



HAL
open science

Description clinique, biologique et expérimentale des hypersensibilités immédiates à la mangue et au litchi : mise en évidence d'un syndrome de réactivité croisée

Farid Mankouri

► To cite this version:

Farid Mankouri. Description clinique, biologique et expérimentale des hypersensibilités immédiates à la mangue et au litchi : mise en évidence d'un syndrome de réactivité croisée. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02514962

HAL Id: dumas-02514962

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02514962>

Submitted on 23 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Description clinique, biologique et expérimentale des hypersensibilités
immédiates à la mangue et au litchi : mise en évidence d'un syndrome de
réactivité croisée?**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le Lundi 25 novembre 2019

Par MANKOURI Farid

Né le 14 avril 1993 à Villepinte (93)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. ALLERGOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur Pascal CHANEZ

Président

Monsieur le Professeur Jean-Christophe DUBUS

Assesseur

Madame Le Docteur (MCU-PH) Joana DEGEORGES-VITTE

Assesseur

Madame Le Docteur Marion GOUITAA

Directeur

Madame Le Docteur Laurie PAHUS

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Description clinique, biologique et expérimentale des hypersensibilités
immédiates à la mangue et au litchi : mise en évidence d'un syndrome de
réactivité croisée?**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le Lundi 25 novembre 2019

Par MANKOURI Farid

Né le 14 avril 1993 à Villepinte (93)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. ALLERGOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur Pascal CHANEZ	Président
Monsieur le Professeur Jean-Christophe DUBUS	Assesseur
Madame Le Docteur (MCU-PH) Joana DEGEORGES-VITTE	Assesseur
Madame Le Docteur Marion GOUITAA	Directeur
Madame Le Docteur Laurie PAHUS	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTÉY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

- 1990**
MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)
- 1991**
MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)
- 1992**
MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)
- 1994**
MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)
- 1995**
MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)
- 1997**
MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)
- 1998**
MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)
- 1999**
MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)
- 2000**
MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)
- 2001**
MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
- 2002**
MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)
- 2003**
M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)
- 2004**
M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)
- 2005**
M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
- 2006**
M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
- 2007**
M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFUO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélemy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

GUERIN Carole (MCU PH)

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
 BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) *Surnombre*
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

<p align="center">OPHTALMOLOGIE 5502</p> <p>DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i></p>	<p align="center">PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904</p> <p>DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)</p>
<p align="center">OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</p> <p>DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) <i>DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)</p>	<p align="center">PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</p> <p>BLIN Olivier (PU-PH) <i>FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)</p>
<p align="center">PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</p> <p>RANQUE Stéphane (PU-PH)</p> <p>CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)</p>	<p align="center">PHILOSOPHIE 17</p> <p>LE COZ Pierre (PR) (17ème section) MATHIEU Marion (MAST)</p>
<p align="center">PEDIATRIE 5401</p> <p>ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)</p> <p>COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)</p>	<p align="center">PHYSIOLOGIE 4402</p> <p>BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGÉON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)</p> <p>BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) <i>DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)</i> DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH)</p> <p>RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)</p>
<p align="center">PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903</p> <p>BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)</p>	
<p align="center">PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16</p> <p>AGHABABIAN Valérie (PR)</p>	
<p align="center">RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302</p> <p>BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOITRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)</p>	<p align="center">PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101</p> <p>ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) <i>CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)</p> <p>MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)</p>
<p align="center">REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802</p> <p>GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)</p> <p>HRAIECH Sami (MCU-PH)</p>	<p align="center">THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804</p> <p>AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH)</p> <p>DAUMAS Aurélie (MCU-PH)</p>
<p align="center">RHUMATOLOGIE 5001</p> <p>GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)</p>	<p align="center">UROLOGIE 5204</p> <p>BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)</p>

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Pascal CHANEZ :

A qui je tiens à adresser mes plus sincères remerciements. Je vous remercie pour votre soutien constant, pour la confiance que vous m'accordez et pour tous les bons conseils prodigués. Vous êtes une réelle source de motivation pour moi. Soyez assuré de ma reconnaissance incommensurable et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Christophe DUBUS :

Je vous remercie infiniment de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. J'admire votre parcours médical exemplaire. Recevez ici l'expression de mes respectueux sentiments et l'assurance de ma grande admiration.

Madame le Docteur Joana VITTE :

Je te remercie pour ton implication, ton encadrement et pour m'avoir donné pleinement les moyens d'accomplir ce travail. Je te remercie pour les 6 mois passés à l'IHU et pour toutes les connaissances transmises sur l'allergologie, la recherche et la rigueur qui s'y tient. J'espère réellement pouvoir continuer à travailler avec toi dans le futur.

Madame le Docteur Marion GOUITAA :

Ma reconnaissance envers toi est sans limite. Je te remercie de m'avoir transmis ta passion pour l'allergologie et ta belle vision de la médecine et de la vie. Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et pour l'encadrement apporté. Merci pour tous ces bons moments passés à tes côtés, pour ta bienveillance et ton écoute qui te rendent indispensable. J'aspire à être un médecin aussi accompli que toi.

Madame le Docteur Laurie PAHUS :

Je te remercie pour ta précieuse aide apportée depuis notre rencontre, pour ta disponibilité, ta patience et ta gentillesse qui te caractérisent tant. Je te remercie pour tous ces conseils échangés, ton expérience transmise et pour ces rires et anecdotes qui ont égayés tant de journée.

Aux médecins que j'ai rencontrés et qui m'ont édifié

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux Professeurs qui m'ont accompagné et formé à la médecine pendant mon internat :

Monsieur le **Professeur Denis CHARPIN**, Monsieur le **Professeur Pascal DEMOLY**, Monsieur le **Professeur Gilles KAPLANSKI** et Monsieur le **Professeur Jean-Louis MEGE**. Soyez assurés, Messieurs les Professeurs, de mon profond respect.

Je tiens également à remercier tous les médecins que j'ai eu le plaisir de côtoyer et qui ont participé à ma formation :

Au **Dr Hayatte AKODAD** et au **Dr Ziyad BOURGOU** de l'hôpital AVICENNE, pour votre soutien pendant l'externat, pour votre modestie et votre disponibilité. Vous êtes des modèles d'excellence. Merci pour tout.

Au **Dr Diane DUCAMP**, au **Dr Céline TUMMINO**, au **Dr Faiza BETTAYEB**, au **Dr Alain PALOT** et au **Dr Safa HAFAIED**, pour votre gentillesse, votre encadrement et pour m'avoir transmis vos connaissances pendant ces mois passés à vos côtés.

Au **Dr Karine MAZODIER**, au **Dr Jean RODOLPHE** et au **Dr Pierre-André JARROT**, pour ces 6 mois passés en médecine interne. Votre implication et vos connaissances sont des exemples à suivre.

Aux scientifiques qui m'ont aidé au développement expérimental de cette étude

Au **Dr Malgozata KOWALCZEWSKA**, je te remercie infiniment pour ton aide, ta patience, ta disponibilité, ta pédagogie et ton investissement qui nous ont permis de mettre au point la partie expérimentale de ce projet. Sans toi, ce travail n'aurait été que partiellement accompli.

Au doctorant **Youssef SEREME** et à son sourire dont l'aide pour ce travail a été précieuse. Je te remercie pour ton investissement, ta motivation et ta disponibilité.

A ma famille

A mon père, parti trop tôt, à qui je fais hommage à travers ce travail. Ton courage et ton noble comportement resteront marqués à jamais dans nos mémoires.

A ma mère, pour qui mon admiration est immense. Ta bienveillance, ton dévouement et ton amour est sans faille. Merci pour tout ce que tu as fait pour nous.

A ma sœur **Malika**, pilier sur qui j'ai toujours pu compter. Je te remercie pour ton soutien, ta présence constante dans toutes les situations et pour avoir grandement participé à me forger.

A ma sœur **Nassima**, second pilier, pour tous ces rires et moments inoubliables passés ensemble. Tu es mon antidépresseur.

A mes frères, **Mohamed, Abdel, Mehdi et Karim** sur qui j'ai toujours pu compter. Vous retrouvez tous ensemble est toujours synonyme de joie, de rires et de souvenirs mémorables.

A mes belles-sœurs **Laurence, Aïcha, Amélie** et **Sofia** pour votre soutien et votre présence et à mon beau-frère **Sami**, dont la sagesse a su me convaincre de faire médecine et dont les paroles ont toujours su me faire relativiser dans les situations difficiles.

A mes neveux et nièces que j'aime tant et qui ravivent mon âme d'enfance à chaque rencontre. J'espère vous transmettre la vocation d'être médecin.

A mes grands-parents, oncle, tantes, cousins et cousines, qui forment l'extraordinaire famille que je connais.

A mes amis

Mouhamadou et **Ammar**, pour avoir passé 6 merveilleuses années ensemble à la faculté de médecine, pour ces voyages, ces anecdotes et bons moments qui m'ont fait oublier la difficulté de ces études. Votre amitié m'est précieuse et j'espère qu'elle perdurera à vie.

A **Myriam** et à la super **famille CHIARUZZI**, vous êtes ma famille d'accueil ici à Marseille. Merci pour votre amitié, votre hospitalité et votre gentillesse sans limite. Je suis très chanceux de pouvoir vous compter parmi mes amis proches !

A mes co-internes devenus amis, **Pierre-Henri, Kim(ette), Alexis (6), Laura, Marie, Julien, Chloé, Léa, Olivier, Caroline, Robin, Lyria, Alessandro, Vincent, Flavia, Thibaut, Alice, et Sabrina**, pour tous les bons moments passés ensemble à l'hôpital et en dehors. Vous avoir comme co-interne a été la meilleure façon d'affronter la difficulté de ce travail.

A mes co-internes d'allergologie, **Eva, Anna** et **Constance** avec qui c'est un toujours un plaisir de se réunir pour faire avancer l'allergologie de demain... (mais pas que).

A l'équipe du laboratoire, **Youssef, Moïse, Céline, Simon, Patricia, Soraya, Asma, Jeffrey, Aissatou, Ikhram, Sandra, Khadija, Myriam, Bernard, Chaïma, Laure** et **Samantha**. Pour ces 6 super mois passés à vos côtés. C'était un plaisir de travailler avec vous.

A la super « **Team R** », **Sonia, Maryam, Pierre, Hamza, Mohamed, Baptiste, Nabil** et **Jouwa** pour tous ces moments inoubliables passés ensemble, vous êtes géniaux.

A mes amis du sud, **Hakima, Julie**, et **Leyla**, et à mes co-internes d'allergologie de Montpellier, pour tous ces bons moments passés ensemble.

A mes amis de longue date, **Ismail, Toufik, Amir, Imen, Virginie, Mehdi, Yasmina, Sara, Sandrine, Anne** et **Jawad**, malgré la distance, vous restez toujours dans mes pensées.

A mes « best-IDE », **Marine** et **Maelys**, pour ces 6 mois en médecine interne et aux autres merveilleuses infirmières avec qui j'ai eu la chance de travailler : **Brigitte** (Mme Delacours), **Nadia** (Mme Lignac), **Pauline** (Mme Chanel), **Anne-Sophie** (Mme De Vinci), **Katy, Christelle, Ghislaine, Zaïda, Malika, Kardiata, Audrey, Aurélia, Isabelle, Valérie, Angel** et **Bérénice**.

Aux secrétaires **Sandra PEIRREIRA** (brune), **Sandra PANCHETTI** (blonde) et **Émilie** pour votre bonne humeur et votre sourire constant.

A mes excellents professeurs du lycée, **Thomas Lavarenne, Gaëlle Piriou, Mme Tiphaine, Mme Ferard** et **Mme Géraud**, pour votre pédagogie et pour avoir cru en mes capacités pour réussir médecine.

Table des matières

INTRODUCTION	3
RATIONNEL DE L'ETUDE	6
MATÉRIEL ET MÉTHODE	7
Objectifs	7
Objectif principal	7
Objectifs secondaires	7
Type d'étude menée	7
Critères d'inclusion.....	8
Données cliniques.....	8
Tests cutanés.....	9
Diagnostic in vitro.....	9
Méthodes expérimentales : raisonnement scientifique adopté	11
Extraction protéique	11
Extraction protéique par sonication	12
Extraction protéique à l'alcool froid	12
Extraction protéique à l'azote liquide.....	13
Séparation des protéines par SDS-PAGE	13
Transfert sur nitrocellulose.....	14
Western Blot IgE	14
Identification protéique au MALDI TOF.....	14
RESULTATS	16
Les patients.....	16
Caractéristiques des réactions allergiques à la mangue et au litchi	18
Profil de sensibilisation : tests cutanés	19
Sensibilisation biologique : dosage des IgE unitaires	21
Analyse multiplexe par micropuce ISAC®	23
Dosage des IgG spécifiques	24
Résumé des résultats de l'exploration clinique et biologique	25
Extractions protéiques des aliments sources.....	26
Migration sur gel des extraits protéiques	27
Western Blot IgE	29

Identification protéique au MALDI TOF.....	32
DISCUSSION	34
Mise en évidence d'un profil commun.....	34
Terrain, facteur de risque et sévérité des allergies à ces fruits exotiques	36
Place de la biologie pour le diagnostic de ces allergies alimentaires	37
Quel allergène pourrait être responsable de ce syndrome pollen-aliment ?.....	38
Méthodes expérimentales : limites et perspectives	40
CONCLUSION.....	42
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	43
ANNEXES	46
ABRÉVIATIONS	49

INTRODUCTION

La mangue est un fruit originaire d'Asie du sud et plus précisément de l'Inde. Ce fruit se place au 2^{ème} rang des fruits exotiques les plus cultivés au monde, avec une production annuelle de 35 millions de tonnes. Tout comme la mangue, la production du litchi a nettement progressé depuis plusieurs années et atteint les 2,5 millions de tonnes par an. Malgré la vaste consommation de ces fruits à travers le monde, les allergies alimentaires (AA) à la mangue et au litchi sont très peu décrites.

En effet, c'est en 1942 que Kahn rapporte le premier cas d'AA à la mangue(1). Depuis, 11 autres cas ont été décrits dans la littérature anglophone(2–11). L'allergie au litchi est elle aussi très peu décrite comme en témoignent les 8 cas accessibles sur Pubmed(12–18).

Malgré la rareté des AA à la mangue, certains auteurs évoquent des réactions croisées entre ce fruit et d'autres végétaux. En 1984, Wüthrich et son équipe évoquent un lien entre le pollen d'armoise, le céleri et la mangue(19). Ces auteurs ont observé chez 31 patients allergiques au céleri, que 87% d'entre eux étaient sensibilisés à l'armoise et que 7 patients avaient aussi une AA à la mangue. De cette façon, les AA à la mangue sont rapidement rattachées au syndrome « armoise-céleri-épice ». Ce syndrome se caractérise par une sensibilisation au pollen d'armoise responsable d'allergie à des aliments de la famille des apiacées, comprenant notamment le céleri, le fenouil, le persil et certaines épices(20).

Les patients allergiques au litchi sont, eux aussi, fréquemment sensibilisés au pollen d'armoise. Sur les 8 cas publiés, l'ensemble des patients testés étaient sensibilisés à ce pollen(13,14,16,17) (5 patients). De plus, un cas d'allergie à des aliments de la famille des apiacées a aussi été décrit dans un contexte d'AA au litchi. Ce patient présentait un syndrome oral au persil et était sensibilisé au céleri lors des tests cutanés(17).

D'autres co-sensibilisations ont été décrites chez ces patients. Parmi les plus fréquentes, nous pouvons citer une sensibilisation à la pistache retrouvée chez 2 patients allergiques à la mangue(7) et 2 autres allergiques au litchi (17). Une AA à la graine de tournesol a été rapportée chez 3 patients allergiques au litchi (13,17).

