010, Vol. 103, pp. 266-273.

32. **Wickens K., Fitzharris P., Stanley T., Mitchell E., Crane J.** Does delaying the introduction of foods in infancy increase the risk of atopic sensitization? *Allergy*. 2011, Vol. 66, 94, pp. 1-10.

33. **D. Jaffuel, P. Demoly, J. Bousquet.** Les allergies alimentaires. *Revue Française d'Allergologie*. 2001, Vol. 41, 2, pp. 169-186.

34. **Stallergenes.** Stallergenes. *Stallergenes*. [En ligne] [Citation : 12 Mars 2015.] <http://www.stallergenes.be/fr/espace-professionnel/informations/consensus-et-guidelines/aria.html>.

35. **Caulin.** *Vidal Recos*. [éd.] Vidal. s.l. : Lavoisier, 2015.

36. **Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF.** Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004, Vol. 113, pp. 832-6.

37. **Host A., Andrae S., Charkin S., Diaz-Vazquez C., Dreborg S., Eigenmann P.A.** Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy*. 2003, Vol. 58, pp. 559-569.

38. **Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC.** Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1989, Vol. 83, pp. 683-690.

39. **Florent, E.** Les fruits exotiques : vers une mondialisation de l'allergie. *Revue Française d'Allergologie*. 2015, Vol. 55, 3, pp. 198-199.
40. **Allerdata.** Allerdata. *Allerdata*. [En ligne] [Citation : 12 Septembre 2015.] http://www.allerdata.com/IMG/pdf/E6_IT_et_allergie_alimentaire_T1.pdf.
41. **Pauli G, Bessot JC, Diemann-Molard A, Braun PA, Thierry R.** Celery sensitivity: clinical and immunological correlations with pollen allergy. *Clinical Allergy*. 1985, Vol. 15, pp. 273-279.
42. **Subbarayal B, Schiller D, Möbs C, de Jong NW, Ebner C, Reider N, Bartel D, Lidholm J, Pfützner W, Gerth van Wijk R, Vieths S, Bohle B.** Kinetics, cross-reactivity, and specificity of Bet v 1-specific IgG4 antibodies induced by immunotherapy with birch pollen. *Allergy*. 2013, Vol. 68, pp. 1377-1386.
43. **A. Didier, M.-A. Postigo, G. Prévot, L. Têtu, G. Dutau.** Place de la désensibilisation spécifique dans la prise en charge d'une allergie croisée. *Rev Fr Allergo*. 2009, Vol. 49, 3, pp. 189-192.
44. **HAS.** HAS. [En ligne] [Citation : 13 Janvier 2015.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf.
45. **Dutau, G.** Allergies alimentaires : symptômes, éléments du diagnostic et prise en charge. *Endocrinologie-Nutrition*. 2013, Vol. 10, 4, pp. 1-13.
46. <http://www.cicbaa.com/>. <http://www.cicbaa.com/>. <http://www.cicbaa.com/>. [En ligne]
47. **Gilles, Garcia.** Hyperéosinophilies d'origines allergiques. *La presse médicale*. 2006, Vol. 35, 1, pp. 135-143.
48. <http://www.phadia.com>. <http://www.phadia.com>. <http://www.phadia.com>. [En ligne] <http://www.phadia.com/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Lab-Tests/ImmunoCAP-Total-IgE/Test-Principle/>.
49. —. <http://www.phadia.com>. <http://www.phadia.com>. [En ligne] <http://www.phadia.com/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Lab-Tests/sIgE/Test-Principle/>.
50. **Nelson HS, Ikle D, Buchmeier A.** Studies of allergen extract stability : the effects of dilution and mixing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996, Vol. 98, pp. 382-388.
51. **Van Loon LC, Rep M, Pieterse CM.** Significance of inducible defense-related proteins in infected plants. *Annual Review of Phytopathology*. 2006, 44, pp. 135-62.

