



HAL
open science

Profil clinico-biologique des patients présentant une sensibilisation aux protéines de transfert lipidique (LTP). Une étude de cohorte rétrospective au CHU de Bordeaux à partir des résultats d'IgE spécifiques obtenus par puces à allergènes

Anna Maleck Mamode

► **To cite this version:**

Anna Maleck Mamode. Profil clinico-biologique des patients présentant une sensibilisation aux protéines de transfert lipidique (LTP). Une étude de cohorte rétrospective au CHU de Bordeaux à partir des résultats d'IgE spécifiques obtenus par puces à allergènes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04346934

HAL Id: dumas-04346934

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04346934>

Submitted on 15 Dec 2023

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.

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

SPÉCIALITÉ : ALLERGOLOGIE

THÈSE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT PAR

MME MALECK MAMODE ANNA

Née le 29/10/1991 à Boulogne Billancourt

Le 26 Octobre 2023

**PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE
SENSIBILISATION AUX PROTÉINES DE TRANSFERT LIPIDIQUE (LTP)**

**Une étude de cohorte rétrospective au CHU de Bordeaux à partir des résultats
d'IgE spécifiques obtenus par puces à allergènes**

Sous la direction de : Dr Julien GORET

Membres du jury :

Pr FAYON Michael
Dr ZYSMAN Maeva
Dr MASSON Hervé
Dr BARBIER Ophélie
Dr GORET Julien

Président
Rapporteur
Examinateur
Examinateur
Directeur

RÉSUMÉ

Les patients souffrant du syndrome de protéines de transfert des lipides (LTP) constituent un groupe hétérogène en termes de profil de sensibilisation et de gravité. Ces patients pourraient être identifiés plus précocement si l'on pouvait établir un profil caractéristique sur des critères clés cliniques tels que l'origine, la présence de polyallergies alimentaires et/ou des données biologiques comme la concentration d'IgE totales ou d'IgE spécifiques. Cela permettrait une identification et une prise en charge plus précoce de ce syndrome.

C'est ce que nous avons tenté de démontrer dans notre étude. L'objectif était d'identifier les caractéristiques cliniques et le profil de sensibilisation chez les patients ayant consulté dans les hôpitaux de Bordeaux pour des réactions allergiques et ayant bénéficié d'une puce à allergènes. Nous voulions ainsi corrélérer les données biologiques de sensibilisation à des critères cliniques définissant une allergie.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier une seule LTP qui pouvait servir de témoin d'une sensibilisation aux autres LTP.

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective sur 86 patients ayant eu une puce à allergènes au CHU de Bordeaux entre janvier 2021 et décembre 2022. Ces patients ont ensuite été classés en deux groupes : les patients sensibilisés (n=21) et non sensibilisés aux LTP (n=65). Nous avons ensuite collecté et analysé chaque variable clinique entre les deux groupes. Trois variables avaient des résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$) : la présence d'une polyallergie alimentaire et les concentrations d'IgE totales et d'IgE spécifiques de l'arachide étaient tous plus élevés dans le groupe de patients sensibilisés aux LTP par rapport aux patients non sensibilisés.

La polyallergie alimentaire pourrait être un signal d'alarme pour les médecins suspectant un syndrome LTP, et ceci en particulier s'il existe une sensibilisation à l'arachide avec des IgE positifs et/ou une augmentation des IgE totales. Les résultats doivent être étendus au niveau national pour augmenter la robustesse de l'analyse et définir d'autres paramètres comme la localisation géographique.

Mots clés : Syndrome LTP, allergie pêche, allergène moléculaire, nsLTP, clinique LTP, biologie LTP, sensibilisation nsLTP

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Michael FAYON,

Tous mes remerciements. Vous avez accepté sans hésiter de présider le jury de cette thèse et me faites l'honneur de juger mon travail.

A mon Directeur de Thèse, Monsieur le Docteur Julien GORET,

Pour avoir accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Toute ma gratitude pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes conseils. Merci pour ta patience à mes côtés, cela a été un plaisir de travailler avec toi.