Les patients allergiques à la mangue ou au litchi présentent des sensibilisations communes au pollen d'armoise et à des aliments de la famille des apiacées. Cependant, très peu d'auteurs évoquent une réactivité croisée entre ces 2 fruits exotiques. La première association entre ces 2 fruits a été faite en 1988 dans le premier cas publié d'AA au litchi(12). Chez ce patient, des tests cutanés à la mangue ont été réalisés et se sont avérés positifs. Depuis, cette co-sensibilisation entre la mangue et le litchi n'a plus été recherchée dans les cas cliniques accessibles à la communauté internationale et aucun lien entre ces 2 fruits n'est clairement identifié.

Cependant, la présence d'allergènes homologues dans ces 2 fruits et dans d'autres végétaux semble très probable. En effet, sont rapportés dans la littérature 2 cas d'AA après une toute première consommation de mangue(4,8) et 2 autres cas après une première consommation de litchi(17). Devant l'absence de premier contact sensibilisant, l'implication d'allergènes homologues pourrait expliquer ces AA à leur 1^{ère} consommation. Sur ces 4 patients, 3 d'entre eux étaient sensibilisés à l'armoise (donnée manquante pour le 4^{ème} patient) et 2 avaient aussi une AA à la graine de tournesol. C'est possiblement via une sensibilisation primaire à un allergène de la famille des astéracées (comprenant notamment l'armoise, l'ambroisie et le tournesol) que des réactions croisées avec la mangue ou le litchi pourraient s'expliquer.

Effectivement, plusieurs allergènes de la mangue et du litchi ont déjà été identifiés, et certains d'entre eux seraient responsables de réactions croisées avec le pollen d'armoise (*tableau 1 et 2*). Des protéines de la mangue de 40, 43 et 67 kDa ont été identifiées comme responsables de réactions croisées avec l'armoise, le bouleau, le céleri et la carotte(21). Une autre protéine de 60 kDa de la mangue serait aussi responsable de réactions croisées avec l'armoise (22). Pour le litchi, c'est un allergène de 70 kDa qui croiserait avec le pollen d'armoise et la graine de tournesol(17). Ces différentes études expérimentales confirment le lien entre le pollen d'armoise, la mangue ou le litchi sans permettre l'identification précise de cet allergène impliqué.

Tableau 1 : Allergènes de la mangue connus.

Poids moléculaire	Nomenclature internationale	Type d'étude	Réactivité croisée évoquée	Fonction	Référence
40 kDa	Man i 1	Etude expérimentale	-	Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase	(23) (24)
30 kDa	Man i 2	Etude expérimentale	-	Non connue	(23)
14 kDa	Man i 3	Etude expérimentale	Bouleau Bet v 2	Profiline	(25)
46 kDa	-	Etude expérimentale	-	Probable chitinase	(26)
40, 43 et 67 kDa	-	Etude expérimentale	Armoise, bouleau, céleri et carotte	Non connue	(21)
14 kDa	-	Etude expérimentale	Bouleau Bet v 1	PR-10	(21)
60 kDa	-	Etude expérimentale	Armoise, bouleau, pomme et cacahuète	Non connue	(22)
25-50 kDa	-	Cas clinique 1 patient	Absence de réactivité croisée avec le latex	Non connue	(5)
24 et 28 kDa	-	Cas clinique 1 patient	-	Non connue	(6)
27 kDa	-	Cas clinique 2 patients	Pistache	Non connue	(7)
13 kDa	-	Cas clinique 1 patient	-	Non connue	(8)

Abréviations: kDa: Kilo Dalton.

Tableau 2 : Allergènes du litchi connus.

Poids moléculaire	Nomenclature internationale	Type d'étude	Réactivité croisée évoquée et remarques	Fonction	Référence
35 kDa	Lit c IFR	Etude expérimentale	Bouleau et poire. Pas de réactivité croisée avec la l'armoise	Isoflavine reductase	(27)
28 kDa	Lit c TPI	Etude expérimentale	Pertinence clinique non connue	Triose-phosphate isomerase	(28)
16 kDa	Lit c 1	Cas clinique 1 patient	Pollen de bouleau Céleri	Profiline	(13)
70 kDa	-	Cas clinique 2 patients	Pollen d'armoise et graine de tournesol	Non connue	(16)

Abréviations: IFR: Isoflavone reductase, kDa: Kilo Dalton, TPI: triose-phosphate isomerase

RATIONNEL DE L'ETUDE

Les données actuelles sur les allergies alimentaires à la mangue et au litchi suggèrent l'existence d'un syndrome pollen-aliment. Devant la rareté des allergies à ces fruits exotiques, aucune étude de cohorte n'est disponible dans la littérature anglophone. Les connaissances actuelles sur les AA à la mangue et au litchi sont donc limitées. Très peu de données sont disponibles sur le type de réaction allergique lors de la consommation de ces fruits, sur le terrain prédisposant, sur l'identification des aliments à risque de réactivité croisée et sur la place des dosages biologiques pour le diagnostic de ces allergies. De plus, l'identification du ou des allergène(s) responsable(s) de ces allergies n'est pas formelle. Une étude de cohorte est donc nécessaire afin de répondre à ces différentes problématiques dans un contexte de consommation croissante de ces fruits exotiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Objectifs

Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence que les AA à la mangue peuvent s'intégrer dans un syndrome « pollen-aliment » plus vaste que le syndrome « armoise-céleri-épice » précédemment décrit, avec notamment l'implication du litchi.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont multiples :

- Déterminer le terrain associé aux AA à la mangue et/ou au litchi.
- Évaluer la sévérité des réactions allergiques à ces fruits exotiques.
- Identifier les autres aliments impliqués dans ce syndrome « pollen-aliment ».
- Évaluer la place du dosage des IgE spécifiques dans le cadre du diagnostic des AA à la mangue et au litchi.
- Évaluer l'apport d'une analyse multiplexe par micropuce ISAC® pour l'exploration de ce syndrome « pollen-aliment ».
- Identifier en Western Blot IgE le poids moléculaire des protéines impliquées dans les AA à la mangue et au litchi.
- Identifier au MALDI TOF, le spectre des allergènes impliqués.

Type d'étude menée

Nous avons réalisé une analyse rétrospective, des données de 10 patients qui se sont présentés en consultation d'allergologie pour l'exploration d'une AA à la mangue et/ou au litchi, sur la période de janvier 2016 à juillet 2019, dans le service de la clinique des bronches, des allergies et du sommeil de l'Hôpital Nord, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM), France.

Critères d'inclusion

Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient une AA confirmée à la mangue et/ou au litchi et si des tests cutanés à plusieurs aliments de la famille des apiacées, sapindacées, anacardiées et astéracées, avaient été réalisés pendant leur consultation.

Données cliniques

Les données suivantes ont été collectées à partir des dossiers informatiques des patients puis analysées : données démographiques (âge et sexe), données cliniques (antécédents, comorbidités, allergies connues, symptômes et délais de survenue de la réaction allergique, traitement utilisé et résultats des tests cutanés) et données biologiques (IgE spécifiques, micropuce ISAC[®], IgE totales, tryptase basale).

Ces 10 patients avaient bénéficié lors de leur consultation de tests cutanés en prick pour les aliments suspectés lors de l'interrogatoire et pour d'autres aliments malgré l'absence d'histoire d'AA. Le choix des autres aliments testés était principalement justifié par les données de la littérature. Tous ont bénéficiés de prick-tests pour la mangue et le céleri rave dans le cadre d'un éventuel syndrome « armoise-céleri-épice ». Dans cette hypothèse, des prick-tests pour d'autres ombellifères ont été pratiqués : le fenouil et la graine de fenouil ainsi que le persil, la coriandre et la graine de coriandre. Les prick-tests pour la pistache et à la graine de tournesol étaient justifiés devant des co-sensibilisations ou AA décrites dans la littérature. Enfin, les prick-tests pour le litchi étaient réalisés devant une association fréquemment observée chez nos patients allergiques à la mangue.

La plupart des patients avaient bénéficié de prick-tests pour les pneumallergènes les plus courants, ceci, dans une démarche diagnostique classique d'AA, afin de mieux comprendre et expliquer les co-sensibilisations mises en évidence et identifier un éventuel syndrome « pollen-fruit ».

Les patients de cette étude avaient un diagnostic d'AA à la mangue et/ou au litchi retenu sur l'anamnèse et sur la confirmation d'une sensibilisation IgE médiée par les prick-tests et/ou par le dosage des IgE spécifiques. Aucun patient de l'étude n'avait bénéficié de test de provocation.

Cette étude a obtenu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 27 juillet 2019 et a été enregistrée sous le numéro 2019-233 sur le Portail d'Accès des Données de Santé (PADS) de l'AP-HM.

Tests cutanés

Les prick-tests pour les pneumallergènes les plus courants étaient réalisés en utilisant des extraits commerciaux (Soluprick®, ALK). Les TC avec les aliments natifs étaient réalisés à partir de fruits ou légumes frais, sauf pour le litchi, avec l'utilisation de fruit en conserve pour la plupart des patients. Les aliments étaient broyés à l'aide d'un mortier et dilués en poids/volume par du sérum physiologique. Les prick étaient réalisés à travers l'aliment, selon la méthode « prick-in-prick » à l'aide de micro-lancette (Stallerpoint®, Starllergène). La lecture des tests cutanés était faite 20 min après le prick. Le test était considéré comme positif si la papule obtenue mesurait au moins 50% du diamètre de la papule du témoin positif.

Un prick-test avec un témoin négatif (Soluprick®, ALK) et un témoin positif (Soluprick®, ALK, Dichlorhydrate d'histamine 10 mg/mL) était pratiqué chez tous les patients afin d'éliminer un dermographisme ou une aréactivité cutanée.

Diagnostic in vitro

Lors de la consultation, des prélèvements sanguins étaient pratiqués pour le dosage des IgE spécifiques (alimentaires, pneumallergènes et certains recombinants), dans une démarche diagnostique classique d'AA. Le dosage des IgE et des IgG spécifiques a été réalisé par méthode FEIA (fluoroenzymoimmunoassay) sur un automate ImmunoCAP 250 (ThermoFisher Scientific, Phadia, Uppsala, Suède) au sein

de l'unité d'immunologie et allergologie de l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection de Marseille.

Les excès de sérum restant, qui étaient congelés à -80°C dans notre sérothèque, ont été utilisés afin d'affiner les explorations allergologiques.

Pour chaque patient, la recherche d'une sensibilisation aux 3 familles panallergéniques végétales a été réalisée. La sensibilisation à la famille des LTP a été recherchée par le dosage d'Art v 3 de l'armoise et de Pru p 3 de la pêche, la famille des PR-10 par le dosage d'Api g 1 du céleri et de Pru p 1 de la pêche et la famille des profilines par le dosage de Pru p 4 de la pêche.

Le recherche d'IgE spécifiques contre les CCD (*Cross reactive Carbohydrate Determinants*) de type MUXF3 était faite afin d'éliminer une fixation non spécifique des IgE sur des portions glycosylées de certains extraits. Enfin, le dosage des IgE totales et de la tryptase basale a été réalisé afin d'évaluer le profil de ces patients.

Une exploration biologique multiplexe par micropuce ISAC® (112, Thermo Fisher Scientific, ImmunoDiagnostics) était réalisée afin d'approfondir l'exploration du profil de sensibilisation de ces patients. Cette micropuce permet l'analyse de 112 allergènes et recombinants différents, principalement des trophallergènes et pneumallergènes. Cette micropuce ISAC® permettait notamment d'affiner l'exploration du profil de sensibilisation aux 3 familles panallergéniques végétales. La recherche d'une sensibilisation aux PR-10 était élargie au dosage de 10 recombinants de cette famille (notamment Api g 1 du céleri, Pru p 1 de la pêche, Mal d 1 de la pomme et Act d 8 du kiwi), les LTP par le dosage de 7 recombinants de cette famille (notamment Pru p 3 de la pêche, et Art v 3 de l'armoise) et les profilines, par le dosage de 4 recombinants (notamment Bet v 2 du pollen de bouleau).

Conformément à la Déclaration d'Helsinki et la loi française sur la recherche avec des êtres humains, l'approbation du comité d'éthique et le consentement du patient ne sont pas nécessaires pour ce type d'étude non-interventionnelle, à condition que les patients ont reçu l'information et ont conservé le droit d'opposition à l'utilisation de l'excès sérum (1-2).

1. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012. *Journal Officiel de la République Française* 2012.
2. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016. *Journal Officiel de la République Française* 2016.

Méthodes expérimentales : raisonnement scientifique adopté

Une première approche expérimentale a été réalisée dans ce travail.

La démarche scientifique adoptée avait pour but d'identifier en Western Blot IgE (WB IgE) le poids moléculaire des allergènes auxquels les patients étaient sensibilisés. Neuf des dix aliments testés en prick-test lors de la consultation d'allergologie ont été explorés (la coriandre n'a pas été étudiée en WB devant le faible taux de sensibilisation chez ces patients).

Pour cela, une extraction protéique des aliments d'intérêt a été réalisée. La migration sur gel de ces extraits permettait la séparation des protéines selon leur poids moléculaire et le WB IgE a permis de révéler la ou les bande(s) protéique(s) auxquels nos patients étaient sensibilisés. Une fois ces bandes identifiées, la détermination du spectre de la ou des protéine(s) a été faite par MALDI TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight*) et comparée aux banques de données internationales.

Extraction protéique

L'extraction protéique de 9 aliments (mangue, litchi en conserve, céleri rave, fenouil, persil, pistache, graine de tournesol, graine de coriandre et graine de fenouil) a été réalisée. Au total, 3 méthodes d'extractions protéiques différentes ont été utilisées selon les aliments.

La mesure des concentrations protéiques était faite par la méthode de Bradford comme précédemment décrite(29). Cette méthode de mesure colorimétrique utilise le

bleu de Coomassie dont l'absorbance est proportionnelle à la quantité de protéines déposé dans l'échantillon.

Extraction protéique par sonication

Cette méthode d'extraction protéique repose sur l'utilisation d'un tampon de solubilisation (TS, composé de 2,3 mol/L d'urée, 0,83 mol/L de thio-urée et 0,22 mol/L de CHAPS) et d'une force physique vibratoire (sonicateur) qui permettent de déstabiliser les membranes cellulaires et de libérer leur contenu chargé en protéine.

Brièvement, la chair d'environ 4 à 5 g d'aliment était lavée pendant 5 minutes à l'aide d'eau distillée, puis broyée avant d'être mélangée à ce tampon de solubilisation sous agitation continue pendant 20 min. Une sonication pendant 5 min a été réalisée, suivie d'une centrifugation à 14 000 g pendant 20 min à +4°C. Le surnageant chargé en protéines était délicatement récupéré puis congelé à -20°C avant l'utilisation.

Extraction protéique à l'alcool froid

Une extraction protéique basse température a été réalisée pour la mangue, le litchi, le céleri rave, le fenouil et le persil comme précédemment décrite(30).

Brièvement, entre 75g à 150g d'aliments étaient mixés puis mélangés dans de l'acétone à -40°C à l'aide de carboglace et laissé toute la nuit à -20°C. Les précipités obtenus étaient lavés 2 fois avec une solution d'acétone à -20°C et une fois avec un mélange volume à volume d'acétone et de diéthyléther à -20°C. Le liquide obtenu était filtré, congelé à -80°C avant d'être lyophilisé pendant 48 heures. La poudre d'acétone obtenue après lyophilisation était mise en suspension dans du PBS (Tampon phosphate salin, *Phosphate Buffer Saline*, contenant 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 10 mM Na₂HPO₄ et 1,76 mM KH₂PO₄). Cette suspension était congelée à l'aide de carboglace, de nouveau lyophilisée afin d'augmenter la concentration protéique, puis mise en suspension dans du PBS et centrifugée (+4°C, 10 500 * g). Le surnageant chargé en protéines était filtré puis congelé à -20°C avant l'utilisation.

Extraction protéique à l'azote liquide

Une extraction protéique utilisant de l'azote liquide a été utilisée pour le litchi, le céleri rave, le fenouil et le persil, comme précédemment décrit (31) avec quelques modifications apportées.

