

Allergies croisées pollens-aliments

Alain Didier
Clinique des Voies Respiratoires
Hôpital Larrey
CHU de Toulouse

JAMA 2009














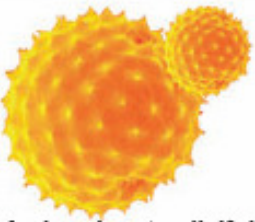




Allergies croisées pollens-aliments

Historique : les grands syndromes cliniques

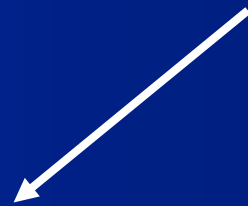
- Syndrome **bouleau-fruit**
- Syndrome **bouleau-fruit-noisette**
- Syndrome céleri-**armoïse**-carotte-épices
- Syndrome **ambroisie**-melon-banane
- Syndrome **graminées**-tomate-pomme de terre

Allergies croisées pollens d'herbacées/Aliment

	celery-mugwort-spice-syndrome	 <i>Apiaceae</i>	 <i>Solanaceae</i>	 <i>Piperaceae</i>	 <i>Anacardiaceae</i>	 <i>Liliaceae</i>
	mugwort-mustard-syndrome	 <i>Cruciferae</i>	 <i>Leguminosae*</i>	 <i>Rosaceae*</i>		
<i>Artemisia vulgaris</i>	mugwort-peach-association	 <i>Rosaceae</i>				
	mugwort-chamomile-association	 <i>Asteraceae</i>				
	ragweed-melon-banana-association	 <i>Cucurbitaceae</i>	 <i>Musaceae</i>			
<i>Ambrosia artemisiifolia</i>						

Evolution de la connaissance des allergènes

- **État des lieux**
 - Meilleure connaissance des allergènes
 - Structure, fonction, homologie
 - Amélioration qualitative des extraits



**Techniques d'extractions/purifications
et de standardisations**

Allergènes recombinants

Les allergènes majeurs identifiés dans la famille des Bétulacées (18, 22, 23)

L'allergène **Bet v 2** est un pan allergène retrouvé dans presque tous les extraits d'origine végétale. Les patients Bet v 2 positifs sont en général polysensibilisés, allergiques au bouleau mais aussi à de nombreuses autres espèces végétales.

Extraits	Allergènes	Nature	Fréquence IgE	Puissance IgE
Charme	Car b 1		> 90 %	
Aulne	Aln g 1 Aln g 4		> 90 % 18 %	
Bouleau	Bet v 1	→ Allergène majeur	> 95 %	99 %
	Bet v 2			
	Bet v 3		< 10 %	10 %
	Bet v 4	→ Protéine liant le Ca		
	Bet v 5			
	Bet v 6			
	Bet v 7	H : isoflavone réductase cyclophiline		
Noisetier	Cor a 1 Cor a 2 Cor a 8 Cor a 9 Cor a 10	Profiline Lipid transfer protein 11S globulin-like protein Luminal binding protein	> 90 %	