A mon rapporteur de thèse, Madame le Docteur Maeva ZYSMAN,

Pour vous être rendu disponible pour réaliser le travail de relecture de ma thèse. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements

A Madame le Docteur Ophélie BARBIER,

Qui a répondu présente dès lors que je lui ai demandé de participer à mon jury de thèse. Merci pour ta disponibilité.

A Monsieur le Docteur Hervé MASSON,

Qui me fait l'honneur d'apporter son expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse

A mes proches, ma famille, mes ami(e)s

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers chacun d'entre vous pour le soutien inestimable que vous m'avez apporté tout au long de mes études. Votre présence, vos encouragements, ont été une source inestimable de motivation.

Les sacrifices que vous avez consentis à faire pour me permettre de me concentrer sur mes études ne sont pas passés inaperçus. Vous avez été un pilier essentiel dans mon parcours académique.

Votre compréhension et votre patience m'ont permis de poursuivre mes rêves et d'atteindre ce jalon important dans ma carrière.

Aujourd'hui, alors que j'atteins cette étape cruciale, je n'oublie pas le rôle que vous avez joué dans ma réussite.

Sachez que je suis profondément reconnaissante de vous avoir à mes côtés, et je suis heureuse de partager cette réussite avec vous.

Merci d'avoir fait partie de cette aventure et d'avoir rendu cette réalisation possible. Vous êtes le socle sur lequel je me suis appuyée pour construire mon avenir, et je ne pourrais pas être plus reconnaissante de vous avoir comme famille et ami(e)s.

Je vous prie de bien vouloir recevoir toute ma reconnaissance, et vous fais la promesse que je ferais de mon mieux pour rendre votre soutien digne de cette réussite.

Pour ne pas citer, je remercie ma mère pour son soutien durant toutes ces années, Noam qui a toujours su me donner le sourire, ainsi que toute ma famille pour leur présence constante quelles que soient les circonstances.

Merci à tous mes amis de Bordeaux et de Paris d'avoir répondu présent toutes ces années et qui pour certains me font l'honneur de leur présence à ma soutenance. Une mention particulière à Imène et Mariyam qui n'ont pas hésité à prendre de leur temps pour m'aider à l'élaboration de cette thèse.

TABLE DES MATIÈRES

1 REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	9
1.1 Introduction et objectifs de travail.....	9
1.2 Caractéristiques protéiques des nsLTP.....	10
1.2.1 Structure moléculaire.....	10
1.2.2 Résistance à la digestion et la chaleur.....	12
1.2.3 Fonction biologique des nsLTP.....	12
1.3 Allergénicité et reconnaissance par le système immunitaire des nsLTP.....	13
1.3.1 Physiopathologie des hypersensibilités immédiates.....	13
1.3.2 Rôle lipides ligands.....	19
1.3.3 Reconnaissance par le système immunitaire.....	20
1.3.4 Le ligand lipidique de Pru p 3 est responsable de l'activation des cellules présentatrices d'antigènes.....	20
1.3.5 Le lipide-ligand de Pru p 3 augmente la capacité à sensibiliser les souris par voie épicutanée.....	21
1.3.6 Pru p 3 est liée par CD1d en présence du lipide-ligand.....	21
1.3.7 Pru p 3 pourrait jouer un rôle en tant que saposine externe.....	22
1.4 Sources et voies de sensibilisation.....	22
1.4.1 Distribution tissulaire dans les végétaux : vers une sensibilisation digestive et cutanée.....	23
1.4.2 Pollens et cannabis : vers une sensibilisation aéroportée.....	24
1.4.2.1 Pollens.....	24
1.4.2.2 Cannabis.....	26
1.5 Répartition géographique du syndrome LTP.....	27
1.5.1 Zone méditerranéenne vs le reste du monde.....	27
1.5.2 Epidémiologie.....	28
1.6 Manifestations cliniques.....	32
1.6.1 Manifestations cliniques.....	32
1.6.2 Co- facteur : facteurs facilitant l'expression clinique de la sensibilisation.....	33
1.7 Démarche diagnostique.....	34
1.7.1 Interrogatoire.....	34
1.7.2 Tests cutanés.....	35
1.7.3 IgE spécifiques.....	36
1.7.3.1 Puces à allergènes.....	37
1.7.3.2 Interprétation des tests d'allergie in vitro multiplexés:.....	38
1.7.4 Test de provocation ?.....	40
1.8 Prise en charge.....	40
1.8.1 Évictions alimentaire.....	40
1.8.2 Immunothérapie sublingual (ITS).....	41
2 ETUDE EXPÉRIMENTALE.....	42
2.1 Matériels et méthodes.....	42
2.1.1 Critère d'éligibilité des patients.....	42