Brièvement, la chair d'aliment était découpée puis plongée dans l'azote liquide avant d'être mixée et mise en suspension dans du PBS sous agitation continue à +4°C pendant toute la nuit. Une centrifugation à 8 000 g pendant 30 min était réalisée. Le surnageant était délicatement récupéré puis filtré (filtre de cellulose, pores d'un diamètre de 0,45 μm). A la place d'être dialysé, une lyophilisation a été réalisée pendant toute la nuit permettant d'obtenir une poudre de protéine qui était remise en suspension dans un volume d'1 mL de TS. Les extraits étaient ensuite congelés à -20°C avant l'utilisation.

Séparation des protéines par SDS-PAGE

Les extraits protéiques étaient séparés par SDS-PAGE (Électrophorèse sur Gel de Polyacrylamide contenant du DodécylSulfate de Sodium) comme précédemment décrit(32). Des gels de polyacrylamide de résolution de 12 % étaient utilisés afin d'obtenir une séparation satisfaisante des protéines de poids moléculaire supérieure à 50 kDa. Les gels mesuraient 1,5 mm d'épaisseur et étaient composés de 10 puits permettant un dépôt maximal de 30 μL par puit.

Avant chaque migration sur gel, les extraits protéiques étaient préparés avec un mélange de Laemmli (contenant du dodécylsulfate de sodium, du β -mercaptoéthanol et du bleu de Bromophénol) et du DTT (Dithiothréitol) afin de charger les protéines et de réduire les ponts disulfures.

Après chaque extraction protéique, une migration sur gel suivie d'une coloration au bleu de Coomassie était réalisée pour s'assurer de l'obtention de bandes protéiques satisfaisantes et exploitables en WB IgE.

Transfert sur nitrocellulose

Après migration sur gel, les protéines étaient transférées sur une membrane de nitrocellulose à l'aide d'une cuve de transfert de type Trans-Blot® CELL BIO-RAD. Une coloration de la membrane de nitrocellulose au Rouge Ponceau permettait de s'assurer du bon transfert des protéines.

Western Blot IgE

Les membranes de nitrocellulose étaient saturées par du PBS contenant 5% de lait non gras et 0,3% de polysorbate 20 (1 heure sous agitation continue, à température ambiante). Les membranes étaient ensuite lavées 3 fois avec du PBS contenant 0,3% de polysorbate 20. Le sérum des patients était dilué au 1/10^{ème} dans la même solution de saturation puis mis au contact des membranes de nitrocellulose (toute la nuit, sous agitation continue à +4°C). Les membranes étaient de nouveau lavées 3 fois, puis mise au contact de l'anticorps secondaire (anticorps murin dirigé contre le fragment constant des IgE humaine couplé à la peroxydase de Raifort, *clone B3102E8, CELL LAB*) dilué au 1/500^{ème} dans la même solution de saturation (1 heure sous agitation continue à température ambiante). La détection de la fluorescence se faisait par le système d'imagerie Fusion Advance FX 7 couplé à l'utilisation d'ECL (*enhanced chemiluminescent, Promega, lot 0000341072*).

Identification protéique au MALDI TOF

Les bandes d'intérêt étaient sélectionnées à partir des résultats des WB IgE et découpées à l'aide d'un scalpel à partir d'une nouvelle migration sur gel.

Un protocole de digestion enzymatique a été appliqué aux bandes protéiques sélectionnée en utilisant de la trypsine qui permet la fragmentation de ces protéines. Cette étape de digestion était précédée d'une phase de réduction en utilisant du DTT (Dithiothreitol, solution à 45 mM dans un tampon de NH₄HCO₃ 50mM) et d'une phase d'alkylation grâce à l'utilisation d'IAA (Iodoacétamide, solution à 100 mM dans un tampon de NH₄HCO₃ 50mM) comme précédemment décrit(33).

Un microlitre du surnageant des différents échantillons protéiques digérés était déposé sur une plaque en acier poli MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Wissembourg, France) puis recouvertes de 1 μ L de matrice HCCA à base d'acide α -cyano-4-hydroxycinnamique saturé (Sigma, Lyon, France), 50% d'acétonitrile, 2,5% d'acide trifluoroacétique (Aldrich, Dorset, Angleterre).

Le spectromètre de masse Microflex LT MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Allemagne) et le logiciel FlexControl (Bruker Daltonics, Allemagne) ont été utilisés pour obtenir les spectres de chaque échantillon. Les spectres générés ont d'abord été visualisés avec le logiciel FlexAnalysis (Bruker Daltonics, Allemagne), puis traités dans le logiciel ClinProTools (Bruker Daltonics, Allemagne) avant d'être comparés aux banques de données internationales.

RESULTATS

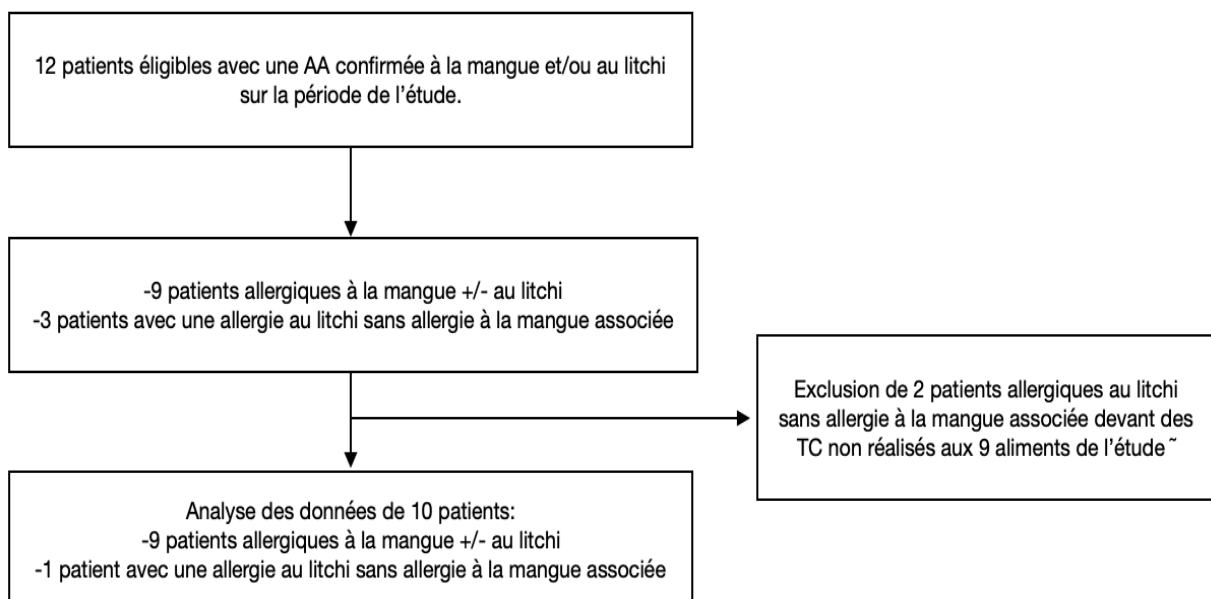
Les patients

Neuf patients étaient inclus pour une AA à la mangue et un patient pour une AA au litchi sans allergie à la mangue associée (figure 1 et tableau 3).

La majorité des patients étaient des femmes (9/10). L'âge médian de survenue de la première AA, toutes confondues, était de 33 ans (extrêmes : 12 ans – 64 ans). La comorbidité la plus fréquente était la rhino-conjonctivite allergique (RCA) qui touchait 8 patients (tableau 4). Deux patients affirmaient que leur RCA s'était installée dans les 6 mois précédant leur première AA à la mangue ou au litchi. Aucun patient ne rapportait d'antécédent d'AA avant leur 1^{ère} réaction allergique à la mangue, au litchi ou au céleri.

Six patients présentaient une AA à au moins 2 aliments. Cinq patients allergiques à la mangue avaient aussi une AA au litchi et/ou au céleri associée (patient 1 à 5) et 3 de ces patients avaient présenté une réaction à un 3^{ème} aliment parmi la graine de tournesol (patient 1), la pistache (patient 4) ou le fenouil (patient 5). La patiente 6 incluse pour une allergie au litchi avait aussi une AA au céleri associée. Les 4 autres patients inclus avaient une AA isolée à la mangue, mais 2 de ces patients ne consommaient pas de litchi ni de céleri (tableau 3).

Figure 1: Sélection des patients de l'étude.



Abréviations: AA: Allergie Alimentaire, TC: Test cutané

~ Ces 2 patients allergiques au litchi présentaient aussi des réactions allergiques à la consommation de céleri

Tableau 3 : Données cliniques et démographiques des patients de l'étude.

Patient	Âge et sexe	Antécédent et/ ou comorbidité	Allergie alimentaire confirmée	Âge de la 1ère réaction allergique	Grade maximal de la réaction allergique	Délai de survenu	Traitement utilisé	Remarques
1	37 ans Femme	RC, asthme dans l'enfance	Mangue Litchi Graine de tournesol	35 ans	Grade II	1h30	Anti-histaminique et corticoïdes	-
2	18 ans Femme	RC	Mangue Litchi Céleri rave	12 ans	Grade II	30 min	Anti-histaminique et +/- corticoïdes	Ne consomme pas de graine de tournesol ni fenouil
3	23 ans Femme	Asthme, DA, RC	Mangue Litchi Céleri rave	21 ans	Grade II	20 min	Anti-histaminique et corticoïdes	-
4	41 ans Homme	RC	Mangue Litchi Céleri Pistache ‡	36 ans	Grade III	20 min	Anti-histaminique, corticoïdes, adrénaline	Ne consomme pas de graine de tournesol.
5	70 ans Femme	RC, diabète, dyslipidémie	Mangue Céleri rave Fenouil	64 ans	Grade III	< 60 min	NC	Ne consomme pas de graine de tournesol
6	34 ans Femme	Asthme	Litchi Céleri rave	26 ans	Grade III	< 60 min	Anti-histaminique et corticoïdes	-
7	25 ans Femme	RC	Mangue	18 ans	Grade II	10 min	Anti-histaminique et corticoïdes	-
8	40 ans Femme	RC, eczéma	Mangue	34 ans	Grade II	10 min	Anti-histaminique	Ne consomme pas de céleri ni de litchi
9	33 ans Femme	RC	Mangue	32 ans	Grade I	< 60 min	-	Ne consomme pas de céleri ni de litchi
10	37 ans Femme	HSI aux AINS	Mangue	35 ans	Grade I	15 min	-	-

Abréviations: DA: Dermatite atopique, HSI: Hypersensibilité immédiate, NC: Non connu, RC: Rhino-conjonctivite.

Significations: Délai de survenu: temps écoulé entre la consommation de l'aliment auquel le patient est allergique et la survenue des symptômes cliniques, **Grade maximal de la réaction allergique:** réaction clinique la plus sévère côté selon la classification de Ring et Messmer (tout aliment confondu pour les patients allergiques à plusieurs aliments).

‡ Consommation d'alcool associée lors de la réaction allergique à la pistache

Tableau 4 : Terrain et symptômes des patients allergiques à la mangue et/ou au litchi.

	N=10
Données démographiques	
Moyenne d'âge à la consultation d'allergologie	35,8
Moyenne d'âge de survenue de la 1ère AA	31,3
Sexe féminin	9
Comorbidités	
Rhinite	8
Asthme	3
Eczema/DA	2
Allergie alimentaire préexistante	0
Symptômes à la consommation de mangue ou de litchi	
Prurit	9
Angioedeme	7
Urticaire/Erythème	3
Toux, dyspnée	3
Symptômes digestifs	3
Rhinite, eternuement	1
Perte de connaissance	1

Abréviations: AA: Allergie alimentaire; DA: Dermatite atopique, N: Nombre de patients

Signification: Symptômes digestifs: symptômes clinique à type de douleur abdominale, de diarrhée, de nausée et/ou de vomissement.

Caractéristiques des réactions allergiques à la mangue et au litchi

Les réactions d'AA à la mangue et au litchi étaient dominées par des grades II selon la classification de Ring et Messmer (annexe 1 et 2).

Les symptômes les plus fréquents étaient le prurit et l'angioedème du visage qui touchaient 9 et 7 patients respectivement. Des symptômes respiratoires, digestifs ou cutanés étaient aussi présents dans 30% des cas (tableau 4).

Une association d'antihistaminique et de corticoïde a été nécessaire pour 6 patients, dont un, a nécessité en plus une injection d'adrénaline (tableau 3).

Sur les 6 patients allergiques à au moins 2 aliments, leur première AA pouvait débiter par la mangue, le litchi ou le céleri. En effet, 4 patients avaient présenté une première AA au litchi avant de développer une allergie à la mangue et/ou au céleri. Les 2 autres patients avaient présenté leur première réaction allergique à la mangue ou au céleri.

Chez ces patients, le délai avant de développer une allergie à un second aliment variait entre 1 mois et 3 ans (annexe 3). La médiane de survenue de l'ensemble des AA était estimée à 25 mois (extrêmes 7-55 mois).

Profil de sensibilisation : tests cutanés

Un profil sensibilisation commun était retrouvé chez la plupart des patients. Dans 9 cas sur 10, les patients avaient des TC positifs à l'armoise, à la mangue, au litchi et/ou au céleri alors que le diagnostic d'AA au litchi et au céleri n'était retenu que chez 5 patients (tableau 5).

Pour la graine de tournesol, la pistache et le fenouil, 6 à 8 patients avaient des TC positifs, pour une AA confirmée à une seule reprise pour ces 3 aliments.

Les patients étaient plus souvent sensibilisés aux graines d'apiacées qu'à leur aliment respectif. Les TC au fenouil étaient positifs chez 6 patients contre 9 pour la graine de fenouil. Cette différence était plus marquée pour la coriandre, avec des TC positifs chez 1 patient, contre 8 pour la graine de coriandre.

En comparaison à la coriandre, les patients étaient plus souvent sensibilisés au persil avec des TC positifs chez 8 patients. Cependant, aucun patient de l'étude n'avait présenté d'AA à la coriandre, au persil et à ces graines d'ombellifères.

Tableau 5 : Résultats des prick tests en aliment natif

Patient ‡ N=10	Armoise	Mangue	Litchi	Céleri rave	Fenouil	Graine de fenouil	Persil	Coriandre	Graine de coriandre	Pistache	Graine de tournesol
1	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif	Négatif	Négatif	Positif
2	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif	Positif	Positif	Négatif
3	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif	Positif	Positif	Négatif	Positif	Positif	Positif
4	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif	Positif	Positif	Positif
5	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif	Positif	Positif	Positif
6	Positif	+/-	Positif	Positif	Négatif	Positif	Positif	Négatif	Positif	Négatif	Positif
7	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif	Positif	Positif	Positif
8	Positif	Positif	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif	Négatif	Positif	Positif
9	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif	Positif	Négatif	Positif	Positif	Négatif	Positif
10	Négatif	Positif	Positif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Positif	Positif	Négatif
Total positif	9	9	9	9	6	9	8	1	8	7	8
Pertinence clinique α	-	100 %	55 %	55 %	16 %	0 %	0 %	0 %	0 %	14 %	12 %

‡ Aucun patient de l'étude n'avait de dermatophisme.

α La pertinence clinique a été calculée par rapport à la positivité des tests cutanés en utilisant la formule suivante: nombre de patient allergiques / nombre de patients sensibilisés, multiplié par 100.

Abréviations: N: Nombre de patients

Significations: Positif: test cutané en prick positif selon la définition retenu (diamètre de la papule mesurant au moins 50% du diamètre du témoin positif chez un patient avec un témoin négatif aréactif),

Négatif: test cutané en prick négatif selon la définition retenu (diamètre de la papule mesurant moins de 50% du diamètre du témoin positif) +/- : Résultat douteux mais considéré comme négatif.

Sensibilisation biologique : dosage des IgE unitaires

La sensibilisation au pollen d'armoise était confirmée pour les 9 patients positifs en prick-test. Huit de ces patients étaient sensibilisés à la défensine de l'armoise, Art v 1 (tableau 6 et 6 b). Deux patients étaient aussi sensibilisés au pollen de bouleau.