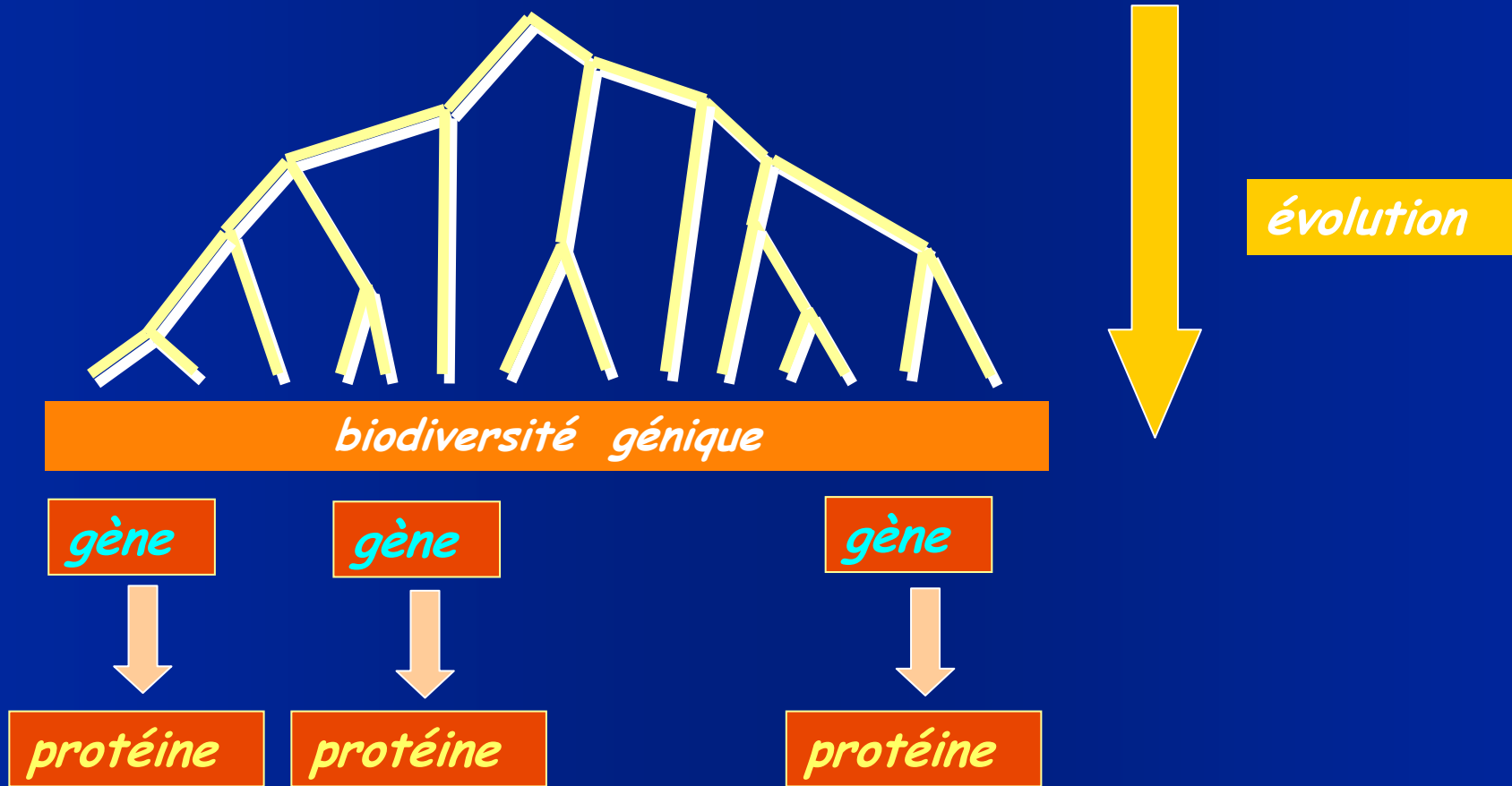


- **Bet v 1 est l'allergène nécessaire et suffisant pour diagnostiquer et traiter plus de 90 % des patients allergiques aux Bétulacées.**

Bases des réactions croisées

- **Existence de protéines communes dans le monde végétal quelle que soit la cellule d'origine**
 - Fonctions enzymatiques
 - Protéines de transport....
- **Homologies structurales et/ou conformationnelles**
 - Profilines
 - LTPs (lipid transfer proteins)
 - PR 10