2.1.2 Variables analysées.....	42
2.1.3 Critère de jugement.....	43
2.1.4 Analyses statistiques.....	43
2.1.5 Aspects réglementaire et éthiques.....	43
2.2 RÉSULTATS.....	43
2.2.1 Population étudiée et caractéristiques.....	43
2.2.2 Association univariée des caractéristiques clinico-biologiques des patients sensibilisés aux LTP.....	45
2.2.3 Profils de sensibilisation aux LTPs.....	47
3 DISCUSSION.....	48
4 Conclusion.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

aAPC : Artificial Antigen Presenting cell

AF: allergy food : allergie alimentaire

BCR: récepteur de la cellule B

CCD: déterminants de la réactivité croisée des glucides

CRD : component resolved diagnostic, Diagnostic résolu par composant

DBPCFC : double-blind placebo-controlled food challenge

EAST : allergeo-sorbent test enzymatique inverse

ELISA : dosages immuno-enzymatiques

FDEIA : food-dependant exercise-induces anaphylaxis

FEIA : dosages immuno-enzymatiques fluorescents

IL-4: Interleukine 4

IL-5: Interleukine 5

iNKT: cellule natural killer

ITS : immunothérapie spécifique

MBAD : technologies de systèmes experts pour soutenir les diagnostics d'allergie basés sur les molécules

moDC : Generation of human antigen-presenting cells

nsLTP: protéine de transfert lipidique non spécifique

OAS: oral allergy syndrom

PMBCs: peripheral blood mononuclear cells

PRR: Pattern Recognition Receptor

PNeO: polynucléaire éosinophile

RAST : dosages radioallergosorbents

sIgE : IgE spécifique(s)

SAO: syndrome d'allergie oral

SPT: skin prick test

TAB (MTB) : test d'activation des basophiles

TLR : Toll Like Receptor

TPO: test de provocation oral

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure des protéines de transfert des lipides

Figure 2 : Mécanismes immunologiques de la phase de sensibilisation de l'allergie IgE dépendante

Figure 3 : Mécanismes immunologiques de la phase de déclenchement de l'allergie IgE-dépendante

Figure 4 : Les principales allergies induites par le cannabis

Figure 5 : Flow chart de l'étude

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données démographiques et caractéristiques clinico-biologiques. Les données sont exprimées en nombre de patients (%) ou en valeur médiane (interquartiles, IQ)

Tableau 2 : Association univariée des caractéristiques clinico-biologiques entre patients sensibilisés et patients non sensibilisés aux nsLTP, exprimée en nombre de patient (%) ou en médiane (IQ)

Tableau 3 : Analyse en sous groupe de patient mono- et poly-sensibilisés aux nsLTP

Tableau 4 : Listes des LTP positives chez les patients sensibilisés

1 REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1 Introduction et objectifs de travail

Les Protéines de Transfert de Lipides non spécifiques (nsLTP) sont une famille de molécules multigéniques ubiquitaires exprimées dans le règne végétal. Elles sont apparues il y a 470 millions d'années chez les marchantiophyta, les premières plantes ayant poussé sur Terre après les algues rouges et vertes. Malgré leur longévité, les nsLTP n'ont été découvertes chez les plantes qu'il y a environ 40 ans, par le Dr Jean-Claude Kader. La longévité biologique des nsLTP au fil du temps est probablement dû à leur rôle important dans la défense des plantes contre le stress biotique et abiotique. Ils sont exprimés dans différents tissus végétaux et dans différentes conditions environnementales. Elles ont été nommées ainsi du fait de leur capacité de transporter des lipides à travers les membranes cellulaires. Elles jouent un rôle de défense contre les agressions bactériennes et fongiques et aussi environnementales comme la sécheresse, le froid, la chaleur ou le sel.