Une patiente était sensibilisée aux LTP alimentaires testées et aux CCD (patiente 9). Cette patiente présentait un profil biologique particulier avec une positivité de l'ensemble des extraits alimentaires et pollinique testés, très probablement en lien avec cette sensibilisation aux LTP et à une participation des CCD. Une autre patiente était sensibilisée à la LTP de l'armoise, Art v 3 avec un taux à 0,12 kUA/L. Aucun autre patient de l'étude n'était sensibilisé aux CCD ni aux familles panallergéniques des PR-10, des LTP et des profilines testées.

Pour le dosage des IgE(s) (IgE spécifiques) alimentaires, seulement 2 patients étaient positifs pour la mangue (taux à 0,14 et 2,62 kUA/L) alors que l'AA était confirmée chez 9 patients. Quatre et cinq patients avaient des IgE(s) positives pour le céleri et le litchi respectivement, pour une AA confirmée chez 5 patients. Cependant, la spécificité de ces dosages était estimée à 60% et ne permettait pas de faire la distinction entre un patient allergique ou sensibilisé (annexe 4).

La sensibilité de ces extraits variait de 22 % pour la mangue à 60% pour le litchi et la spécificité de 60% pour le litchi et le céleri à 100% pour la mangue (cf annexe 4).

Les patients avec des IgE(s) positives contre les extraits alimentaires testés présentaient de faibles taux de sensibilisation. Au total, 28,9% des patients avaient des IgE(s) positives pour au moins 1 aliment. Cependant, plus de la moitié d'entre eux avaient des taux entre 0,10 et 0,30 kUA/L. Des taux supérieurs à 0,70 kUA/L étaient uniquement présent pour la patiente 9 (sensibilisée aux LTP) et représentait 1/3 de la positivité de ces IgE(s) (annexe 4).

Tableau 6 : Résultats des dosages unitaires mesuré par l'ImmunoCap 250 (Thermo Fisher Scientific, ImmunoDiagnostics).

Patient N=10	Armoise kUA/L	Bouleau kUA/L	Mangue kUA/L	Litchi kUA/L	Céleri kUA/L	Fenouil kUA/L	Graine fenouil kUA/L	Coriandre kUA/L	Persil kUA/L	Pistache kUA/L	Graine de tournesol kUA/L
1	1,35	<0,10	<0,10	<0,10	0,16	0,10	0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
2	3,81	<0,10	<0,10	0,23	0,15	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
3	0,78	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
4	1,04	<0,10	<0,10	0,10	<0,10	0,12	0,11	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
5	28,2	0,10	<0,10	0,28	0,59	0,22	0,31	0,17	0,13	<0,10	<0,10
6	3,59	<0,10	<0,10	0,17	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
7	7,73	<0,10	0,14	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
8	0,94	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	0,14	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
9	2,53	2,70	2,62	2,53	4,87	6,14	2,07	1,12	1,71	1,44	1,23
10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
Total positif	9	2	2	5	4	4	5	2	2	1	1
Total sensibilisé en TC	9	-	9	9	9	6	9	1	8	7	8

Tableau 6 bis: Résultats des dosages des recombinants, IgE totales et de la tryptase basale mesuré par l'ImmunoCap 250 (Thermo Fisher Scientific, ImmunoDiagnostics).

Patient N=10	Art v1 \$ kUA/L	Art v3 ¥ kUA/L	Pru p 1 kUA/L	Api g 1 ¤ kUA/L	Pru p 3 kUA/L	Pru p 4 ¶ kUA/L	CCD kUA/L	IgE totales kU/L	Tryptase basale (µg/L)
1	1,43	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	67,4	1,85
2	5,23	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	46,5	1,12
3	0,69	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	40,9	2,96
4	1,11	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	70,4	6,81
5	24,9	0,12	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	212,0	1,94
6	3,81	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	68,6	2,12
7	7,72	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	99,2	2,77
8	1,07	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	30,7	2,98
9	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	5,93	<0,10	0,56	329,0	9,41
10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	50,1	2,12
Total positif	8	1	0	0	1	0	1	-	-

\$ Art v 1: Allergène majeur de l'armoise de la famille des défenses like, ¥ Art v 3: Allergène de l'armoise de la famille panallergénique des LTP, ¤ Api g 1: Allergène du céleri de la famille panallergénique des PR-10, ¶ Pru p 4: Allergène de la pêche de la famille panallergénique des profilines.

Abréviations: CCD: Cross reactive carbohydrate determinants, IgE T: Immunoglobuline E totales, N: Nombre de patient, NR: Non réalisé, TC: Test cutané.

Significations: IgE spécifique <0,10 kUA/L: résultat considéré comme négatif, IgE spécifique supérieur ou égal à 0,10 kUA/L: résultat considéré comme positif.

Analyse multiplexe par micropuce ISAC®

L'analyse multiplexe a confirmé les résultats des dosages d'IgE unitaires, à savoir, une sensibilisation chez 8 patients à l'allergène majeur de l'armoise, Art v 1.

Cette analyse a permis de mettre en évidence des sensibilisations à d'autres pollens. Six patients étaient sensibilisés à l'allergène majeur des pollens de graminées Phl p 1, quatre patients à l'allergène majeur des pollens de Cupressacées Cup a 1 et trois patients à l'allergène majeur du pollen d'olivier Ole e 1.

Seulement 1 patiente était sensibilisée à l'allergène majeur de l'ambroisie, Amb a 1 (patiente 7). Ces résultats contrastaient avec la fréquente sensibilisation à l'allergène majeur de l'armoise, sachant que ces 2 plantes font partie de la même famille des astéracées.

La sensibilisation à la famille des LTP a été confirmée pour la patiente 9 avec une positivité des recombinants de la pêche, noix, noisette et du platane, sans pertinence clinique. Cette patiente était aussi sensibilisée à la *thaumatin-like protein* du kiwi, là encore, sans pertinence.

Cette analyse multiplexe n'a pas permis d'identifier d'autres sensibilisations communes chez ces patients.

Tableau 7 : Résultats des analyses multiplexes par micropuce ISAC® (112, Thermo Fisher Scientific, ImmunoDiagnostics) P.

Patient N=10	Art v 1 §	Art v 3 ¥	Cyn d 1	Phl p 1	Pru p 1	Pru p 3	Bet v 1	Bet v 2	Api g 1 ▣	Cup a 1	Cry j 1	Ole e 1	CCD MUXF3	Autres positifs
1	2,5	-	-	1,6	-	-	-	-	-	26	8,8	12	-	Par j 2 (LTP)
2	8,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	0,6	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	2,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	41	-	2,4	9,9	-	-	-	-	-	41	14	9,7	-	-
6	3,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	11	-	0,8	4,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Amb a 1
8	2,3	-	0,7	4,3	-	-	-	-	-	9,6	2,1	-	-	-
9	-	-	12	53	-	1,5	-	-	-	23	14	4	-	Famille LTP
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total positif	8	0	4	6	0	0	0	0	0	4	4	3	0	-

P: Résultats exprimés en Unité Standardisé ISAC (ISU-E). **Interprétation: Taux < 0,3 ISU-E =** sensibilisation non détectable représentée par « - », **Taux entre 0,3 et 0,9 ISU-E =** sensibilisation de niveau faible, **Taux entre 1 et 14,9 ISU-E =** sensibilisation de niveau modéré/élevé, **Taux > 15 ISU-E =** sensibilisation de niveau très élevé.

Abréviations: CCD: Cross reactive carbohydrate determinants, **IgE T:** Immunoglobuline E totales, **N:** Nombre de patient.

§ **Art v 1:** Allergène majeur de l'armoise de la famille des defensine like, ¥ **Art v 3:** Allergène de l'armoise de la famille panallergénique des LTP,

▣ **Api g 1:** Allergène du céleri de la famille panallergénique des PR-10,

Dosage des IgG spécifiques

La plupart des patients de cette étude présentaient des dosages d'IgE(s) négatifs ou très faiblement positifs pour les aliments testés. Un dosage des IgG spécifiques pour la mangue, le litchi et le céleri a été réalisé afin d'éliminer une compétition de ces 2 types d'immunoglobulines sur la fixation des épitopes antigéniques de ces extraits. Afin d'interpréter ces résultats d'IgG spécifiques, les mêmes dosages ont été réalisés chez 4 témoins négatifs qui toléraient la mangue, le litchi et le céleri (tableau 8).

Les patients de cette étude présentaient des taux moyens d'IgG contre la mangue à 3,20 mgA/L et les témoins négatifs à 4,37 mgA/L pour un seuil de détection à partir de 2 mgA/L. Les taux moyens d'IgG contre le litchi et le céleri étaient à 2,77 et 3,23 mgA/L respectivement. Les patients de cette étude présentaient des taux d'IgG spécifiques assez similaires aux témoins négatifs.

Table 8 : Dosage des IgG spécifiques en mgA/L contre la mangue, litchi et céleri.			
Patient N=10	Mangue mgA/L	Litchi mgA/L	Céleri mgA/L
1	2,80	< 2	< 2
2	2,16	< 2	< 2
3	4,67	< 2	< 2
4	2,95	2,98	3,60
5	3,53	< 2	< 2
6	3,58	< 2	< 2
7	< 2	< 2	< 2
8	3,72	2,35	2,40
9	2,52	2,49	2,92
10	2,89	3,26	4,01
Taux moyens des positifs	3,20	2,77	3,23
Témoin ‡			
1	< 2	< 2	< 2
2	2,58	2,55	2,83
3	< 2	2,25	2,58
4	6,14	6,58	6,68
Taux moyens des positifs	4,37	3,79	4,03

‡ L'ensemble des témoins tolèrent la mangue, le litchi et le céleri.

Résumé des résultats de l'exploration clinique et biologique

Ces patients allergiques à la mangue présentaient fréquemment des AA associées au céleri et au litchi. Bien que les AA à la pistache, à la graine de tournesol et au fenouil étaient plus rares dans ce contexte, une sensibilisation à ces aliments restait très fréquente et suggérait l'existence d'allergènes homologues. Les explorations biologiques ne mettaient pas en évidence de sensibilisation à une famille panallergénique végétale pour la plupart de ces patients.

Une première approche expérimentale a été initiée afin d'affiner l'exploration de ces patients.

Extractions protéiques des aliments sources

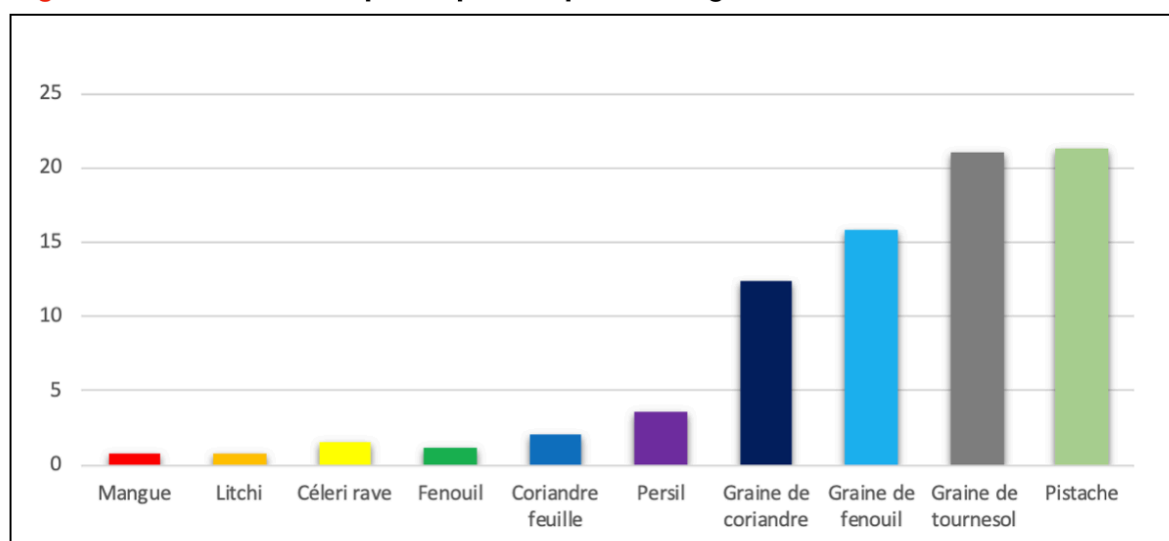
L'extraction protéique de certains fruits et légumes était particulièrement difficile en raison de leur faible concentration protéique, parfois inférieure à 1 % (figure 1). Trois méthodes d'extractions protéiques différentes ont été utilisées afin d'obtenir des extraits exploitables en Western Blot (WB).

Une extraction protéique par sonication a été pratiquée pour les 9 aliments. Cette méthode a permis d'obtenir des concentrations protéiques satisfaisantes pour la pistache, la graine de tournesol, la graine de fenouil et la graine de coriandre (annexe 5). Pour les autres aliments, les concentrations obtenues étaient trop faibles.

Dans ces conditions, une extraction protéique à l'alcool froid a été réalisée pour ces autres aliments. Les concentrations protéiques obtenues par cette méthode étaient raisonnables pour la mangue et le litchi (annexe 5). Cette méthode d'extraction présentait l'inconvénient d'être longue (6 jours) et a dû être réalisée à 2 reprises devant une mise au point nécessaire sur la quantité d'aliment source utilisé.

Une dernière extraction protéique à l'azote liquide a été utilisée pour le litchi, le céleri rave, le fenouil et le persil. Les concentrations protéiques obtenues étaient satisfaisantes pour les ombellifères mais pas pour le litchi.

Figure 1: Concentrations protéiques en pourcentage des aliments étudiés.



Migration sur gel des extraits protéiques

La migration sur gel des 9 extraits protéiques obtenus est exposée en figure 2.

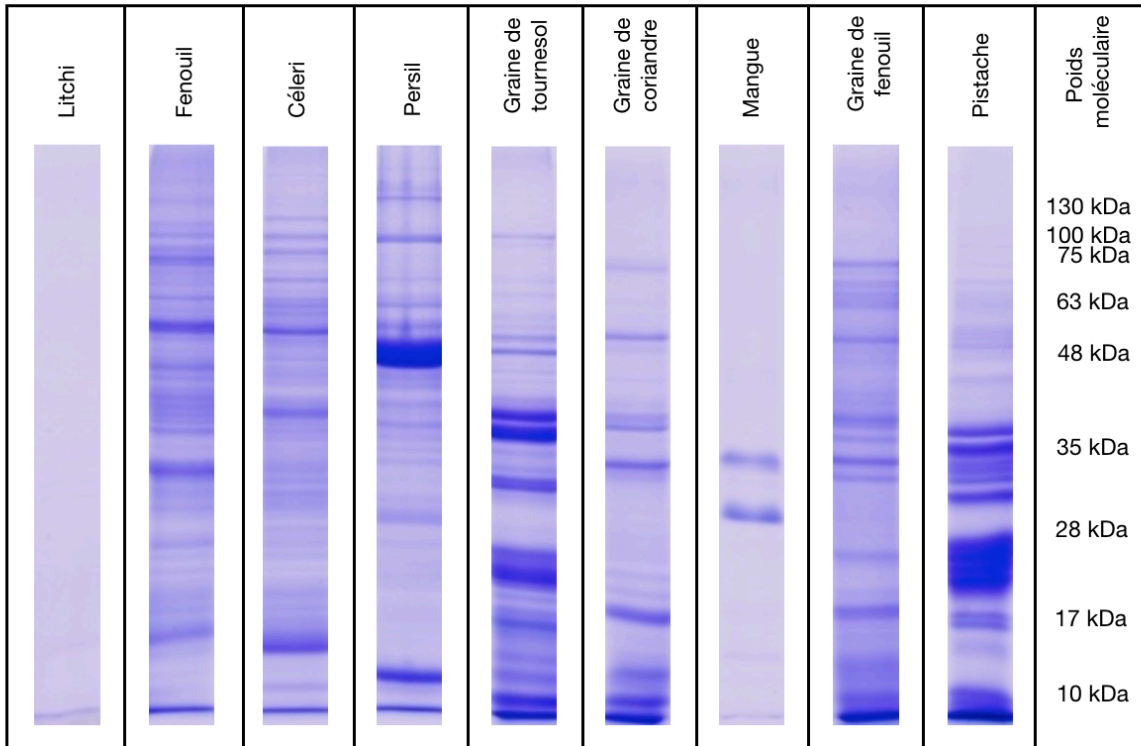
Cette migration a permis de confirmer que nos extraits étaient utilisables en WB grâce à l'obtention d'un panel de bandes protéiques. Cependant, pour la mangue et le litchi, très peu de bandes étaient visibles par la coloration en bleu de Coomassie. Les extractions protéiques de ces 2 fruits étaient les plus difficiles. En effet, la mangue et le litchi contiennent environ 0,8 % de protéine et présentent une nette prédominance de sucre. Ces propriétés complexifient l'extraction protéique de ces fruits.