Origine des familles moléculaires

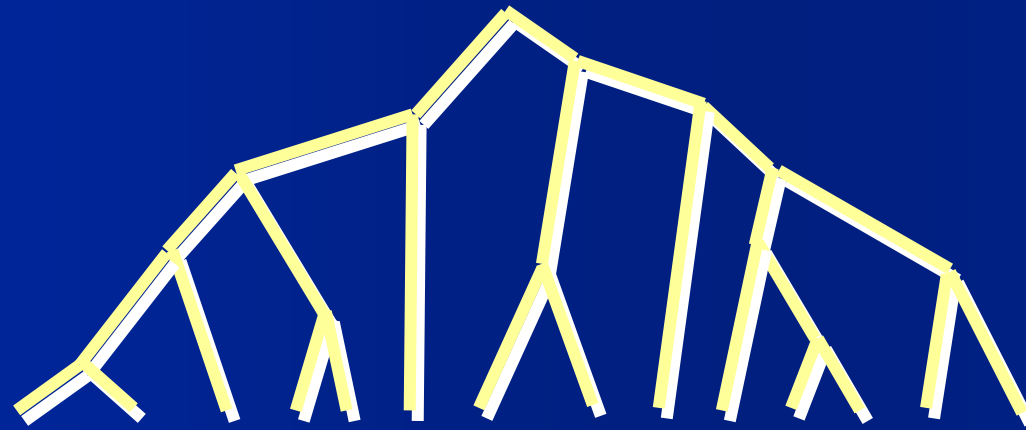


plus les gènes sont proches
plus les protéines sont semblables

→ homologie

D'après H. Malandain

Homologies
épitopiques



protéine

protéine

protéine

Parenté taxonomique



Homologie séquentielle

Homologie spatiale

*famille
moléculaire*

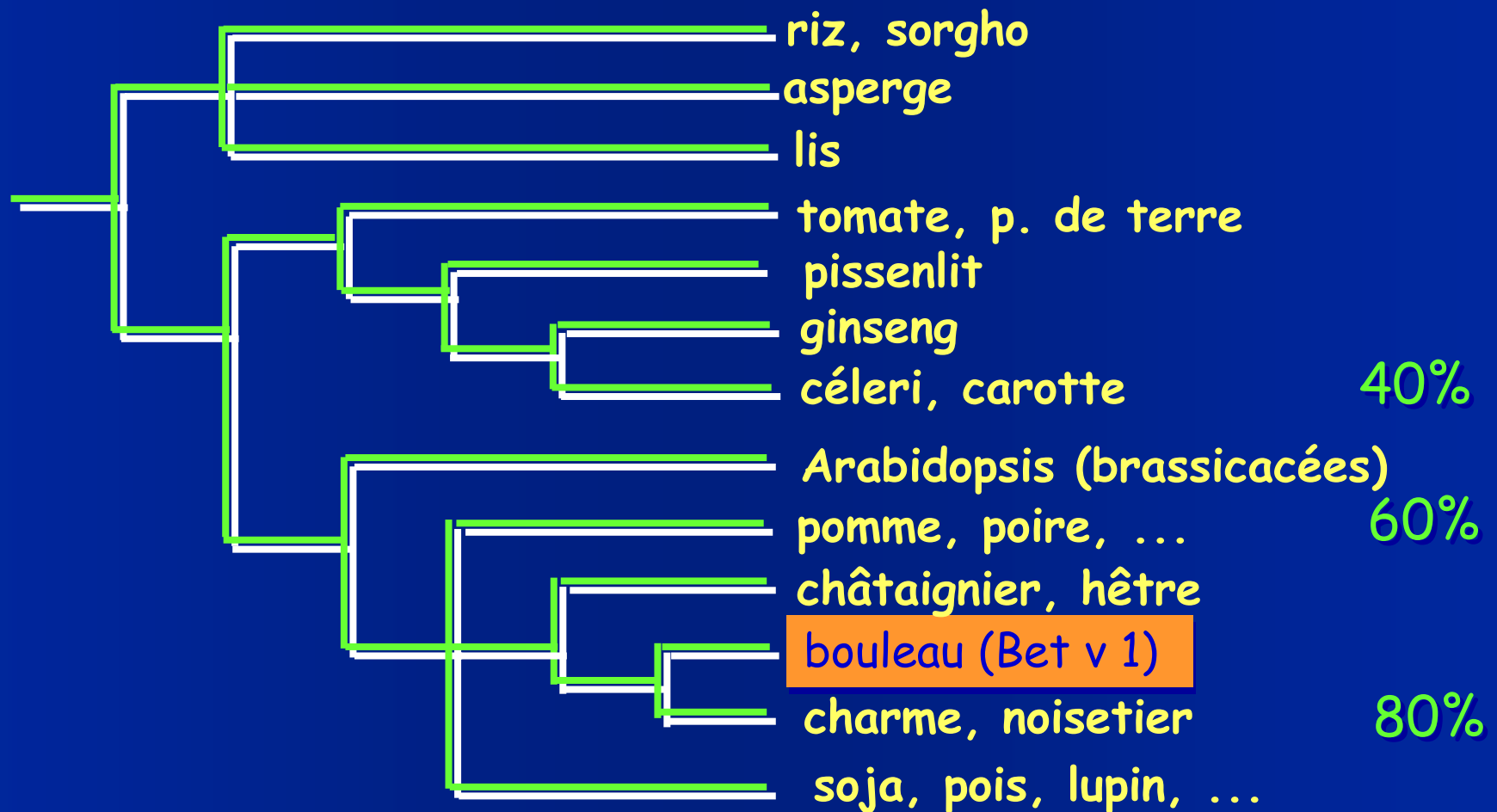


*conservation
de la fonction*

D'après H. Malandain

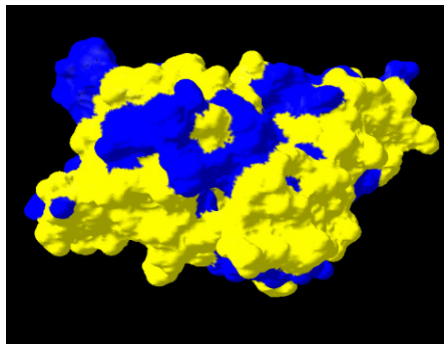
Taxonomie et réactions croisées

exemple des protéines PR-10 (Bet V1)

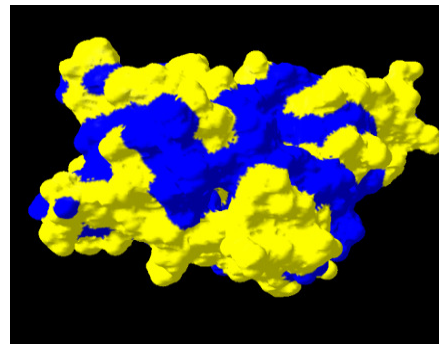


Similarités entre allergènes

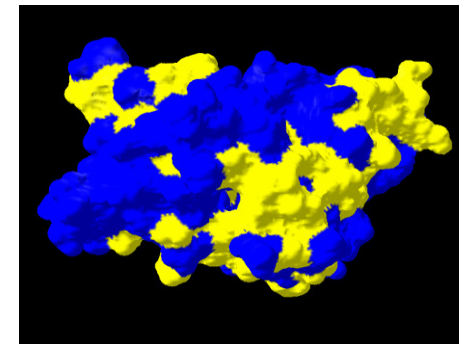
Identité/allergène	Bet v 1	Mal d 1	Gly m 4	Api g 1
% séquences	100	56	47	39
% surface	100	71	60	47



Bet v 1 vs. Mal d 1



Bet v 1 vs. Gly m 4



Bet v 1 vs. Api g 1

D'après Radauer, Allergy school bichenberg 2007

Panallergènes

- **Protéines ubiquitaires, de structures conservées communes à des organismes de groupes taxonomiques différents**
- **Forte homologie de séquence (>70%) et de structure spatiale**
- **Se comportent en général comme des allergènes mineurs (10 à 20% des patients)**
- **Rôle majeur dans les phénomènes de sensibilisation croisées**
- **Rôle clinique variable**

Panallergènes

- Profilines (exemple Bet v2, Phlp12, Hev b8, Ara h5)
- Pathogenesis-related protein family
 - Chitinase (PR-3) (exemple Hev b6)
 - Thaumatin like proteines (PR-5) (exemple Mal d2)
 - PR-10 (exemple Bet V1, Mal d1)
 - Proteines de transfert des lipides (LTP) (PR-14) (ex Mal d3, Art v3)
- Albumine (exemple Ara h2)
- Lipocaline
- Proteines liant le calcium (Polcalcines) (exemple Bet v4)
- Déterminants carbohydrates (CCD) ?