De nombreuses autres études ont démontré que les nsLTP sont des allergènes importants de plusieurs pollens et aliments végétaux appartenant à la fois à la famille très répandue des Rosacées et à de nombreuses autres espèces plus éloignées phylogénétiquement. Ils peuvent provoquer des réactions systémiques chez les sujets sensibilisés. Contrairement à l'allergie alimentaire liée à Bet v 1 ou à la profiline, des réactions impliquant les nsLTP se produisent également avec les céréales. Il a également été observé que la sensibilisation nsLTP pouvait induire d'autres pathologies allergiques liées à l'alimentation, notamment l'asthme et l'anaphylaxie induite par l'exercice et dépendant de l'alimentation (FDEIA). Les études sur la sensibilisation à une nsLTP et sur la réaction clinique qui en découle concernent principalement les sujets vivants dans la zone méditerranéenne. Aussi, elles montrent que les personnes non sensibilisées au pollen présentent généralement des réactions plus graves (1) (2).

Les nsLTP sont considérées comme des panallergènes. Bien qu'il existe des patients allergiques aux nsLTP provenant d'une seule source allergique (fréquemment Pru p 3, nsLTP de la pêche), ils sont plus fréquemment sensibilisés à différentes nsLTP. C'est ce qu'on appelle le syndrome LTP. Ce syndrome peut affecter les patients sensibilisés aux nsLTP de la famille des rosacées et/ou à d'autres nsLTP provenant de sources allergiques multiples. Ces sources ne sont pas taxonomiquement apparentées et ne présentent pas de schéma de sensibilisation particuliers, ce qui participe à la complexité de leur prise en charge. Le nombre élevé d'aliments végétaux concernés, indépendamment de la gravité, a un impact important sur la qualité de vie des patients, nécessitant des régimes très restrictifs.

Au cours des 30 dernières années, de nombreux chercheurs ont contribué à notre compréhension de la structure, de la fonction et des propriétés de liaison aux IgE des nsLTP, apportant la preuve de l'entité clinique du ou des syndromes nsLTP, désormais bien reconnu par l'ensemble de la communauté scientifique internationale, notamment par l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI). (3)

À ce jour, peu d'études ont été faites concernant les caractéristiques cliniques de ces patients présentant un syndrome LTP. La capacité à pouvoir identifier un profil clinico-biologique représente pourtant un enjeu majeur au vu de la complexité et de la gravité de la maladie. L'origine et la

sensibilisation des patients présentant un syndrome LTP sont complexes rendant leur prise en charge difficile.

Dans la présente étude, **l'objectif principal était de déterminer les caractéristiques des patients présentant une sensibilisation unique, multiples ou associées aux LTPs.** Les objectifs secondaires étaient de :

- Définir si le test Pru p 3 peut servir de témoin d'une sensibilisation aux nsLTP. Nous savons qu'il est possible, mais peu fréquent, que ce test soit négatif alors qu'une autre LTP serait positive. Nous souhaitons donc identifier les nsLTP les plus impliquées et utiles au diagnostic.
- Faire la photographie des manifestations cliniques des allergies médiées par les nsLTPs en Aquitaine et donc en dehors de la région méditerranéenne.

1.2 Caractéristiques protéiques des nsLTP

1.2.1 Structure moléculaire

Bien que la LTP soit présente dans différentes familles poly génétiques de plantes, et que certaines LTP issues de différentes espèces végétales présentent moins de 30 % d'identité de séquences d'acides aminés, la structure tertiaire des LTP définissant les épitopes conformationnels des IgE est hautement conservée. Pour cette raison et du fait de la forte réactivité croisée des IgE entre les LTP, ils sont appelés panallergènes.