Une coloration plus sensible par argentique a été réalisée afin de mieux visualiser le profil protéique de la mangue et du litchi (figure 3). Cette coloration a révélé plusieurs bandes protéiques non visibles en bleu de Coomassie. Le profil protéique de ces 2 fruits a été comparé aux allergènes déjà identifiés dans la littérature et a permis de confirmer une certaine comparabilité de nos extractions (figure 3).

Sur ces migrations sur gel, nous mettons en évidence que la mangue est composée de 2 protéines majoritaires d'environ 30 et 35 kDa. Pour le litchi, le profil protéique était très pauvre. Deux protéines de 29 et 30 kDa semblent majoritaires. De discrètes bandes protéiques de 16, 33, 34, 60, 63 et 70 kDa étaient aussi visualisables pour ce fruit.

Ces extraits protéiques ont été utilisés comme source réactogène pour les WB IgE.

Figure 2 : Migration sur gel des extraits protéiques obtenus et révélation des bandes protéiques au bleu de Coomassie.

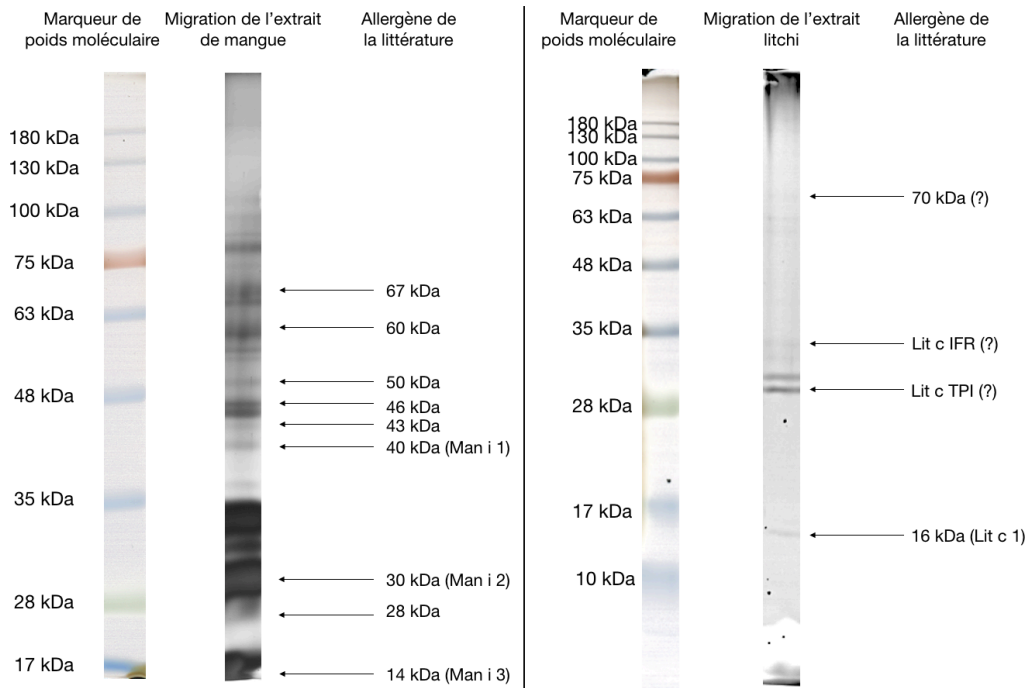


Extraction protéique à l'alcool froid: mangue et litchi.

Extraction protéique par sonication: pistache, graine de fenouil, graine de tournesol, graine de coriandre.

Extraction protéique à l'azote liquide: fenouil, céleri, persil

Figure 3 : Migration sur gel des extraits protéiques de mangue et de litchi en coloration argentique et comparaison des bandes obtenus avec les allergènes décrits dans la littérature.



Pour les extraits de mangue: migration prolongée afin de mieux séparer les protéines de haut poids moléculaire. Coloration argentique, gel résolution de 12%

Western Blot IgE

Les sérums de 2 témoins négatifs ont été utilisés pour ces WB IgE. Un témoin de 27 ans, sans AA, avec des dosages d'IgE(s) négatifs en ImmunoCAP pour les pollens et aliments de l'étude. Un second témoin de 2 ans, sans aucune sensibilisation détectable en ISAC®. Les résultats des WB IgE sont exposés de la figure 4A à 4I.

Sur ces WB IgE, les témoins négatifs présentaient des fixations sur plusieurs bandes protéiques. Pour cette 1^{ère} approche expérimentale, nous avons considéré ces bandes comme probablement peu spécifiques et sans pertinence clinique devant la fixation de ces témoins. Un travail de suppression des bandes communes entre témoins et patients a permis de sélectionner certaines bandes spécifiquement présentes chez les patients. Cependant, seuls quelques patients présentaient un profil distinct des témoins négatifs (principalement les patients 5, 6 et 9). Le profil clinique ou biologique de ces 3 patients ne permettait pas de les identifier comme un sous-groupe distinct des autres patients de l'étude.

Il résultait principalement chez ces patients des fixations sur des protéines de haut poids moléculaire. Pour les extraits de persil, de céleri, de fenouil et de graine de tournesol, une fixation sur des bandes d'environ 55 kDa était visible chez 3 à 5 patients (figure 5). De 2 à 3 patients fixaient sur des protéines d'environ 60 kDa de la graine de fenouil, de la graine de coriandre, de la pistache et du litchi. Enfin, pour la mangue, 5 patients fixaient sur des protéines d'environ 46 kDa.

Certains patients présentaient des fixations sur d'autres protéines. Par exemple, pour le persil, 4 autres patients fixaient aussi sur des bandes protéiques d'environ 60 kDa. Ces autres bandes protéiques identifiées ne sont pas exposées en figure 5 qui regroupe les fixations les plus fréquentes.

Figure 4 A : Résultats des Western Blot IgE pour la mangue.

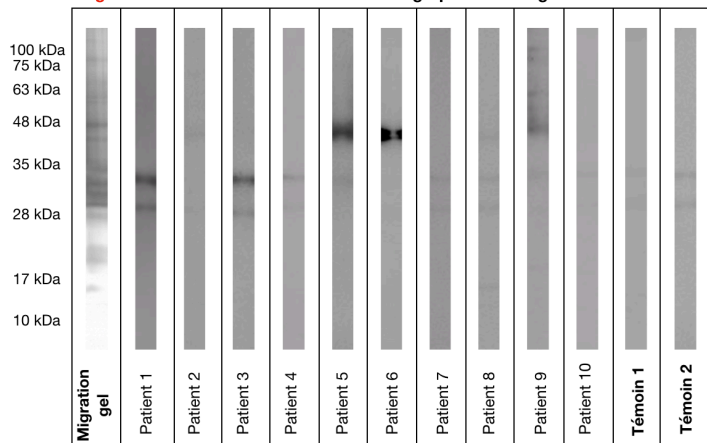


Figure 4 B : Résultats des Western Blot IgE pour le litchi.

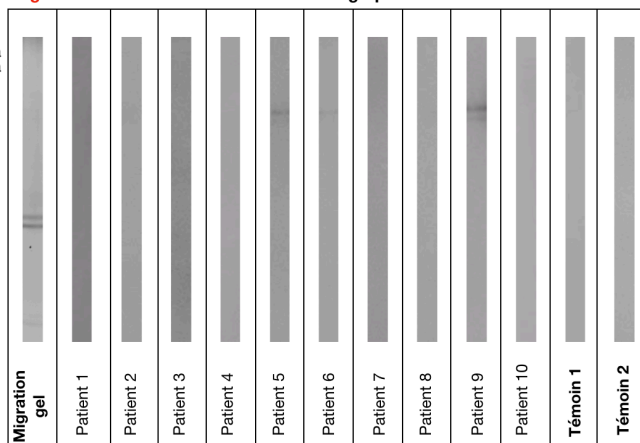


Figure 4 C : Résultats des Western Blot IgE pour le céleri.

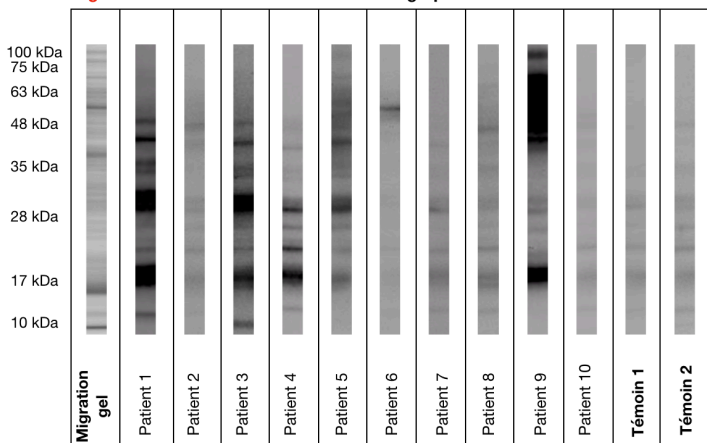


Figure 4 D : Résultats des Western Blot IgE pour la pistache.

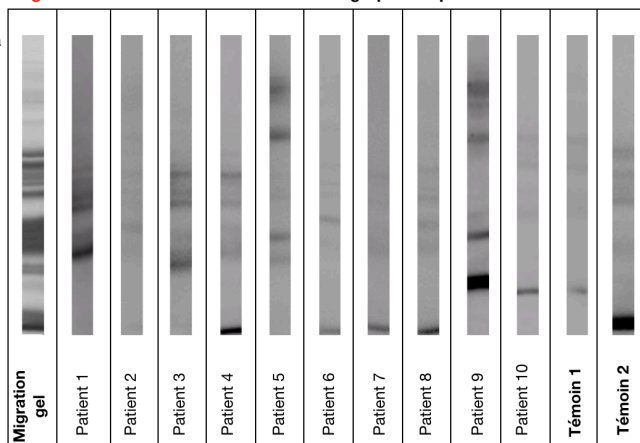


Figure 4 E : Résultats des Western Blot IgE pour le persil.

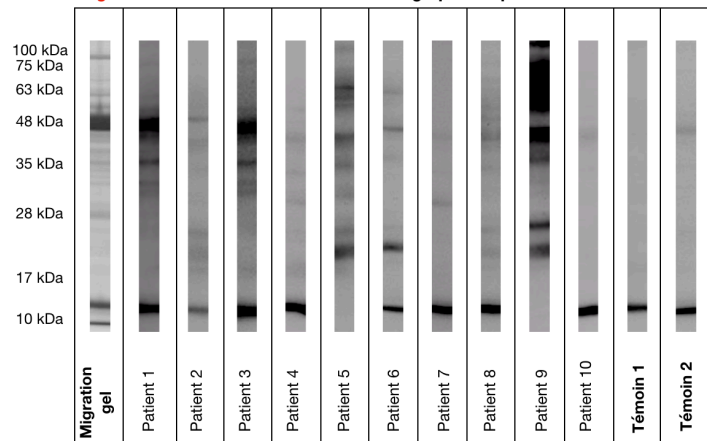


Figure 4 F : Résultats des Western Blot IgE pour le fenouil.

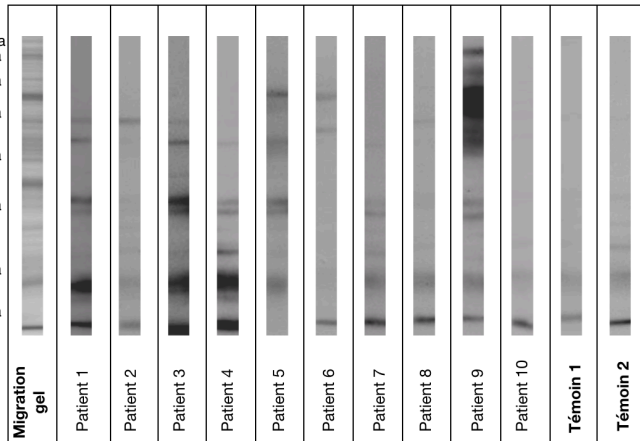


Figure 4 G : Résultats des Western Blot IgE pour la graine de coriandre.

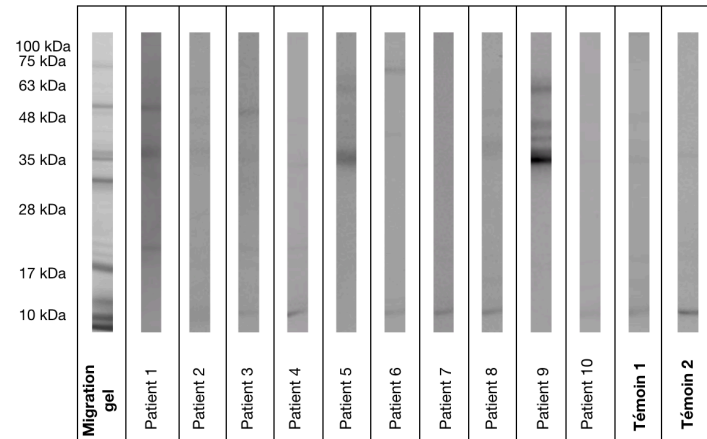


Figure 4 H : Résultats des Western Blot IgE pour la graine de fenouil.

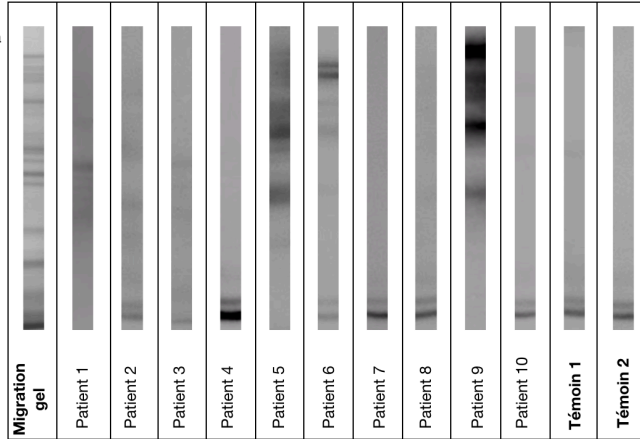


Figure 4 I : Résultats des Western Blot IgE pour la graine de tournesol.

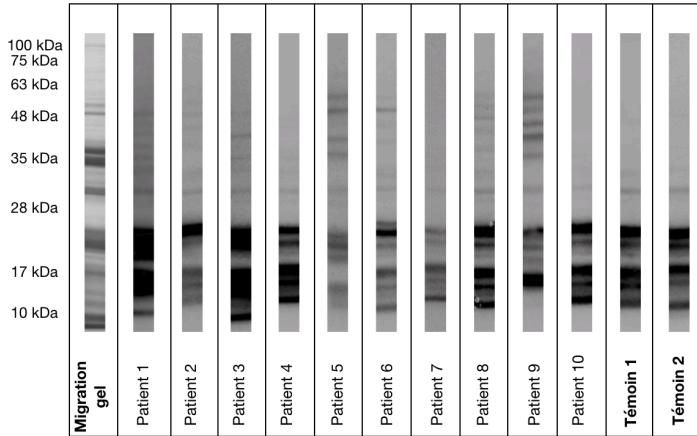


Figure 5 : Diagramme de Venn représentant les principales bandes protéiques identifiés chez les patients de l'étude



Identification protéique au MALDI TOF

Une identification protéique a été tentée par MALDI TOF. Nous nous sommes focalisés sur les protéines de la figure 5. Préalablement, ces bandes protéiques étaient digérées par de la trypsine afin d'obtenir plusieurs fragments protéiques. Le MALDI TOF a la capacité d'analyser la masse et la charge de ces fragments protéiques et génère un spectre représentatif de la protéine initiale.