52. **labbiomedic.** labbiomedic. [En ligne] [Citation : 27 Septembre 2015.] <http://www.labbiomedic.com/docs/Brochure-Reaction.pdf>.
53. **Asero R, Jimeno L, Barber D.** Component-resolved diagnosis of plant food allergy by SPT. *European Annal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008, Vol. 40, pp. 115-121.
54. **Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM.** Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004, Vol. 114, pp. 1410-1417.
55. **Markovic-Housley Z., Degano M., Lamba D.** Crystal structure of a hypoallergenic isoform of the major birch pollen allergen Bet v 1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. *Journal of Molecular Biology*. 2003, Vol. 325, pp. 123-133.
56. **Burnett GR, Wickham M, Fillery-Travis A, Robertson JA, Belton PS, Gilbert SM.** Interaction between protein allergens and model gastric emulsions. *Biochemical Society Transactions*. 2002, Vol. 30, pp. 916-918.
57. **Frémont S, Sanchez C, Errahali Y, Mouécoucou J, Metche M, Méjean L.** Allergénicité alimentaire: importance des interactions protéines-lipides et protéines-polysaccharides. *alim'inter*. 2003, Vol. 8, pp. 35-41.
58. **Sancho A, Wangorsch A, Jensen B, Johnson P, Watson A, Alexeev Y.** The Bet v 1 scaffold is inherently unstable to low pH and proteolysis. *Allergy*. 2009, Vol. 64, 90, p. 369.
59. **Kofler S, Asam C, Eckhard U, Wallner M, Ferreira F, Brandstetter H.** Crystallographically mapped ligand binding differs in high and low ige binding isoforms of birch pollen allergen bet v 1. *J.Mol.Biol.* 2012, 422, p. 109.
60. **Spangfort MD, Mirza O, Ipsen H, Van Neerven RJ, Gajhede M, Larsen JN.** Dominating IgE-binding epitope of Bet v 1, the major allergen of birch pollen, characterized by X-ray crystallography and site-directed mutagenesis. *Journal of Immunology*. 2003, Vol. 171, pp. 3084-3090.
61. **M, Hashimoto.** A novel rice PR10 protein RSOsPR10 Specifically Induced in Roots by Biotic and Abiotic Stresses, Possibly via the Jasmonic Acid Signaling Pathway. *Plant and Cell Physiology*. 2004, Vol. 45, 5, pp. 550-559.
62. **Holm J1, Ferreras M, Ipsen H, Würtzen PA, Gajhede M, Larsen JN, Lund K, Spangfort MD.** Epitope grafting, re-creating a conformational Bet v 1 antibody epitope

on the surface of the homologous apple allergen Mal d 1. *Journal of Biological Chemistry*. 20 Mai 2011, Vol. 286, 20, pp. 17569-1.

63. **Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, Prem N, Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Bohle B.** Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011, Vol. 127, 3, pp. 616-22.

64. **Stallergenes.** Stallergenes. [En ligne] [Citation : 28 Décembre 2014.] <http://www.stallergenes.fr/fileadmin/images/filiales/fr/fr/calendrier.swf>.

65. **F. Lavaud, M Fore, J-F Fontaine, J-M Pérotin, F de Blay.** Allergie au pollen de bouleau. *Revue des maladies respiratoires*. 2014, Vol. 31, pp. 150-161.

66. **Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, Valenta R, Kraft D, Rumpold H, Scheiner O, Breitenbach M.** The gene coding for the major birch pollen allergen Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *The EMBO Journal*. 1989, Vol. 8, 5, pp. 1935-8.

67. **Ipsen H., Løwenstein H.** Isolation and immunochemical characterization of the major allergen of birch pollen (*Betula verrucosa*). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1983, Vol. 72, pp. 150-159.

68. **Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A.** Birch pollen-related food allergy: Clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011, Vol. 127, pp. 616–622.

69. **Gajhede M, Osmark P, Poulsen FM.** X-ray and NMR structure of Bet v 1, the origin of birch pollen allergy. *Nat Struct Bio*. 1996, Vol. 3, pp. 1040-1045.

70. **Uniprot.** Uniprot. [En ligne] [Citation : 12 Avril 2015.] www.uniprot.org/uniprot/P15494.

71. **Matthes A, Schmitz-Eiberger M.** Apple (*Malus domestica* L. Borkh.) Allergen Mal d 1: effect of cultivar, cultivation system, and storage conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009, Vol. 57, pp. 10548-10553.