D 'après Asero R Int Arch Immunol 2005;138:1-11,

Frequency of IgE reactivity of „birch pollen allergic patients“ with
 rBet v 1
 rBet v 2 (Profilin)
 rBet v 4 (Calcium-binding Protein)

Population	Bet v 1, %	Bet v 2, %	Bet v 4, %
Finland	100	2	5
Sweden	98	12	8
Austria	98	30	11
France	90	20	6
Switzerland	65	43	7
Italy	62	33	27
Zimbabwe	0	100	0

Moverare et al., Int Arch Allergy Immunol 2002

Wastitschnig et al., Clin Exp Allergy 2003

Allergènes impliqués dans les réactions croisées pollens aliments

PR5 thaumatin-like proteins (TLP)

antifungal activity

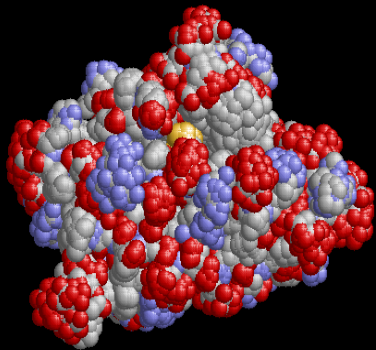
- **Apple, Mal d 2** ; Hsieh, JACI 1995
- **Cherry, Pru av 2** Inschlag, Int Arch 1998
- **Paprika** ; Leitner, Allergy 1998
- **Kiwi** ; Gavronic-Jankulovic, JACI 2002

PR10 Bet v 1- like proteins

plant steroid hormone transporter

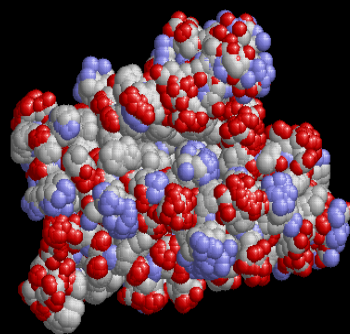
- **Birch, Bet v 1**
Breiteneder, Emb J 1989
- **Cherry, Pru av 1**
Scheurer, Mol Immunol 1999
Neudecker, J Biol Chem 2001
- **Apple, Mal d 1**
Vaneck-Krebitz, Biophysic 1995
- **Celery, Api g 1**
Breiteneder, Eur J Bioch. 1995
- **Carrot, Dau c 1**,
Hofman-Sommergruber
Clin Exp Allergy 1999
- **Pear, Pyr c 1**
Karamloo, J Chrom Bio 2001
- **Soy, SAM22**, Kleine-Tebbe, JACI 2002
- **Hazelnut, Cor a 1**,
Luttkopf, Mol Immunol 2002

Bet v 1



1BTV

Pru av 1



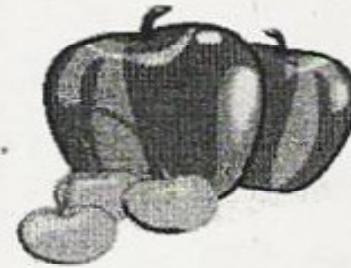
1E09



95% des fagalées
(bouleau, noisetier, hêtre,
chêne...)
tree pollen



spices



Pomme
Cerise
fruits



hazel nuts



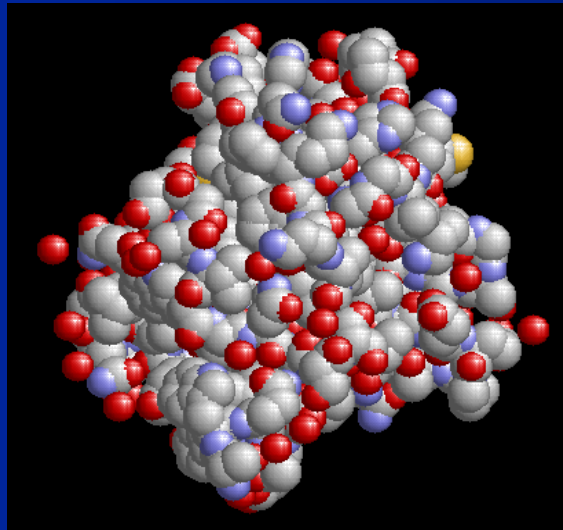
Céleri
Carotte

vegetables

Allergènes impliqués dans les réactions croisées pollens aliments

Profilins regulatory actin binding protein homologous to Bet v 2

Bet v 2



1CQA

- **Pollen and vegetable**
Van Ree, Int Arch Allergy 1992
- **Hazelnut** ; Hirschwehr, JACI 1992
- **Lychee** ; Fah, Clin Exp Allergy 1995
- **Tomato** ; Petersen, JACI 1996
- **Peanut, Ara h 5**,
Kleber-Jancke, Int Arch 1999
- **Soybean, rGly m 3**
Rihs, JACI 1999
- **Celery, Api g 4** ;
Scheurer, Clin Exp 2000
- **Pear, Pyr c 4, Cherry, Pru av 4**
Scheurer, J Chromato 2001
- **Banana, pineapple**
Reindl, Int Arch 2002

Sensibilisations aux profilines et manifestations cliniques

- *Asero R et coll. Clin Exp Allergy 2008;38:1033-1037*
- 200 patients allergique au pollens
- Prick test avec profiline (Pho d 2)
- Recherche systématique d'allergie alimentaire associée
- Si allergie alimentaire
 - Confirmation par Prick test (commercial ou natif)
 - Prick test Mal d 1 (homologue Bet v1)
 - Prick test Pru p 3 (LTP)

Sensibilisations aux profilines et manifestations cliniques

Résultats

- 30% de tests positifs à la profiline
- Sensibilisations aux pollens
 - Polysensibilisation pollinique habituelle si profiline +
 - Mais sensibilisation cyprès et pariétaire absente 1 fois/2
- Allergie alimentaire
 - Profiline + 57% versus 19% (profiline -) $p < 0,001$
 - 21 patients avec AA monosensibilisé à la profiline (Pru p 3 et Mal d1 négatif)
 - Aliments significativement associés: Melon et melon d'eau, tomate, banane, agrumes, ananas
 - Aliments tolérés cuits ou traités (jus de fruits)

Allergies croisées pollens – aliments

Importance clinique des différents allergènes croisants ?