La structure 3D est stabilisée par quatre liaisons disulfures intra moléculaire qui confère une grande stabilité, ce qui se traduit par une résistance à la digestion protéolytique et aux traitements thermiques.

Ces caractéristiques permettent aux allergènes appartenant à cette famille d'atteindre les cellules effectrices sous une forme non fragmentée et réactive aux IgE, capables de provoquer des symptômes allergiques systémiques graves (4).

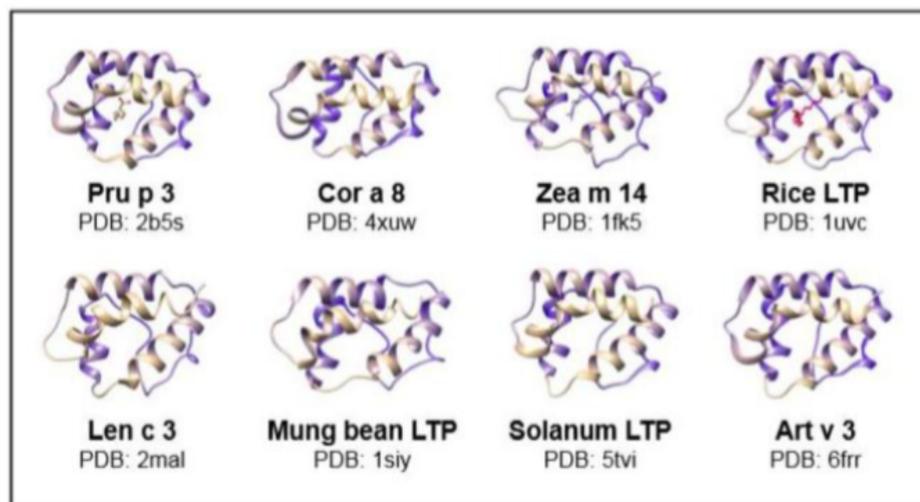


Figure 1. Structure des protéines de transfert des lipides (5)

Ce sont de petites protéines non glycosylées de 6 à 9 kDa. Elles sont codées par plusieurs familles de gènes et sont présentes dans de nombreuses plantes à fleurs. Actuellement, 46 nsLTP ont

été répertoriées par le sous-comité de la nomenclature des allergènes de l'OMS/IUIS (annexe 3). La plupart des nsLTP sont synthétisées avec un peptide signal N-terminal, qui dirige les protéines vers l'espace extracellulaire, apoplasique. Plusieurs nsLTP contiennent également un motif séquence C-terminal pour l'ajout post-traductionnel d'une encre glycosylphosphatidylinositol (GPI). Ces encres GPI ciblent les nsLTP sur les surfaces de la membrane plasmique.

Sur la base de leur masse moléculaire, les nsLTP sont regroupées en deux types, nsLTP 1 et 2.

Le groupe 1 (ou PTL 1 ou nsLPT 1) représente la majorité des nsLTP. Elles sont basiques. Leur point isoélectrique se situe entre 9 et 10. Les acides aminés chargés, très abondants, sont très souvent conservés au sein des nsLTP 1 (aspartate, arginine et lysine) (6). Elles sont faites de 92 acides aminés environ (de 90 à 95). Elles sont caractérisées par la position, très conservée, de 8 résidus cystéine, qui forment 4 ponts disulfure, ce qui entraîne une très bonne stabilisation de la structure tertiaire. Leur structure secondaire se compose de 4 hélices alpha mais aussi d'une longue région C-terminale (queue) apparemment peu ou pas structurée. Leur structure tridimensionnelle a été étudiée par diffraction aux rayons-X et par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), montrant un repliement globulaire, stabilisé par les ponts-disulfures. C'est dans ce repliement que les lipides sont transportés. Des nsLTP 1 ont notamment été trouvées et étudiées sur les parois cellulaires de différentes plantes dont *Arabidopsis thaliana* ou *Ricinus communis*. Elles disposent dans leur région centrale d'une cavité hydrophobe flexible formant un minuscule tunnel à 2 entrées (une petite et une large). Ce tunnel est hydrophobe parce qu'il est constitué de plusieurs résidus à chaînes latérales hydrophobes (notamment alanine, isoleucine, leucine, proline et valine). Deux acides aminés positifs (arginine et lysine) sont situés au voisinage de la plus grande entrée, interagissant avec les parties hydrophiles des lipides. La partie hydrophile des acides gras reste exposée au solvant et leur partie hydrophobe est aspirée dans le tunnel. Ce tunnel permet la liaison et le transport de divers lipides.