72. **Kiewning .D, Schmitz-Eiberger .M.** Effects of long-term storage on Mal d 1 content of four apple cultivars with initial low Mal d 1 content. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2014, Vol. 94, pp. 798-802.

73. **Hsieh L.S., Moos M., Lin Y.** Characterization of apple 18 and 31 kD allergens by microsequencing and evaluation of their content during storage and ripening. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1995, Vol. 96, pp. 960-970.

74. **Valenta R, Duchêne M, Pettenburger K, Sillaber C, Valent P, Bettelheim P.** Identification of profilin as a novel pollen allergen: IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science*. 1991, Vol. 253, pp. 557-560.
75. **Pauli, G.** Allergènes végétaux alimentaire identifié (en dehors de l'arachide). *Revue Française d'Allergologie*. 2011, Vol. 51, pp. 56-62.
76. **Machesky LM, Pollard TD.** Profilin as a potential mediator of membrane-cytoskeleton communication. *Trends Cell Bio*. 1993, Vol. 3, pp. 381-385.
77. **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, Vol. 38, 6, pp. 1033-1037.
78. **Jose C. Jimenez-Lopez, María I. Rodríguez-García, and Juan D. Alché.** Analysis of the Effects of Polymorphism on Pollen Profilin Structural Functionality and the Generation of Conformational, T- and B-Cell Epitopes. *PLoS One*. 2013, Vol. 8, 10.
79. **al, Van Ree R et.** Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1992, Vol. 98, pp. 97-104.
80. **Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, Boissy P, Rivas B, Lázaro MJ, Barber D.** Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. *Allergy*. 2014, Vol. 69, pp. 1610-1616.
81. **Staiger CJ, Gibbon BC, Kovar DR, Zonia LE.** Profilin and actin-depolymerizing factor : modulators of actin organization in plants. *Trends in Plant Science*. 1997, Vol. 2, pp. 275-281.
82. **Valenta R, Duchene M, Ebner C.** Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *The Journal of Experimental Medicine*. 1992, Vol. 175, pp. 377-385.
83. **Valenta R, Kraft D.** Type I allergic reactions to plant-derived food : a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996, Vol. 97, pp. 893-895.
84. **Lopez-Torrejon G, Crespo JF, Sanchez-Monge R, Sanchez-Jimenez M, Alvarez J, Rodriguez J, et al.** Allergenic reactivity of the melon profilin Cuc m 2 and its identification as major allergen. *Clin Exp Allergy*. 2005, Vol. 35, pp. 1065-1072.
85. **Jankiewicz A, Aulepp H, Baltés W, Bogl KW, Dehne LI, Zuberbier T, et al.** Allergic sensitization to native and heated celery root in pollen-sensitive patients

investigated by skin test and IgE binding. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1996, Vol. 111, pp. 268-278.

86. **Thorn KS, Christensen HEM, Shigeta R, Huddler D, Shalaby L, et al.** The crystal structure of a major allergen from plants. *Structure*. 1997, Vol. 5, 1, pp. 19-32.

87. **Santos A, Van Ree R.** Profilins: Mimickers of Allergy or Relevant Allergens ? *Int Arch Allergy Immunol*. 2011, Vol. 155, pp. 191-204.

88. **Cedergren-Zeppezauer ES, Gooneskere NCW, Rozycki MD et al.** Crystallization and structure determination of bovine profilin at 2.0 Å resolution. *Journal of Molecular Biology*. 1994, Vol. 240, pp. 459-475.

89. **Scutt Clarence E, Myslik James, Rozycki Michael D et al.** The structure of crystalline profilin-β-actin. *Nature*. 1993, Vol. 365, pp. 810-816.

90. **Vinson VK, Archer SJ, Lattmann EE et al.** Three-dimensional solution structure of *Acanthamoeba* profilin-I. *J Cell Biol*. 1993, Vol. 122, pp. 1277-1283.

91. **Anliker MD, et al.** Allergy caused by ingestion of persimmon (*Diospyros kaki*): detection of specific IgE and cross-reactivity to profilin and carbohydrate determinants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001, Vol. 107, pp. 718–723 .