	N	Nbre de tests cutanés + (aliments)	Nbre d'Ig E + pour des aliments	Nbre d'aliments avec réaction clinique
rBet v 1 +	14	4,43	6,79	4,36
rBet v 2 +	7	2,43	8,86*	1,14
rBetv 1 et rBet v 2 +	30	3,47	10,17	4,63*

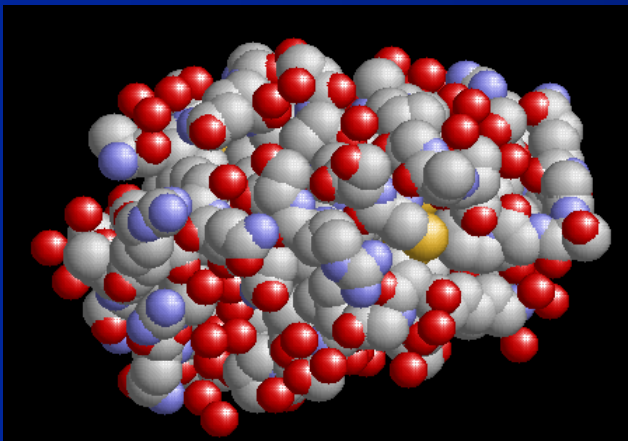
51 patients allergiques au bouleau

Les Protéines de transfert des lipides (PR-14)

Protéines de
transfert des
lipides LTPs

Transfère les lipides
entre les liposomes
et les membranes.
cellulaires

LTP Maïs



- **Pêche, Pru p 3**
Sanchez-Monge, JACI 1999
- **Pomme, Mal d 3**
Pastorello, JACI 1999
- **Abricot, Pru ar 3**
Pastorello, JACI 2000
- **Châtaigne, LTP**
Diaz-Perales, Clin Exp 2000
- **Maïs,**
Pastorello, JACI 2000
- **Cerise, Pru av 3**
Scheurer, JACI 2001
- **Prune, Pru d 3**
Pastorello, J Chromato 2001
- **Noisette, Cor a 8**
Pastorello, JACI 2002

Rôle des LTP dans les allergies croisées pollens aliments ?

- LTP : allergènes alimentaires majeurs en zone méditerranéenne (patients sans allergie pollinique associée)
- Rôle important dans les allergies croisées entre trophallergènes (ex rosacées)
- Manifestations systémiques fréquentes
- Pourraient être impliquées dans certains syndromes d'allergies croisées impliquant l'armoïse (Art v 3) ou l'ambroisie (Amb a 6)
 - *Egger M et coll. Allergy 2006;61:461-476*

Autres panallergènes impliqués dans les réactions croisées pollens/aliments

- Proteines de haut PM (45-60 kDa) possiblement impliquées dans certaines réactions croisées impliquant l'armoise, l'ambroisie ou le bouleau
 - *Heiss S et coll. JACI 1996;98:938-47*
- CCD: polysensibilisation (bio > test cutané), rôle clinique ?
 - *Egger M et coll. Allergy 2006;61:461-476*

**Les allergènes croissants à l'échelle moléculaire:
comparaison nord-sud
(exemple de la pomme)
-Rivas Rev. Fr.All.et Immunol.Clin.46(2006) 167-169**

- **En Europe du nord:**
 - Allergie à la pomme associée à l'allergie au bouleau par réactivité croisée entre Bet V1 et Mal d1
 - Mal d1 étant labile, il n'y a pas de sensibilisation à la pomme par voie digestive
 - 90% des patients = Syndrome oral

- **En Espagne (où il n'y a pas de bouleau): Allergie à la pomme secondaire à la sensibilisation à la pêche par réactivité croisée entre :**
 - Pru p3 (allergène majeur de la pêche)
 - et Mal d3 (LTP de la pomme)
 - 30% de réactions systémiques