Les spectres obtenus au MALDI TOF ont été comparés aux bases de données internationales. Seule la protéine de 55 kDa du fenouil a pu être identifiée à partir du persil et correspondrait à une adénosylhomocystéinase. Cette protéine a été identifiée sur une couverture de 26% de la séquence en acide aminés de l'adénosylhomocystéinase du persil, ce qui reste satisfaisant (figure 6).

Des spectres ont été obtenus pour les autres protéines testées sans permettre une identification fiable de ces protéines.

La séquence en acide aminés de cette adénosylhomocystéinase du persil a été comparée aux protéines de la base de données du NCBI (National Center of Biotechnology Information). Il résultait de fortes identités de séquence avec d'autres adénosylhomocystéinase du tournesol, de l'armoise mais aussi de la carotte, du kiwi, du melon et du concombre (figure 7).

Cette protéine, ou un épitope de cette dernière, pourraient être impliqués comme allergènes dans ce syndrome pollen-aliment.

Figure 6: Spectre au MALDI TOF de la protéine de 55 kDa du fenouil et comparaison avec la séquence en acide aminé de l'adénylhomocystéinase du persil.

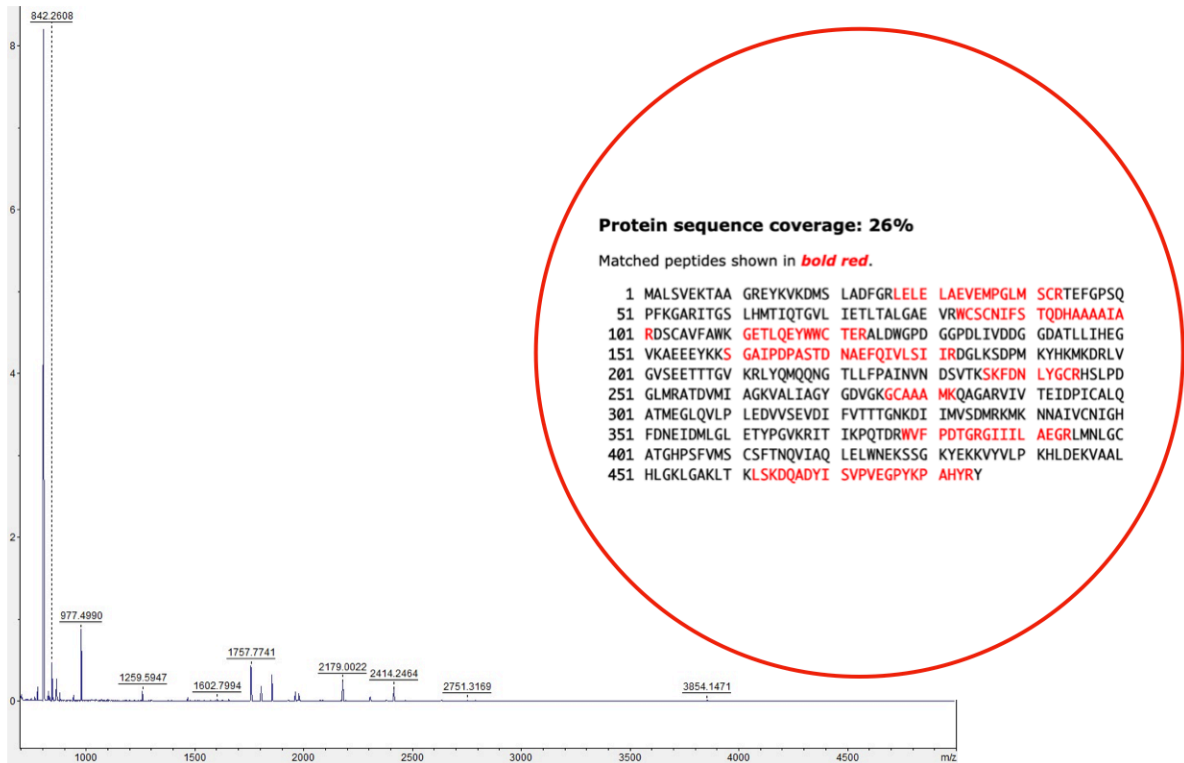
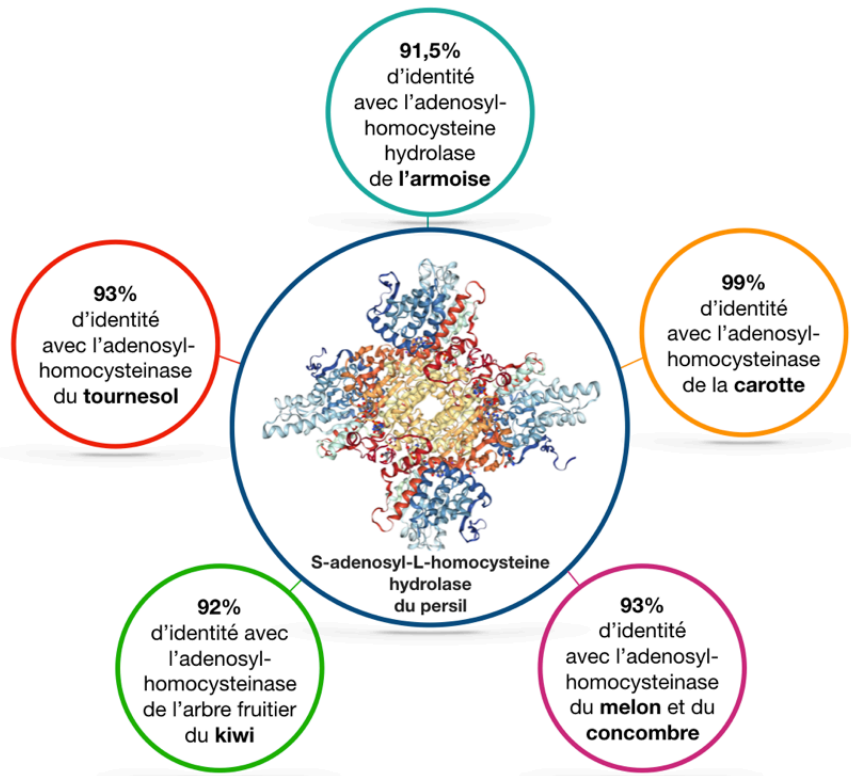


Figure 7: comparaison de la séquence en acide aminé de l'adenosyl-homocystéine du persil avec les données de la littérature



Représentation 3D de la protéine obtenue après analyse de la séquence en acide aminé de l'adénylhomocystéinase du persil sur le site www.rcsb.org

DISCUSSION

Mise en évidence d'un profil commun

A travers cette étude, nous mettons en évidence que les patients allergiques à la mangue présentent fréquemment des AA au litchi et au céleri. Ces patients sont également exposés à un risque de réaction à la graine de tournesol, à la pistache et au fenouil. De plus, nous identifions chez ces patients un profil de sensibilisation commun pouvant impliquer jusqu'à 4 familles végétales : les astéracées, les sapindacées, les apiacées et les anacardiées. Cette sensibilisation commune fait évoquer l'existence d'un allergène homologue entre ces familles. Les AA à la mangue peuvent donc s'intégrer dans le cadre d'un syndrome « pollen-aliment » plus étendu que le syndrome « armoise-céleri-épice » initialement évoqué en 1984 par Wüthrich(19).

Une sensibilisation au pollen d'armoise est très fréquente dans ce contexte. Cependant, cette sensibilisation n'est pas systématique et témoigne qu'une allergie à la mangue peut se développer en dehors de ce syndrome « pollen-aliment ». Bien que peu fréquente, l'absence de sensibilisation au pollen d'armoise a aussi été retrouvée chez 1 patient allergique à la mangue (34).

L'association d'AA à la mangue et au litchi n'est pas décrite dans la littérature anglophone. Cependant, un cas clinique français décrivait 2 enfants allergiques à la mangue, au litchi et aux épices (curry et colombo)(35). En 2012 une analyse de 5 patients allergiques au litchi déclarés sur Réseau d'AllergoVigilance retrouvait un patient qui était aussi allergique à la mangue et un autre sensibilisé à ce fruit (36). Ces auteurs étaient les premiers à évoquer un lien entre astéracées, anacardiées, sapindacées et apiacées, hypothèse qui a été confirmée dans notre étude.

Le persil semble avoir une place particulière dans ce syndrome « pollen-aliment ». La littérature fait part de 2 patients allergiques au persil dans un contexte d'AA au litchi(16) et à la mangue(34). Aucun patient de notre étude n'avait d'AA à cet

ombellifère, cependant, 8 d'entre eux étaient sensibilisés en prick-tests. Cette sensibilisation au persil était nettement plus fréquente que celle de la coriandre. Ces éléments laissent supposer que ces patients sont particulièrement à risque d'allergie au persil.

Les patients de cette étude étaient fréquemment sensibilisés aux graines d'ombellifère. Un lien peut être évoqué avec le cas des 2 enfants allergiques à la mangue, au litchi et à des épices de type curry et colombo (35). En effet, ces 2 épices sont constituées en partie de graine de coriandre, de graine de fenouil ou bien de persil. Dans ce contexte d'AA la mangue ou au litchi, une information des patients sur le risque d'AA à des épices contenant des graines d'ombellifère semble importante.

Plusieurs patients de notre cohorte toléraient les aliments auxquels ils étaient sensibilisés. Ce cas de figure était aussi présent dans la littérature. Parmi les 4 patients sensibilisés à la pistache dans un contexte d'allergie à la mangue (7) ou au litchi (17), seul 1 patient avait une allergie confirmée (annexe 6).

Certaines hypothèses peuvent expliquer cette tolérance : la concentration de cet allergène peut différer selon les aliments avec des seuils réactogènes dépendant de la quantité ingérée. Le peu de réaction au persil ou aux graines d'ombellifère peut être expliqué par des consommations en faible quantité, ne permettant pas d'atteindre ces seuils. Certains cofacteurs tel que la consommation d'alcool ou la réalisation d'un effort pourraient aussi favoriser la survenue d'une réaction allergique à ces aliments. En effet, le patient de notre cohorte allergique à la pistache (patient 4) avait une consommation d'alcool associée lors de la réaction allergique. Dans la littérature est aussi rapporté le cas d'une anaphylaxie au céleri induite par l'effort (37).

L'interprétation des prick-tests est donc très difficile dans ce contexte. Des études de cohorte plus importantes sont nécessaires pour identifier précisément les aliments les plus impliqués dans ce syndrome « pollen-aliment ». De plus, une limite est présente dans notre étude : l'absence de test de provocation pour les patients ne consommant pas de litchi, de céleri (2 patients) et de graine de tournesol (3 autres patients). Il est donc possible que nous sous-estimions l'association de ces aliments dans ce syndrome.

Terrain, facteur de risque et sévérité des allergies à ces fruits exotiques

Les AA à la mangue ou au litchi semblent beaucoup plus fréquentes à l'âge adulte. Dans notre cohorte, la moyenne d'âge de la 1^{ère} AA à ces fruits était de 31,3 ans. Un biais de recrutement est présent dans notre étude car notre service d'allergologie prend uniquement en charge des adultes. Cependant, dans la littérature anglophone, la majorité des cas publiés concernaient des adultes, avec une moyenne d'âge de 35 ans (annexe 6). Les enfants sont tout de même à risque de développer des AA à ces fruits exotiques. Les allergies rapportées les plus précoces au litchi et à la mangue concernaient des enfants de 5 et 10 ans respectivement (35,36).

Ces allergies à la mangue et au litchi semblent se développer de façon inaugurale chez des patients sans antécédent d'AA préexistante. Une rhino-conjonctivite allergique était rapportée par 8 patients de l'étude, ce qui renforce l'hypothèse d'une syndrome « pollen-aliment ».

Les AA à la mangue et au litchi sont responsables de réactions anaphylactiques de grades II selon la classification de Ring et Messmer. Cependant, 3 patients avaient présenté une anaphylaxie de grade III dans ce contexte (annexe 2). De plus, l'angioedème du visage était l'un des symptômes les plus fréquents. Ces patients justifient donc de la prescription d'une trousse d'urgence contenant un stylo d'adrénaline devant le risque d'anaphylaxie sévère et devant l'évolution possiblement asphyxiante d'un angioedème.

Pour les patients présentant au moins 2 AA, le délai avant l'apparition d'une seconde allergie variait entre un mois et trois ans (annexe 3). Ce délai est dépendant de la consommation de ces fruits avec un biais pour le litchi qui est un fruit hivernal et peu consommé. Ce délai peut aussi être dû à une augmentation de l'affinité des IgE pour la protéine en cause et être le témoin que l'homologie de cet allergène n'est pas parfaite entre ces aliments. De plus, la patiente incluse pour une AA au litchi, sans allergie à la mangue, avait des TC douteux pour la mangue. Un début de sensibilisation

à ce fruit est possible chez cette patiente et témoignerait de l'entrée progressive dans ce syndrome.

Place de la biologie pour le diagnostic de ces allergies alimentaires

Dans notre cohorte, 2 patients seulement avaient des IgE(s) positives à la mangue. L'absence de détection des IgE circulantes est aussi retrouvée dans la littérature allemande. Dans une étude portant sur 6 patients allergiques à la mangue, seulement 1 patient avait des IgE(s) positives à ce fruit (méthode de dosage non connue) (38).

Nous avons émis l'hypothèse d'une compétition IgE/IgG qui pourrait expliquer la faible sensibilité de ces dosages. Nos patients présentaient de faibles taux d'IgG spécifiques. Une compétition IgE/IgG semble peu probable pour expliquer le manque de sensibilités de ces extraits, d'autant plus que l'affinité des IgE est nettement supérieure à celle des IgG. Seule une déplétion des sérums en IgG permettrait d'éliminer définitivement cette hypothèse.

Il persiste 2 principales hypothèses pour expliquer la faible sensibilité de ces extraits. Il est possible que les extraits commerciaux soient peu concentrés en l'allergène impliqué chez ces patients. Cette faible concentration peut résulter d'une teneur insuffisante (comme pour la GRP Pru p 7 et l'extrait de pêche), ou bien, être expliquée par la dénaturation de la protéine lors du processus de fabrication des extraits ou au cours de leur conservation (comme pour les allergènes de la famille PR-10). La seconde hypothèse est que ces patients possèdent peu d'IgE(s) circulantes et que ces dernières soient fixées à la surface des cellules effectrices. En effet, la plupart des patients positifs contre ces extraits avaient des taux d'IgE(s) inférieurs à 0,30 kUA/L. Cette hypothèse pourrait aussi expliquer que plusieurs patients de l'étude n'avaient pas de réactivité spécifique sur les WB IgE. Un test biologique fonctionnel tel que le TAB (Test d'Activation des Basophiles) devrait être évalué et pourrait fournir un diagnostic plus fiable pour ces AA.

La puce ISAC® a permis de mettre en évidence d'autres sensibilisations polliniques chez ces patients. L'utilisation d'une puce ISAC® dans ce contexte reste cependant peu informatif. Il serait intéressant d'évaluer l'apport diagnostique d'une analyse multiplexe Alex®, qui permet l'analyse de plus de 280 allergènes différents.

Quel allergène pourrait être responsable de ce syndrome pollen-aliment ?

Dans notre cohorte, seulement 1 patiente était sensibilisée aux LTP alimentaires et une autre à la LTP de l'armoise (taux à 0,12 kUA/L). Aucun autre patient n'était sensibilisé aux 3 pan-allergènes testés (PR-10, LTP et profiline). Devant ces résultats, l'implication d'un pan-allergène végétal dans ce syndrome pollen-aliment semble peu probable.