92. **Tordesillas L, Pacios LF, Palacín A, Cuesta-Herranz J, Madero M, Díaz-Perales A.** Characterization of IgE epitopes of Cuc m 2, the major melon allergen, and their role in cross-reactivity with pollen profilins. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010, Vol. 40, pp. 174-181.

93. **Valenta R, Swoboda I, Grote M, Vrtala S, Ferreira F, et al.** Profilin: A novel pan-allergen and actin-binding protein in plants. *Pollen Biotechnology*. 1996, pp. 269–278 .

94. **Van Loon L.C, Van Strien E.A.** The families of pathogenesis-related proteins, their activities and comparative analysis of PR-1 type proteins. *Physiological and Molecular Plant Pathology*. 1999, Vol. 55, pp. 85-97.

95. **Sancho A.I, Rigby N.M, Zuidmeer L , et al.** The effect of thermal processing on the IgE reactivity of the non-specific lipid transfer protein from apple, Mal d 3. *Allergy*. 2005, Vol. 60, pp. 1262-1268.

96. **Douliez J.P, Michon T, Elmorjani K, Marion D.** Structure, biological and technological functions of lipid transfer proteins and indolines, the major lipid binding proteins from cereal kernels. *Journal of Cereal Science*. 2000, Vol. 32, pp. 1-20.

97. **Garcia-Olmedo F., Molina A., Segura A., Moreno M.** The defensive role of nonspecific lipid-transfer proteins in plants. *Trends in Microbiology*. 1995, Vol. 3, pp. 72-74.
98. **H. Malandain, F. Lavaud.** Allergénicité des protéines de défense végétale. *Revue Française d'Allergologie*. 2004, Vol. 44, 5, pp. 469-475.
99. **J.C, Kader.** Lipid-transfer proteins in plants. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*. 1996, Vol. 47, pp. 627-654.
100. **Botton A., Begheldo M., Rasori A., Bonghi C., Tonutti P.** Differential expression of two lipid transfer protein genes in reproductive organs of peach (*Prunus persica* L. Batsch). *Plant Science*. 2002, Vol. 163, pp. 993-1000.
101. **A. Barre, C. Brulé, J-P. Borges, R. Culerrier, A. Jauneau, A. Didier, P. Rougé.** Concentration des LTP dans la peau et la pulpe des fruits. *Revue Française d'Allergologie*. 2009, Vol. 49, pp. 166-169.
102. **Borges J.P., Jauneau A., Brulé C., Culerrier R., Barre A., Didier A.** The lipid transfer proteins (LTP) essentially concentrate in the skin of Rosaceae fruits as cell surface exposed allergens. *Plant Physiology and Biochemistry*. 2006, Vol. 44, pp. 535-542.
103. **Gincel E., Simorre J.P., Caille A., Marion D., Ptak M., Vovelle F.** Three-dimensional structure in solution of a wheat lipid transfer protein from multidimensional 1H-NMR data. A new folding for lipid carriers. *European Journal of Biochemistry*. 1994, Vol. 226, pp. 413-422.
104. **P. Rougé, J.-P. Borges, R. Culerrier, C. Brulé, A. Didier, A. Barre.** Les protéines de transfert des lipides : des allergènes importants des fruits. *Revue Française d'allergologie*. 2009, Vol. 49, pp. 58-61.
105. **Allerdata.** Allerdata. [En ligne] [Citation : 4 Février 2015.] http://www.allerdata.com/IMG/pdf/Identites_sequentielles_LTP_V2.pdf.
106. **R, Asero.** Lipid transfer protein cross-reactivity assessed in vivo and in vitro in the office : pros and cons. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2011, Vol. 21, pp. 129-136.
107. **RNSA.** pollen. [En ligne] [Citation : 10 Janvier 2016.] http://www.pollens.fr/docs/SLT_Etude_ANSES_Observatoire-ambroisie_RNSA.pdf.
108. **Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., Amato S., Falagiani P.** Analysis of the heat stability of lipid transfer protein from apple. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003, Vol. 112, pp. 1009-1011.