- **Les LTP résistent à la digestion et au traitement thermique**

Allergies croisées pollens-aliments

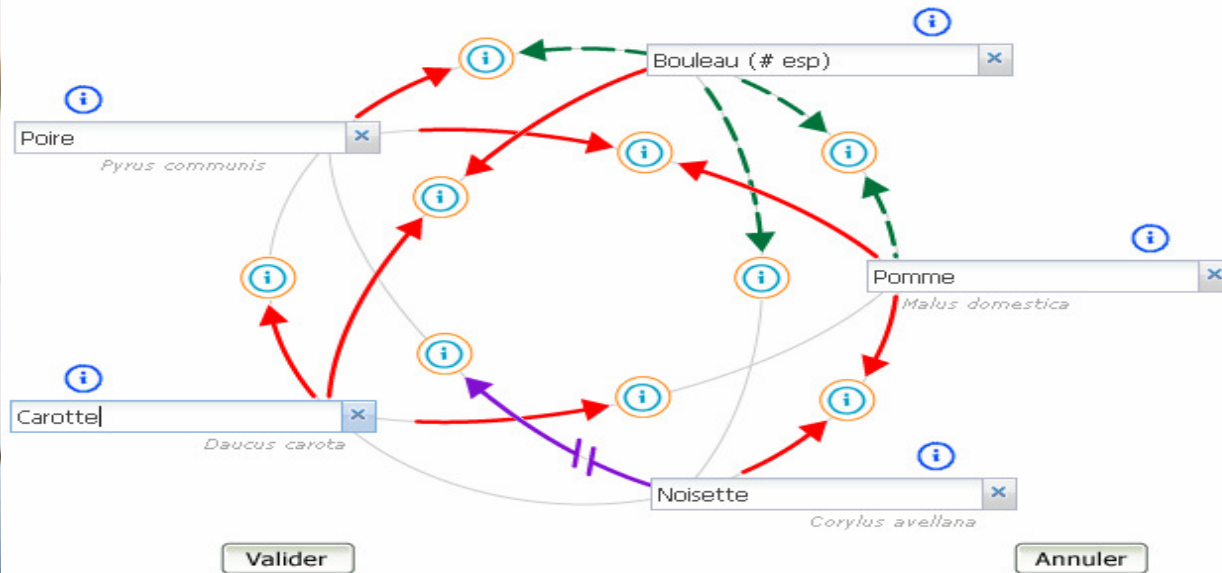
Les outils diagnostiques

- **Connaissance des grands syndromes cliniques**
- **Tests cutanés**
 - **Profil de sensibilisation**
 - **Associations préférentielles**
 - **Polysensibilisation**



Besoin d'Aide ?

Obtenir l'adresse de cette page



Valider

Annuler

Croisent également

Produit	Nb	
Armoise commune	8	
Céleri	7	
Bouleau	6	
Arachide / cacahuète	5	
Pêche	5	
Fléole	4	
Fraise	4	
Kaki / sharon	4	
Kiwi (vert)	4	
Litchi	4	
Orange douce / navel	4	
Platane (<i>P. acerifolia</i>)	4	
Pomme de terre	4	
Amande	3	
Anis vert	3	
Courgette	3	
Cumin	3	
Fenouil (bulbe)	3	
Ivraie	3	
Mangue	3	
Noisetier	3	
Pariétaire de Judée	3	
Pistache	3	
Cerise	2	
Châtaignier	2	
Colza (pollen)	2	
Coriandre	2	

Familles moléculaires

Libellé	Nb		Tests biologiques représentatifs
Bet v 1-like (protéines PR-10)	5		rBet v 1 (bouleau)
LTP (Lipid Transfer Proteins)	4		rPru p 3 (pêche)
Profilines	4		rBet v 2 (bouleau) / rPhl p 12 (fléole)
Isoflavone réductases	3		rBet v 6 (bouleau)
Cyclophilines	2		
11S légumine-like globulines	1		
7S viciline-like globulines	1		
Oléosines	1		
Pectinestérases	1		

CCD prouvés

4

Allergies croisées pollens-aliments

Les outils diagnostiques

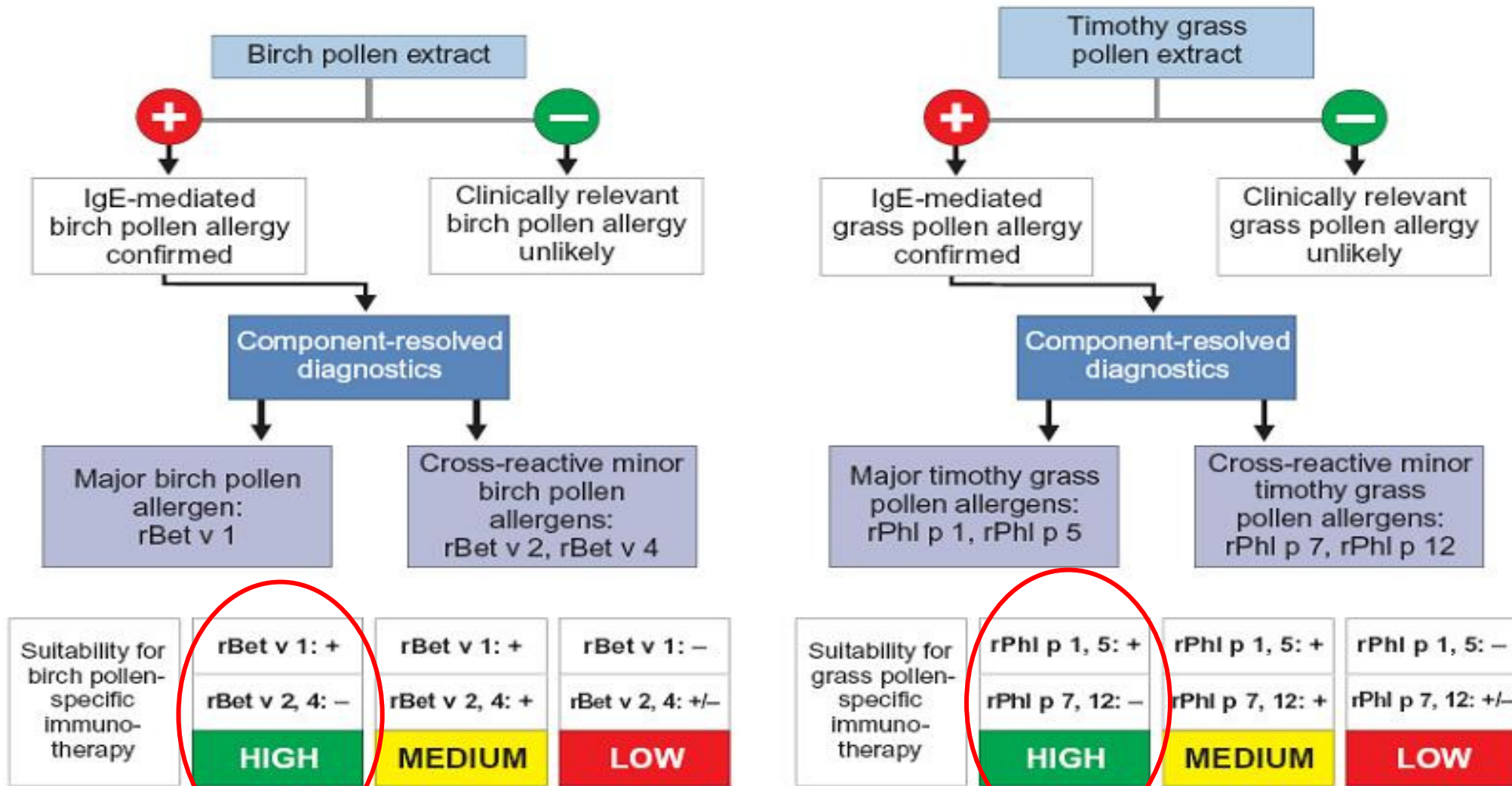
- **Dosage des IgE spécifiques d'allergènes recombinants ou natifs**
 - PR 10 (rBet v 1, rApi g 1, nCor a 1, rPru p1)
 - Profiline (rBet v 2, rphl p12, rhev b 8, rPru p 4)
 - LTP (rPar j 2, rAra h 9, nCor a 8, rPru p 3)
 - CDD (MUXF3 de la bromeline)
- **Intérêt**
 - Détermination des allergènes impliqués
 - Prédiction du risque