Huit patients de notre cohorte étaient sensibilisés à la défensine de l'armoise, Art v 1. Certains auteurs ont évoqué l'implication d'un allergène homologue d'Art v 1 dans ce syndrome « armoise-céleri-mangue» (11,35). Cette hypothèse reste à nuancer. Une étude publiée en 2009 a évalué l'implication d'Art v 1 comme allergène responsable de réactivité croisée (39). Deux anticorps monoclonaux dirigés contre le polypeptide et les carbohydrates d'Art v 1 ont été produits. Ces anticorps ont été testés sur des extraits de graine de tournesol, céleri, fenouil, coriandre, mangue, carotte et oignon, sans réactivité détectée. Ces auteurs ont conclu que ces aliments étaient dépourvus de protéines homologues d'Art v 1.

Plus récemment, une étude menée en Chine s'est intéressée à l'implication d'Art v 1 (défensine) et d'Art v 3 (LTP) de l'armoise dans des réactivités croisées alimentaires(40). Ces auteurs se sont basés sur une cohorte de 148 patients allergiques à l'armoise, dont 107 avaient une AA associée (64% à la pêche et la 20% à la mangue). L'analyse statistique a conclu qu'une sensibilisation à Art v 3 était significativement plus élevée chez les patients allergiques à la pêche. Ces résultats ont été confirmés par des WB IgE. Cependant, Art v 1 n'a pas été identifiée comme associée à un risque d'AA dans cette étude.

Dans notre cohorte, seulement 1 patiente était sensibilisée à la LTP d'armoise avec un taux à 0,12 kU/L. Ces résultats rendent peu probable qu'un homologue d'Art v 1 ou d'Art v 3 de l'armoise soit impliqué dans ce syndrome « pollen-aliment ».

Ces études restent tout de même discordantes avec certains cas cliniques. En effet, un test d'inhibition d'Art v 1 avec un extrait de mangue était positif chez une patiente allergique à ce fruit. Ce résultat suggère qu'un homologue d'Art v 1 est possiblement impliqué dans les allergies à la mangue (11).

Des études complémentaires doivent être réalisées afin d'évaluer la réelle implication d'Art v 1 comme responsable de réactivités croisées alimentaires.

Le fait que nos patients soient fréquemment sensibilisés à Art v 1 n'est pas prédictif de l'implication cet allergène dans ce syndrome « pollen-aliment ». Selon les études, le taux de sensibilisation à Art v 1 chez les patients sensibilisés à l'armoise varie de 78 à 95% (20,41). Ces patients sont très souvent sensibilisés à plusieurs allergènes de l'armoise (41). Les patients de notre étude peuvent à la fois être sensibilisés à Art v 1, et à un autre allergène de l'armoise, qui est responsable de ce syndrome « pollen-aliment ».

Récemment, Art v 7, une protéine de 62 kDa du pollen d'armoise a été identifiée comme une putative galactose oxydase (41). Cet allergène était connu depuis plus de 20 ans sous le nom d'Art v 60 kDa, protéine d'un poids moléculaire situé entre 60 et 70 kDa selon les études. Cet allergène avait déjà été identifié comme responsable de réactivités croisées avec le céleri et le fenouil notamment(22,42).

Cet allergène de 62 kDa du pollen d'armoise est un candidat possible dans ce syndrome pollen-aliment. En effet, une étude a permis de mettre évidence qu'une protéine de 60 kDa du pollen d'armoise serait responsable de réaction croisée avec la mangue notamment(21). Une protéine de 70 kDa du pollen d'armoise a aussi été identifiée comme responsable de réaction croisée avec le litchi et la graine de tournesol(17). Il existe donc un allergène de l'armoise de 60 à 70 kDa qui serait responsable de réactions croisées avec des aliments que nous avons identifiés dans ce syndrome pollen-aliment (notamment la mangue, le litchi, le céleri, le fenouil et la graine de tournesol). Cet allergène de 60 à 70 kDa pourrait correspondre à Art v 7.

Cependant, les données de la littérature suggèrent que d'autres allergènes peuvent être impliqués en cas d'AA à la mangue et au litchi (tableau 1 et 2). Certains de ces allergènes seraient aussi responsables de réactions croisées avec des aliments identifiés dans ce syndrome « pollen-aliment ». Par exemple, une profiline de 16 kDa du litchi croiserait avec le céleri notamment(13). Ces éléments démontrent la complexité de l'identification de l'allergène responsable de ce syndrome pollen-aliment.

Notre première approche expérimentale nous oriente vers une adénosylhomocystéinase comme un candidat possible de ce syndrome pollen-aliment. Cette adénosylhomocystéinase intervient dans le métabolisme d'un acide aminé : la cystéine et d'une base nucléique : l'adénosine. Elle permet la catalyse de la S-adénosyl-L-homocystéine en présence d'H₂O en une L-homocystéine et une adénosine(44). De fortes homologues de séquence ont été identifiés avec d'autres adénosylhomocystéinase de l'armoise, du tournesol et du persil. Cependant, d'autres aliments non suspectés dans ce syndrome contiennent des homologues de cette enzyme (melon, kiwi et concombre notamment). Ces résultats nécessitent de plus amples explorations et vérifications.

Méthodes expérimentales : limites et perspectives

Notre première approche expérimentale présentait des limites.

D'un point de vue des extractions protéiques, la mangue et le litchi étaient les aliments les plus difficilement exploitables. En protéomique, les extractions des plantes sont connues pour leur complexité(45). Le profil protéique du litchi restait très pauvre malgré l'utilisation de 3 méthodes d'extractions différentes. Cet élément constitue une limite de cette étude devant l'extraction probablement partielle des allergènes du litchi. Une nouvelle extraction protéique du litchi et de la mangue est envisagée en utilisant des ligands de captures protéiques (CLPP, Combinatorial peptide ligand libraries) qui permettent d'améliorer les extractions protéiques des aliments les plus récalcitrants(45,46).

Concernant les WB IgE, la puissance de ces derniers doit être augmentée en utilisant le même nombre de témoins négatifs que de patient. Pour ce travail, nous n'avons pas tenu compte des bandes communes entre patients et témoins négatifs en émettant l'hypothèse d'une fixation non spécifique. Nous ne pouvons éliminer que l'allergène responsable de ce syndrome pollen-aliment soit présent dans une bande non considérée dans l'analyse.

Nous avons réalisé des WB 1D pour l'identification protéique. Cependant, pour déterminer de façon précise quelle protéine est réellement immunogène, des WB IgE 2D devront être réalisés.

Afin de confirmer une réactivité croisée entre ces aliments, des tests d'inhibition seront à réaliser en WB IgE 1D et 2D. Le principe repose sur la pré-incubation du sérum des patients avec un extrait alimentaire avant de refaire des WB IgE contre d'autres aliments suspectés de réaction croisée. La disparition des bandes protéiques au WB IgE, avant et après inhibition, permettra d'identifier les protéines responsables des réactivités croisées. L'utilisation d'extrait d'armoise sera nécessaire dans ce contexte.

Enfin, l'identification protéique a été faite par MALDI TOF. Cette technique nécessite la disponibilité des génomes des aliments testés pour obtenir des identifications protéiques fiables. Pour plusieurs aliments testés, l'absence de génome disponible pourrait expliquer l'échec d'identification par MALDI TOF.

L'intérêt de la recherche d'une homologie de structure de cette protéine avec les bases de données internationales semble être une piste intéressante. En effet, lors des WB IgE, nous avons identifiés plusieurs allergènes de poids moléculaire différents chez ces patients. Une sensibilisation à un épitope commun entre ces protéines pourrait expliquer des fixations de poids moléculaire différentes en WB. Pour confirmer cette hypothèse, il serait intéressant de comparer les homologies de structure et non pas les homologies de séquence d'acides aminés des allergènes qui seront identifiés.

CONCLUSION

A travers notre étude, nous mettons en évidence que les patients allergiques à la mangue présentent fréquemment des réactions allergiques au litchi et au céleri. Ces patients sont aussi à risque d'allergie à la graine de tournesol, à la pistache et au fenouil. Une sensibilisation commune est retrouvée chez ces patients et implique jusqu'à 4 familles végétales : les astéracées, les anacardiées, les sapindacées et les apiacées. L'ensemble de ces éléments font évoquer la présence d'un allergène homologue entre ces différentes familles végétales.

Ces allergies surviennent souvent à l'âge adulte, chez des patients sans antécédents d'allergie alimentaire. Un terrain de rhino-conjonctivite allergique est fréquemment retrouvé, ce qui renforce l'hypothèse d'un syndrome pollen-aliment.

Ces patients sont exposés à des risques de réactions sévères et présentent souvent un angioedème du visage. La prescription d'une trousse d'urgence contenant un stylo d'adrénaline est donc nécessaire en cas d'allergie alimentaire à la mangue ou au litchi.

La sensibilité des dosages biologiques semble faible dans ce contexte. Des dosages d'IgE spécifiques négatifs ne doivent pas mettre en doute le diagnostic d'allergie à ces fruits. L'apport diagnostique d'une analyse multiplexe par micropuce ISAC® est modeste en cas d'allergie à la mangue.

Une adénosylhomocystéinase a été identifiée dans notre étude comme un allergène possible de ce syndrome « pollen-aliment ». Notre première approche expérimentale nécessite des étapes de validation pour confirmer la réelle implication de cette protéine comme allergène.

Des études de cohorte plus importantes sont nécessaires afin de mieux identifier les aliments et allergènes impliqués dans ce syndrome « pollen-aliment » dans un contexte d'essor de la consommation de ces fruits exotiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kahn IS. Fruit sensitivity. *Southern Med J*. 1942;35.
2. Rubin JM, Shapiro J, Muehlbauer P, Grolnick M. Shock reaction following ingestion of mango. *JAMA*. 1965.
3. Dang RW, Bell DB 2nd. Anaphylactic reaction to the ingestion of mango. Case report. *Hawaii Med J* 1967.
4. Miell J, Papouchado M, Marshall AJ. Anaphylactic reaction after eating a mango. *BMJ*. 1988 Dec 24.
5. Duque S, Fernández-Pellón L, Rodríguez F. Mango allergy in a latex-sensitized patient. *Allergy*. 1999 Sep.
6. Hegde VL, Venkatesh YP. Anaphylaxis following ingestion of mango fruit. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007.
7. Renner R, Hipler C, Treudler R, Harth W, Süß A, Simon JC. Identification of a 27 kDa protein in patients with anaphylactic reactions to mango. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008.
8. Silva R, Lopes C, Castro E, Ferraz de Oliveira J, Bartolomé B, Castel-Branco MG. Anaphylaxis to mango fruit and crossreactivity with *Artemisia vulgaris* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009.
9. Sareen R, Gupta A, Shah A. Immediate hypersensitivity to mango manifesting as asthma exacerbation. *J Bras Pneumol*. 2011 Feb.
10. Shah A, Gera K. Immediate hypersensitivity reaction with mango. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014.
11. Ukleja-Sokołowska N, Gawrońska-Ukleja E, Lis K, Żbikowska-Gotz M, Sokołowski Ł, Bartuzi Z. Anaphylactic reaction in patient allergic to mango. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018.
12. Giannattasio M, Serafini M, Guarrera P, Cannistraci C, Cristaudo A, Santucci B. Contact urticaria from litchi fruit (*Litchi chinensis* Sonn.). *Contact Derm*. 1995 Jul.
13. Fäh J, Wüthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy*. 1995 Oct.
14. Niggemann B, Reibel S, Hipler C, Wahn U. Anaphylactic reaction to lychee in a 12-year-old girl: cross-reactivity to latex? *Pediatr Allergy Immunol*. 2002 Feb.
15. Saraswat A, Kumar B. Anaphylactic reaction to apple, banana and lychee: what is common between botanically disparate plant families? *Int J Dermatol*. 2005 Dec.
16. Raap U, Schaefer T, Kapp A, Wedi B. Exotic food allergy: anaphylactic reaction to lychee. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007.

17. Garrido S, García BE, Echechipía S, Sanz ML, Ariz S, Tabar AI. Anaphylaxis following the first ingestion of lychee fruit: clinical features and immunological cross-reactivity implications. *Allergy*. 2007 Aug.
18. Valsecchi R, Leghissa P. Contact allergy due to lychee. *Acta Derm Venereol*. 2013 Jan.
19. Wüthrich B, Hofer T. Nahrungsmittelallergie: das »Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndrom«: Assoziation mit einer Mangofrucht-Allergie? *Dtsch med Wochenschr*. 1984.
20. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006 Apr.
21. Paschke A, Kinder H, Zunker K, Wigotzki M, Steinhart H, Wessbecher R, et al. Characterization of cross-reacting allergens in mango fruit. *Allergy*. 2001 Mar.
22. Heiss S, Fischer S, Müller WD, Weber B, Hirschwehr R, Spitzauer S, et al. Identification of a 60 kd cross-reactive allergen in pollen and plant-derived food. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Nov.
23. Paschke A, Kinder H, Zunker K, Wigotzki M, Weißbecher R, Vieluf D, et al. Characterization of Allergens in Mango Fruit and Ripening Dependence of the Allergenic Potency. *Food and Agricultural Immunology*. 2001 Mar.
24. Cloning, expression, and purification of recombinant major mango allergen Man i 1 in *Escherichia coli* | Elsevier Enhanced Reader.
25. Song J, Zhang H, Liu Z, Ran P. Mango profilin: cloning, expression and cross-reactivity with birch pollen profilin Bet v 2. *Mol Biol Rep*. 2008 Jun.
26. Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C, Sanchez-Monge R, Carrillo T, Aragoncillo C, et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Sep.
27. Karamloo F, Wangorsch A, Kasahara H, Davin LB, Haustein 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. *Eur J Biochem*. 2001 Oct.
28. Hoppe S, Steinhart H, Paschke A. Identification of a 28 kDa lychee allergen as a triose-phosphate isomerase. *Food and Agricultural Immunology*. 2006 Mar.
29. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*. 1976 May.
30. Möller M, Paschke A, Vieluf D, Kayma M, Vieths S, Steinhart H. Characterization of allergens in kiwi fruit and detection of cross-reactivities with allergens of birch pollen and related fruit allergens. *Food and Agricultural Immunology*. 1997 Jun.
31. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: A clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000 Aug.

32. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970 Aug.
33. Candreva ÁM, Ferrer-Navarro M, Bronsoms S, Quiroga A, Curciarello R, Cauherff A, et al. Identification of cross-reactive B-cell epitopes between Bos d 9.0101 (Bos Taurus) and Gly m 5.0101 (Glycine max) by epitope mapping MALDI-TOF MS. *Proteomics*. 2017 Aug.
34. Morisset M, Moneret-Vautrin D-A, Beaumont P, Bonnefoy-Guionnet B, Chataignault M-P, Cheynel A, et al. Anaphylaxie à la mangue : dix cas rapportés au Réseau allergovigilance aspects cliniques et fréquence actuelle. *Revue Française d'Allergologie*. 2010 Jun.
35. Jubin V, Villard-Truc F, Gomez SAA, Payot F, Atmani S, Bienvenu F. Quel allergène semble se cacher derrière les allergies alimentaires mangue-litchi-épices ? *Revue Française d'Allergologie*. 2016 Apr.
36. Nguyen V-M, Beaudouin E, Renaudin J-M, Le Loet C, Cheynel A, Douillet C, et al. Anaphylaxie sévère au litchi (*Litchi Sinensis*) : à propos de cinq cas déclarés au réseau Allergovigilance. *Revue Française d'Allergologie*. 2013 Mar.
37. Baek C-H, Bae Y-J, Cho YS, Moon H-B, Kim T-B. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in the celery-mugwort-birch-spice syndrome. *Allergy*. 2010 Jun.
38. HENZGEN M, RUDESCHKO O, SCHLENVOIGT G, JAÈ GER L. Mangoallergie als Ausdruck einer Kreuzreaktion? *Allergologie* 1998.
39. Gruber P, Gadermaier G, Bauer R, Weiss R, Wagner S, Leonard R, et al. Role of the polypeptide backbone and post-translational modifications in cross-reactivity of Art v 1, the major mugwort pollen allergen. *Biol Chem*. 2009 Jun.
40. Deng S, Yin J. Mugwort Pollen-Related Food Allergy: Lipid Transfer Protein Sensitization and Correlation With the Severity of Allergic Reactions in a Chinese Population. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Jan.
41. Fu W, Gao Z, Gao L, Jin J, Liu M, Sun Y, et al. Identification of a 62-kDa major allergen from *Artemisia* pollen as a putative galactose oxidase. *Allergy*. 2018.
42. Jensen-Jarolim E, Leitner A, Hirschwehr R, Kraft D, Wüthrich B, Scheiner O, et al. Characterization of allergens in Apiaceae spices: anise, fennel, coriander and cumin. *Clin Exp Allergy*. 1997 Nov.
43. Fasoli E, Righetti PG. The peel and pulp of mango fruit: a proteomic samba. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec.
44. Palmer JL, Abeles RH. The mechanism of action of S-adenosylhomocysteinase. *J Biol Chem*. 1979 Feb.
45. Boschetti E, Bindschedler LV, Tang C, Fasoli E, Righetti PG. Combinatorial peptide ligand libraries and plant proteomics: a winning strategy at a price. *J Chromatogr A*. 2009 Feb.
46. Cardona EEG, Heathcote K, Teran LM, Righetti PG, Boschetti E, D'Amato A. Novel low-abundance allergens from mango via combinatorial peptide libraries treatment: A proteomics study. *Food Chem*. 2018 Dec.