109. **Sancho AI, van Ree R, van Leeuwen A, Meulenbroek BJ, van de Weg EW, Gilissen LJ.** Measurement of lipid transfer protein in 88 apple cultivars. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2008, Vol. 146, pp. 19-26.
110. **Lerouge P, Cabanes-Macheteau M, Rayon C, Fitchette-Lainé AC, Gomord V, Faye L.** N-glycosylation biosynthesis in plants: recent developments and future trends. *Plant Molecular Biology*. 1998, Vol. 38, pp. 31-48.
111. **A, Mari.** IgE to Cross-Reactive Carbohydrate Determinants: Analysis of the Distribution and Appraisal of the in vivo and in vitro Reactivity. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002, Vol. 129, pp. 286-295.
112. **Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, de Clerck LS, Stevens WJ.** Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004, Vol. 34, pp. 137-144.
113. **Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Wangorsch A, Fötisch K, Altmann F, Vieths S.** Carrot allergy : double-blind, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001, Vol. 108, pp. 301-307.
114. **Kolarich D, Altmann F, Sunderasan E.** Structural analysis of the glycoprotein allergen Hev b 4 from natural rubber latex by mass spectrometry. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006, Vol. 1760, pp. 715-720.
115. **Mari A, Ooievaar-de Heer P, Scala E, Giani M, Pirrotta L, Zuidmeer L, et al.** Evaluation by double-blind placebo-controlled oral challenge of the clinical relevance of IgE antibodies against plant glycans. *Allergy*. 2008, Vol. 63, pp. 891-896.
116. **Yang BY, Gray JSS, Montgomery R.** The glycans of horseradish peroxidase. *Carbohydrate Research*. 1996, Vol. 287, pp. 203-212.
117. **Uniprot.** Uniprot. [En ligne] [Citation : 29 Novembre 2015.] <http://www.uniprot.org/uniprot/O81355>.
118. —. Uniprot. [En ligne] [Citation : 29 Novembre 2015.] <http://www.uniprot.org/uniprot/O65002>.
119. **Karamloo F., Schmitz N., Scheurer S., et al.** Molecular cloning and characterization of a birch pollen minor allergen, Bet v 5, belonging to a family of isoflavone reductase-related protein. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999, Vol. 104, pp. 991-999.
120. **Karamloo F, Wangorsch A, Kasahara H, Davin LB, Hausteiner D, Lewis NG, et al.** Phenylcoumaran benzylic ether and isoflavonoid reductases are a new class of

cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *European Journal of Biochemistry*. 2001, Vol. 268, pp. 5310-5320.

121. **Huecas S., Villalba M., Rodriguez R.** Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3- β -glucanase. *Journal of Biological Chemistry*. 276, 2001, pp. 27959-27966.

122. **Palacin A., Tordesillas L., Gamboa P.** Characterization of peach thaumatin-like proteins and their identification as major peach allergens. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010, Vol. 40, pp. 1422-1430.

123. **Hsieh K., Anthony H.C., 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. *The Plant Journal*. 2005, Vol. 43, pp. 889-899.

124. **Pali-Schöll I, Herzog R, Wallmann J, Szalai K, Brunner R, Lukschal A et al.** Antacids and dietary supplements with an influence on the gastric pH increase the risk for food sensitization. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010, Vol. 40, pp. 1091-1098.

125. **Jarolim E, Rumpold H, Endler AT, Ebner H, Breitenbach M, Scheiner O.** IgE and IgG antibodies of patients with allergy to birch pollen as tools to define the allergen profile of *Betula verrucosa*. *Allergy*. 1989, Vol. 44, pp. 385-395.

126. **D. Vervloët, A. Magnan.** *Traité d'allergologie*. Paris : Flammarion Médecine Science, 2003. p. 30.

127. **M, Fernández-Rivas.** Alergia a frutas y hortalizas. in "Alergia a alimentos", Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Euromedice, 2004, pp. 143-67.

128. **Fedorov AA, Ball T, Mahoney NM et al.** The molecular basis mapping of birch pollen profilin. *Structure*. 1997, Vol. 5, pp. 33-45.

129. **G. Pauli, C. Metz-Favre.** Cross reactions between pollens and vegetable food allergens. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2013, Vol. 30, 4, pp. 328-337.