Allergies croisées pollens-aliments

Quelle place pour l'ITS ?

- Efficacité de l'ITS sur la symptomatologie pollinique ?
- Rôle de l'ITS sur les symptômes d'allergie alimentaire ?

Critères prédictifs de réponse à l'ITS dans l'allergie au pollen de bouleau ou de graminées



D'après R. Valenta

Allergies croisées pollens-aliments

Quelle place pour l'ITS ?

- **Efficacité de l'ITS sur la symptomatologie pollinique ?**
- **Rôle de l'ITS sur les symptômes d'allergie alimentaire ?**

Rôle de l'ITS sur les symptômes d'allergie alimentaire (Allergie croisée bouleau/aliment)

- **Etudes méthodologiquement critiquables**
 - **Petits effectifs , pas de vrai placebo**
- **Hermman 1995: 20 patients, ITS bouleau, 45% de diminution de l'AA à la pomme mais 3 AA apparues en cours d'ITS**
- **Asero 1998: 49 patients ITS versus 36 contrôles. 80% de disparition de syndrome oral. (TPO ouvert)**
- **Hansen 2004. ITS bouleau versus ITSL pas d'efficacité sur l'AA**
- **Bucher 2004. 15 patients ITS versus 12 contrôles. Amélioration AA 87% versus 8% (TPO ouvert)**
- **Bolhaar 2004. 13 patients ITS versus 12 contrôles. Amélioration AA 9/13 versus 0 (DBPCFC)**

Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1

Tamar Kinaciyan, MD,^a Beatrice Jahn-Schmid, PhD,^b Astrid Radakovics,^b
Bettina Zwölfer,^b Claudia Schreiber, MD,^a James N. Francis, PhD,^c Christof
Ebner, MD,^d and Barbara Bohle, PhD^b *Vienna, Austria, and London, United Kingdom*