ANNEXES

Annexe 1. Grade de sévérité pour quantifier une réaction d'hypersensibilité selon les symptômes d'après la classification de Ring et Messmer (HAS 2013)

Grade	Symptômes
I	Signes cutanés, érythème généralisé, urticaire, angioœdème
II	Symptômes quantifiables mais ne menaçant pas la vie : signes cutanés, hypotension, tachycardie, difficultés ventilatoires, toux, difficultés à gonfler les poumons.
III	Symptômes menaçant la vie : collapsus, tachycardie ou bradycardie, arythmies, bronchospasme
IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

Annexe 2. Détail de la quantité d'aliment ingéré et des symptômes allergiques présentés.

Patient	Aliment impliqué	Quantité ingérée	Symptômes allergiques	Grade de la réaction allergique ‡
1	Mangue	1/2 mangue	N, DA, P, A	Grade II
	Litchi	NC	N, DA, P, A	Grade II
	Céleri	Toléré en petite quantité	Toléré en petite quantité	-
2	Mangue	NC	P, A, D, T	Grade II
	Litchi	2 à 3 litchis	P, A, D, T	Grade II
	Céleri	NC	P, A	Grade I
3	Mangue	1/2 mangue	P, S, N, A, D	Grade II
	Litchi	8 litchis	P, S, N, A, D	Grade II
	Céleri	NC	P, S, N, A	Grade I
4	Mangue	1 jus contenant de la mangue	V, D, PC	Grade III
	Litchi	5 à 6 litchis	P, A, E, DA, Dia	Grade II
	Céleri	NC	P, A, E, DA, Dia	Grade II
	Pistache	20 pistaches	P, A, E, DA, Dia, Dis	Grade III
5	Mangue	NC	P, U	Grade I
	Litchi	Bien toléré	Bien toléré	-
	Céleri	NC	P, PC	Grade III
6	Mangue	Bien toléré	Bien toléré	-
	Litchi	NC	A	Grade I
	Céleri	NC	U, A, D, PC	Grade III
7	Mangue	1/2 mangue	DA, P, A	Grade II
	Litchi	Bien toléré	Bien toléré	-
	Céleri	Bien toléré (branche)	Bien toléré (branche)	-
8	Mangue	3/4 de mangue	DA, P	Grade II
	Litchi	Non consommé	Non consommé	-
	Céleri	Non consommé	Non consommé	-
9	Mangue	1/2 mangue	P, A	Grade I
	Litchi	Non consommé	Non consommé	-
	Céleri	Non consommé	Non consommé	-
10	Mangue	1/2 mangue	E, P	Grade I
	Litchi	Bien toléré	Bien toléré	-
	Céleri	Bien toléré	Bien toléré	-

Abréviations: A: Angio-œdème, BS: Bronchospasme, DA: Douleur Abdominale, D: Dyspnée, E: érythème, N: Nausée; NC: Non connue, P: Prurit U: Urticaire, V: vomissement.

‡ selon la classification de Ring et Messmer

Annexe 3 : Délai d'apparition des différentes allergies alimentaires chez les patients présentant au moins 2 allergies alimentaires.

Patient	Date de la 1ère réaction Aliment impliqué	Date de la 2ème réaction Aliment impliqué	Date de la 3ème réaction Aliment impliqué	Date de la 4ème réaction Aliment impliqué	Délai global de survenue des AA
1	Sep 2017 Mangue	Oct 2017 Litchi	Juin 2019 Graine de tournesol	-	21 mois
2 ø	Dec 2012 Litchi	Mars 2013 Mangue	2014 Céleri rave	-	13-25 mois
3	Fev 2017 Litchi	2017 Mangue	Sep 2017 Céleri rave	-	7 mois
4 ø	2014 Litchi	2014 Céleri	2015 Pistache	2016 Mangue	24-36 mois
5	Août 2013 Céleri	Mai 2014 Fenouil	Oct 2016 Mangue	-	38 mois
6 ø	2012 Litchi	Juillet 2016 Céleri	-	-	43-55 mois

ø Les patients pour lesquels le mois précis de survenu de la première ou de la dernière réaction n'est pas connu, 2 calculs ont été fait en se basant sur le 1er et le dernier mois de l'année rapportée.

Abréviation: AA: Allergie alimentaire

Signification: Délai global de survenue des AA: Temps en mois entre le développement de la 1ère et la dernière allergie alimentaire rapportée.

Annexe 4 : Sensibilité et spécificité des IgE spécifiques en ImmunoCap 250 (Thermo Fisher Scientific, ImmunoDiagnostics) au sein de notre cohorte de patients.

Aliment impliqué	Patients avec une AA confirmée	TC positifs	IgE spécifique <0.10 kU/L	IgE spécifique entre 0.10-0.30 kU/L	IgE spécifique entre 0.30-0.70 kU/L	IgE spécifique >0.70 kU/L	Sensibilité ~	Spécificité ~
	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10	%	%
Mangue	9	9	8	1	0	1	22	100
Litchi	5	9	5	4	0	1	60	60
Céleri rave	5	9	6	2	1	1	40	60
Fenouil	1	6	6	3	0	1	100	33
Graine de fenouil	0	9	5	3	1	1	NC	NC
Coriandre	0	1	8	1	0	1	NC	NC
Persil	0	8	8	1	0	1	NC	NC
Pistache	1	7	9	0	0	1	NC	88
Graine de tournesol	1	8	9	0	0	1	NC	88
Total	-	-	71,1 %	16,6 %	2,2 %	10 %	-	-

~ Les calculs de la sensibilité et de la spécificité ont été réalisés en se basant sur le diagnostic d'AA confirmé par l'histoire clinique et les TC positifs à l'aliment suspecté.

Abréviations: AA: Allergie alimentaire, IgE: Immunoglobuline E, N: Nombre de patients, NC: Non calculable, TC: Test cutané réalisé en prick test.

Annexe 5. Concentrations protéiques mesurées en densité optique par la méthode de Bradford selon les différentes méthodes d'extractions utilisées.

MÉTHODE D'EXTRACTION PROTÉIQUE UTILISÉE	CONCENTRATION PROTÉIQUE OBTENUE
Sonication	
Graine de tournesol	32 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Pistache	19,9 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Graine de fenouil	7,2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Graine de coriandre	4,2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Mangue	0,5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Litchi	< 0,1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Céleri rave	< 0,1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Fenouil	< 0,1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Extraction protéique à l'alcool froid	
Mangue	1,8 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Persil [Ⓓ]	1,73 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Litchi	1,40 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Céleri rave	0,6 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Fenouil	0,2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Extraction protéique à l'azote liquide	
Litchi	0,37 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Céleri rave	13,8 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Fenouil	13,7 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
Persil	6,8 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$

Les concentrations protéiques en gras sont considérées comme satisfaisante pour obtenir des bandes protéiques exploitables en Western Blot IgE.

[Ⓓ] La réalisation d'une migration sur gel simple n'a pas permis la sélection de cet échantillon devant l'absence de bandes protéiques satisfaisantes malgré les concentrations protéiques élevées

Annexe 6. Résumé des caractéristiques cliniques et biologiques des patients allergiques à la mangue et au litchi de la littérature anglophone.

	Mangue N=12 (%)	Litchi N=8 (%)	Total N=20 (%)
Données démographiques			
Moyenne d'âge (en année)	37,3	32,8	35
Sexe féminin	8 (66,6)	4/6 (66,6)	66,6 %
Comorbidités			
Rhinite	60 %	62,5 %	61,25
Asthme	30 %	12,5 %	21,25
Eczema/DA	10 %	12,5 %	11,25
Symptômes à la consommation de mangue ou de litchi	N=12 (%)	N=6 (%)	Total en %
Symptômes respiratoires	9 (75)	6 (100)	87,5
Angioedème et/ou Oedème de Quincke	7 (58,3)	5 (83,3)	70,8
Urticaire/Erythème	4 (33,3)	5 (83,3)	58,3
Prurit généralisé ou localisé	2 (16,6)	3 (50)	33,3
Syndrome oral	4 (33,3)	1 (16,6)	24,9
Symptômes digestifs	3 (25)	0	12,5
Rhinite, conjonctivite, éternuement	3 (25)	0	12,5
Hypotension	1 (8,3)	0	4,1
Nombre de patients sensibilisés à l'armoise (TC et/ou biologie) †	5/5 (100%)	5/6 (83,3%)	91,6
Positivité des dosage des IgE spécifiques toutes méthodes confondues (mangue et litchi)	5/8 (62,5%)	3/6 (50%)	56,2
Patients allergiques et/ou sensibilisés à la graine de tournesol			Total N/N (%)
Sensibilisation lors des prick tests	NR	3/3	3/3 (100)
Allergie alimentaire confirmée	0	3/3	3/3 (100)
IgE spécifique positive	NR	1/3	1/3 (33,3%)
Patients allergiques et/ou sensibilisés à la pistache			
Sensibilisation lors des prick tests	2/2	2/2	4/4 (100)
Allergie alimentaire confirmée	1/2	0/2	1/4 (25)
IgE spécifique positive	0/2	NR	0/2 (0)
Patients allergiques et/ou sensibilisés au céleri			
Sensibilisation lors des prick tests	2/3	1/1	3/4 (75)
Allergie alimentaire confirmée	0/3	0/1	0/4 (0)
IgE spécifique positive	1/3	0/1	1/4 (25)

† Un patient dans le groupe mangue et dans le groupe litchi pour lesquels la réalisation des TC à l'armoise ne peut être affirmée.

Abréviations: DA: Dermatite atopique, IgE: Immunoglobuline E, N: Nombre de patients, NR: Non réalisé TC: Test cutané.

Significations: **Symptômes digestifs:** symptômes clinique à type de douleur abdominale, de diarrhée, de nausée et/ou de vomissements, **Symptômes respiratoires:** symptômes à type de toux, de dyspnée et/ou de détresse respiratoire.

ABRÉVIATIONS

AA : Allergie Alimentaire

AP-HM : Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille

CCD : Cross reactive Carbohydrate Determinants

CLPP : Combinatorial peptide ligand libraries

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DTT : Dithiothréitol

EAST : EnzymeAllergoSorbantTest

ECL : Enhanced ChemiLuminescent

FEIA : FluoroEnzymoImmunoAssay

GRP : Gibberellin-regulated protein

IAA : Iodoacétamide

IFR : Isoflavone reductase

IgE : Immunoglobuline E

IgE(s) : Immunoglobuline E spécifique

IgG: Immunoglobuline G

kDa : Kilo Dalton

MALDI TOF : Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight

PADS : Portail d'Accès des Données de Santé

PBS : Phosphate Buffer Saline

RAST : RadioAllergoSorbantTest

RCA : Rhino-Conjonctivite Allergique

SDS-PAGE : Électrophorèse sur Gel de Polyacrylamide contenant du DodécylSulfate de Sodium

TAB : Test d'Activation des Basophiles

TC : Tests Cutanés

TPI : Triose-phosphate isomerase

TS : Tampon de solubilisation

WB : Western Blot

WB IgE : Western Blot IgE

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

INTRODUCTION: Food allergies to mango and lychee are poorly described, with respectively 12 and 8 case reports in Pubmed. A "pollen-food" syndrome seems to be responsible for these allergies. Few data are available on the type of reaction, the predisposing conditions and the identification of foods at risk of cross-reactivity in the case of food allergy to these fruits. In addition, the place of biological assays and the identification of allergens remain poorly known.

METHODOLOGY: We performed a retrospective and monocentric analysis of data from 10 outpatients with a food allergy to mango and/or lychee, attending the allergy department from January 2016 to July 2019. Clinical and biological characteristics were studied. A first experimental approach was carried out with Western blot IgE followed by MALDI TOF protein identification.

RESULTS: Mango allergy was frequently associated to lychee and celery allergy. Allergic reactions to sunflower seed, fennel and pistachio were reported by some patients. Most patients had a sensitization profile spanning 4 plant families: asteraceae, anacardiaceae, sapindaceae and apiaceae. Allergic rhino-conjunctivitis was frequently found and contrasted with the lack of a known history of food allergy. The sensitivity and specificity of usual specific IgE assays appeared to be low in this context. A homologue of an adenosylhomocysteinase from parsley was identified as a possible allergen of this "pollen-food" syndrome, but confirmation is needed.

CONCLUSION: A link between 4 plant families is highlighted in case of food allergy to mango and/or lychee. A homologous allergen in these families is suspected, possibly represented by an adenosylhomocysteinase.

KEYWORDS: food allergy, mango, lychee, pollen-food syndrome, Western Blot IgE, MALDI TOF.

INTRODUCTION : Les allergies alimentaires à la mangue et au litchi sont très peu décrites, avec respectivement 12 et 8 cas rapportés dans la littérature anglophone. Un syndrome « pollen-aliment » semble être responsable de ces allergies. Cependant, peu de données sont disponibles sur le type de réaction, sur le terrain prédisposant et sur l'identification des aliments à risque de réactivités croisées en cas d'allergie alimentaire à ces fruits. De plus, l'évaluation de la place des dosages biologiques et l'identification des allergènes impliqués restent peu connues.

METHODOLOGIE : Nous avons réalisé une analyse rétrospective et monocentrique, des données de 10 patients avec une allergie alimentaire à la mangue et/ou au litchi, qui se sont présentés en consultation d'allergologie de janvier 2016 à juillet 2019. Les variables étudiées étaient les caractéristiques cliniques et biologiques. Une première approche expérimentale a été menée et consistait en la réalisation de Western Blot IgE associé à une identification protéique par MALDI TOF.

RESULTATS : Les patients allergiques à la mangue présentaient fréquemment des allergies au litchi et au céleri associées. Ces patients présentaient parfois des réactions allergiques à la graine de tournesol, au fenouil et à la pistache. La plupart des patients présentaient un profil de sensibilisation commun pouvant inclure jusqu'à 4 familles végétales : les astéracées, les anacardiées, les sapindacées et les apiacées. Un terrain de rhino-conjonctivite allergique était fréquemment retrouvé et contrastait avec l'absence d'antécédent d'allergie alimentaire connu. La sensibilité et la spécificité des dosages des IgE spécifiques semblait faibles dans ce contexte. Un homologue d'une adénosylhomocystéinase du persil a été identifiée comme un allergène possible de ce syndrome « pollen-aliment », mais nécessite confirmation.

CONCLUSION : Un lien entre 4 familles végétales est mis en évidence en cas d'allergie alimentaire à la mangue et/ou au litchi. Un allergène homologue dans ces familles est très probable, possiblement représenté par une adénosylhomocystéinase.

MOTS-CLES : allergie alimentaire, mangue, litchi, syndrome pollen-aliment, Western Blot IgE, MALDI TOF.