130. **Rodriguez-Perez R, Crespo JF, Rodríguez J, Salcedo G.** Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013, Vol. 111, pp. 634-639 .

131. **Ahrazem O, Jimeno L, López-Torrejón G, Herrero M, Espada JL, Sánchez-Monge R, et al.** Assessing allergen levels in peach and nectarine cultivars. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007, Vol. 99, pp. 42-47.

132. **Borges JP, Jauneau A, Brule C, Culerrier R, Barre A, Didier A, et al.** The lipid transfer proteins (LTP) essentially concentrate in the skin of Rosaceae fruits as cell surface exposed allergens. *Plant Physiol Biochem.* 2006, Vol. 44, pp. 535-542.

133. **<http://www.phadia.com/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Lab-Tests/ImmunoCAP-Total-IgE/Test-Principle/>.** <http://www.phadia.com>.
http://www.phadia.com. [En ligne] <http://www.phadia.com/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Lab-Tests/ImmunoCAP-Total-IgE/Test-Principle/>.

IX TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Physiopathologie de l'hypersensibilité à L'immunoglobuline E (IgE) (9)....	19
Figure 2 : Dualité réponse Th1/Th2 (14).....	23
Figure 3 : Les quatre stades de la rhino-conjonctivite selon la classification ARIA (34).	32
Figure 4 : Taux d'IgE et IgG4 anti Bet v1, Cor a 1 et Mal d1 avant et après l'immunothérapie spécifique (ITS) à Bet v 1	36
Figure 5 : Diagnostic différentiel des différentes allergies alimentaires (45).....	39
Figure 6 : Principe du dosage des IgE totales en ImmunoCAP Phadia (48).	44
Figure 7 : Dosage des IgE spécifique en ImmunoCAP Phadia (49).....	46
Figure 8 : Relation entre famille botanique et homologie de séquence de protéines homologues (52).	50
Figure 9 : Syndrome oral rapporté par les patients mono-positif en test cutané (TC) pour différents aliments (53).....	51
Figure 10 : Structure chimique de Bet v 1 (59).	56
Figure 11 : Période de pollinisation du bouleau (64).....	58
Figure 12 : Teneur en Mal d 1 de différents cultivars de pommes en fonction de la durée et de la méthode de conservation (chambre froide (Co) ou atmosphère contrôlé (CA)) ainsi que de la présence ou non de 1-MPC (72).	61
Figure 13 : Structure tridimensionnelle des épitopes B (A) et T (B) de profilines (87).	69
Figure 14 : Mécanismes défensifs d'une plante face à différentes agressions (98) ..	74
Figure 15 : Structure de la LTP de la pomme (Mal d 3) (103).	79
Figure 16 : Structure de la LTP de la pomme (Mal d 3) (103).	79
Figure 17 : Séquence en acides aminés des LTP de la pêche, la pomme, la prune, la cerise et l'abricot (104).	82
Figure 18 : Site de glycosylation par différents glycanes de l'allergène du latex Hev b 4 (114).....	86

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015 / 2016

Nom : VERHILLE
Prénom : Jean-Pierre

Titre de la thèse : Allergies croisées pollens/aliments

Mots-clés :

Allergie, réactivité croisée, pollen, aliment, sensibilisation, syndrome oral, rhinite saisonnière.

Résumé :

Les allergies sont en constante évolution. L'évolution de l'allergologie moléculaire de ces dernières années a permis de faire le lien entre plusieurs allergènes mais également de mieux comprendre pourquoi certains patients présentent de multiples réactivités.

Certaines familles d'allergènes comportent aussi bien des pollens que des aliments. Cela rend difficile auprès du public la compréhension d'un lien entre allergie à un pollen et allergie alimentaire, surtout que la symptomatologie entre les deux diffère.

Membres du jury :

Président : GARÇON Guillaume, Professeur de toxicologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur(s) : HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences d'immunologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : WIART Arnaud, Pharmacien, Jeumont.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : VERHILLE Jean-Pierre

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 25 04 2016 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cunié

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : HERMANN Prénom : Emmanuel

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18/03/2016
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ARGON Prénom : Guillaume

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 23/03/2016
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.