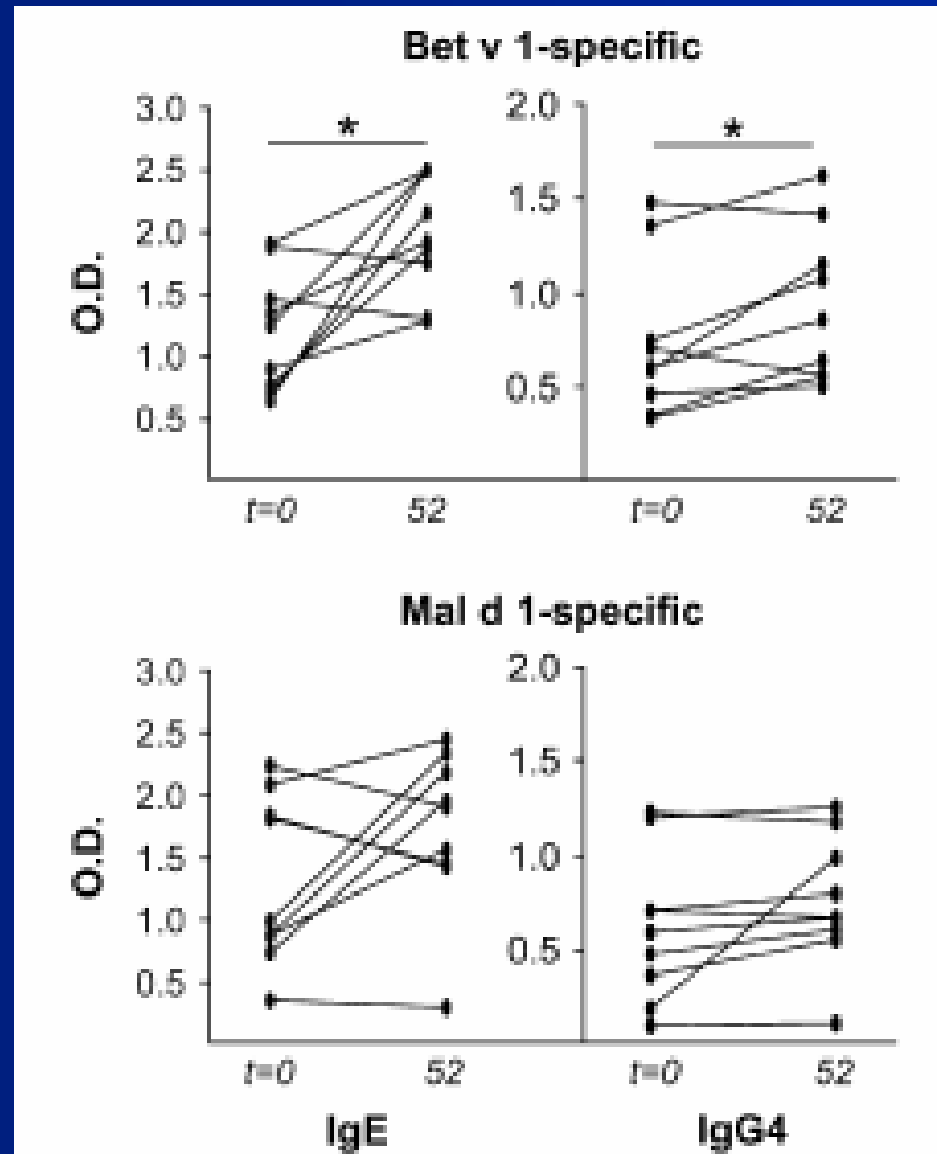
JACI 2007

- 15 patients allergique au bouleau avec syndrome oral à la pomme (DBPCFC)
- ITSL bouleau 1an
- Sélection des patients répondeurs par test de provocation nasal (9/15)
- DBPCFC à la pomme
- Evolution de marqueurs immunologiques
 - Ig E et Ig G spécifiques Bet v1 et Mal d 1
 - Test de prolifération lymphocytaire Bet v 1 et Mal d 1

Résultats

Kinaciyan T et coll. JACI 2007;119:937-43

Pas de modification du syndrome oral après 1 an d'ITSL



Prolifération cellulaire (PBMC) induite par Bet v 1 et Mal d 1 avant et après ITS

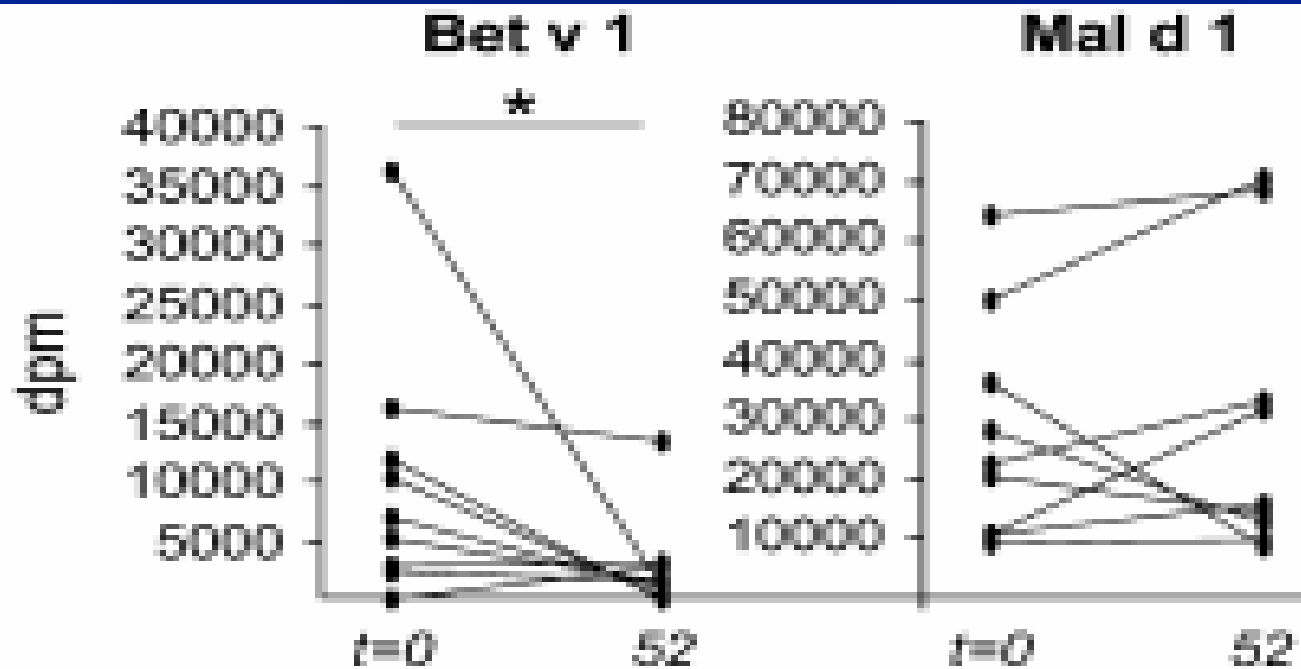


FIG 3. Bet v 1-induced and Mal d 1-induced proliferation during SLIT. PBMCs isolated before ($t = 0$) and after 1 year ($t = 52$) were stimulated with the concentration of allergens individually inducing the highest proliferation at $t = 0$. * $P < .05$, Wilcoxon signed rank test.

Allergies croisées pollens-aliments

Conclusion

- **Connaissance indispensable des panallergènes pour :**
 - **Utiliser les nouveaux outils diagnostiques**
 - **Interpréter les sensibilisations multiples**
 - **Différencier sensibilisation et allergie en lien avec la clinique +++++**
 - **Evaluer un risque clinique**
 - **Proposer des mesures d'éviction appropriée**
- **Pas de contre indication à l'ITS mais efficacité inconstante sur les symptômes d'AA**
 - **Evolution vers des extraits plus spécifiques ?**