Le groupe 2 (ou PTL 2 ou nsLPT 2) rassemble des nsLTP plus courtes (70 acides aminés de 7 kDa environ) mais dotées comme dans le groupe 1 d'un poids élevé, d'une activité de transfert de lipides, et de 4 ponts disulfure conservés. Elles ont le même profil de structure secondaire que les nsLTP 1, mais s'en différencient par le fait qu'elles ne forment que 3 hélices alpha et qu'elles présentent une région à 2 hélices plus courtes. Comme chez les nsLTP 1, la région C-terminale ne présente aucune structuration particulière. La cavité hydrophobe n'a pas la forme d'un tunnel, mais d'une excavation de section globalement triangulaire, dont les parois sont des acides aminés hydrophobes : alanine, cystéine, isoleucine, leucine, phénylalanine et valine. Cette conformation pourrait être plus flexible que celle en tunnel des nsLTP 1, ce que explique l'association de stérols avec des nsLTP 2 plutôt qu'avec des nsLTP 1.

Dans les deux groupes, les protéines nsLTP présentent une certaine **élasticité permettant d'adapter le volume de la cavité à différentes tailles de phospholipides. Il n'y a pas de spécificité dans les interactions, ce pourquoi les nsLTP sont aussi dénommées Protéines de Transfert de Lipides non spécifiques**. Les études structurales des nsLTP ligands ont fourni la preuve que la cavité interne hydrophobe peut se lier à une gamme de ligands différents, y compris les **acides gras, l'acide coenzyme A et les phospholipides**. De plus, la liaison au ligand affecte l'orientation de certains résidus d'acides aminés conservés dans la région C-terminale et induit un changement de conformation, comme cela a été démontré pour Pru p 3, Jug r 3 et Mal d 3 (6). Une comparaison détaillée des structures de nsLTP de maïs en complexe avec divers ligands révèle un nouveau mode de liaison dans un complexe nsLTP-oléate qui n'a pas été vu auparavant. En outre, dans le complexe, le

ligand se lie à la cavité de la protéine selon deux orientations avec une occupation égale. Le volume de la cavité hydrophobe dans la nsLTP du maïs montre une certaine variation en fonction de la taille des ligands liés.

La plasticité structurelle de la cavité de liaison du ligand et l'implication prédominante d'interactions de Van Der Waals non spécifiques avec la queue hydrophobe des ligands fournissent une explication structurelle de la non-spécificité du nsLTP du maïs. **La cavité hydrophobe des nsLTP peut accueillir divers ligands de C10 à C18.** Le ricinoléate C18:1, dont le groupe hydroxyle se lie à l'Ala68, imite probablement la liaison des monomères de la cutine, ce qui a une importance biologique. Certains des sites de liaison du myristate dans l'albumine du sérum humain ressemblent à la nsLTP du maïs, ce qui implique l'importance d'un faisceau hélicoïdal pour accommoder la liaison non spécifique des acides gras.

1.2.2 Résistance à la digestion et la chaleur

Les ponts disulfures contribuent au repliement des nsLTP en une structure compacte à haute stabilité thermique et protéolytique, ce qui pourrait expliquer leur forte allergénicité. Des expériences *in vitro* ont confirmé la stabilité de Pru p 3 et sa résistance à la digestion et au traitement thermique dans un environnement acide. Cependant, lors de la réalisation de ces expériences dans des conditions de pH neutre la stabilité de Pru p 3 et Cor a 8 est réduite. Ceci pourrait être dû au clivage des liaisons disulfures à pH neutre et à haute température. Il est intéressant de noter que la stabilité à la dégradation endolysosomale semble également différer au sein de la famille des protéines nsLTP, puisque Pru p 3 a montré une plus grande résistance par rapport à Cor a 8. Ces données indiquent une résistance sélective des nsLTP. Il reste à montrer si la liaison des lipides ou les différences structurelles entre les nsLTP pourraient être à l'origine de cette résistance sélective. (2)

1.2.3 Fonction biologique des nsLTP

Les nsLTP participent à la biosynthèse des membranes lipidiques. Leur présence est connue chez les plantes terrestres où elles sont abondamment exprimées dans la plupart des tissus. Le rôle biologique majeur des nsLTP semble être le **transfert et le dépôt de lipides pour l'assemblage de polymères barrières complexe à la surface des tissus et organes végétaux, tel que les cires sur les feuilles, la subérine dans les graines et les racines et la sporopollenine dans les graines de pollen.**

Ces barrières sont nécessaires pour contrôler les flux de gaz et de liquides, mais sont également importantes pour la protection des plantes contre les stress biotique et abiotique. En effet, l'implication des nsLTP dans la signalisation lors d'une attaque de pathogène et dans la défense contre les températures extrêmes ou la sécheresse a été démontrée. (2)

1.3 Allergénicité et reconnaissance par le système immunitaire des nsLTP

La structure tertiaire des nsLTP définit des épitopes conformationnels reconnus par les IgE spécifiques. Ces épitopes sont hautement conservés. Comme décrit ci-dessus, la structure 3D stabilisée par quatre liaisons disulfure intramoléculaires confère une grande stabilité. Cette caractéristique permet aux nsLTP de diffuser dans l'organisme et d'atteindre les cellules effectrices sous une forme non fragmentée et reconnaissable par les IgE. Elles sont donc capables de provoquer des symptômes allergiques systémiques graves. (4) Jusqu'à présent, il a été démontré que 4 épitopes

IgE majeur (immunodominants) de Pru p 3 sont partagés par les LTP des fruits de la famille des Rosacées.

Dans une cohorte de patients espagnols et italiens allergiques à la pêche, une réponse dominante Th2 a été identifiée. Parmi plusieurs épitopes de cellule T, des régions immunodominantes d'activation des cellules T de Pru p 3 ont été détectées. En revanche, d'autres nsLTP d'espèces plus lointainement apparentées, comme Cor a 8 chez la noisette (*Corylus avellane*) et Hel a 3 chez la graine de tournesol (*Helianthus annuus*), ne contiennent pas ces séquences épitopiques conservées. Dans une étude sur des patients allergiques à la noisette et à la pêche, le rôle immunodominant de Pru p 3 a été confirmé, mais aucun épitope de cellule T spécifique de Cor a 8 n'a été identifié. Ceci tend vers l'existence d'une réactivité croisée plutôt qu'une véritable sensibilisation primaire à Cor a 8. Ces données moléculaires suggèrent que Pru p 3 pourrait être le sensibilisateur primaire à l'origine de l'allergie alimentaire induite par nsLTP dans certaines populations. L'abondance des nsLTP allergènes dans l'aliment incriminé peut également contribuer au risque allergique. Alors que la concentration de Pru p 3 dans la peau de la pêche est comparativement élevée (environ 6 mg/g de peau de contre environ 66 µg/g dans la peau de pomme), les nsLTP des noix et des noisettes sont accumulées dans la peau brune de l'embryon et la concentration par noix et comparativement faible par rapport à la pêche (3).

1.3.1 Physiopathologie des hypersensibilités immédiates

Physiopathologie des allergies IgE médiée

L'allergie IgE-dépendante, se décompose en deux grandes étapes, sensibilisation et déclenchement:

- **SENSIBILISATION**

Sensibilisation

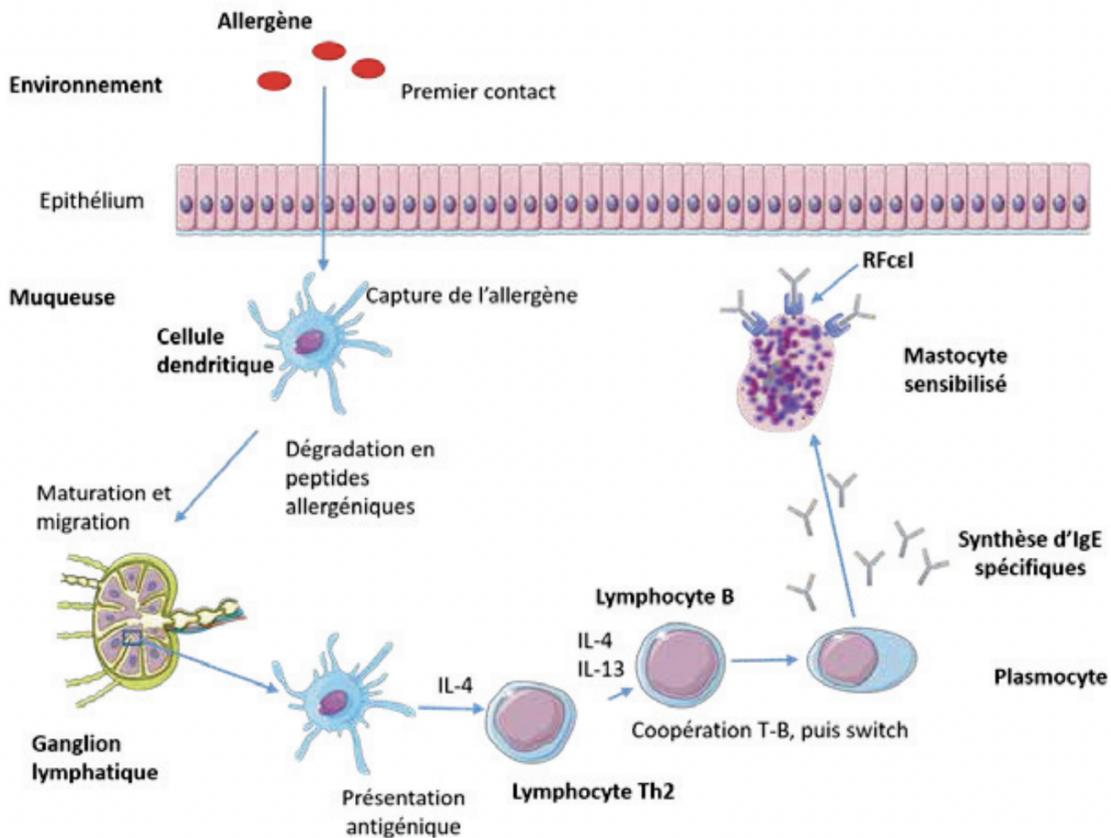


Figure 2. Mécanismes immunologiques de la phase de sensibilisation de l'allergie IgE-dépendante.

Tout commence par la pénétration de l'allergène dans l'organisme provenant de l'environnement par différentes voies : l'inhalation, l'ingestion, la voie oculaire ou cutanée. Il se retrouve ainsi au contact d'une muqueuse ou de la peau, interfaces de l'organisme et de l'environnement (Figure 2). On a longtemps pensé que l'entrée des allergènes dans l'organisme était passive. Cette notion est actuellement en partie remise en question, car le rôle actif de certains allergènes a été démontré (7). Par exemple, Der p 1, principal allergène moléculaire des acariens de la poussière domestique, est une enzyme de type cystéine protéase capable de cliver les jonctions serrées entre les cellules de l'épithélium bronchique, facilitant ainsi son entrée (et celles des autres allergènes associés) dans la muqueuse. Puis, une fois dans la muqueuse, l'allergène se retrouve au contact des nombreuses cellules immunitaires situées sous l'épithélium (Figure 2).

La cellule dendritique jouera un rôle de sentinelle du système immunitaire (8) : sous une forme immature, ces cellules stationnent dans les tissus périphériques et scrutent l'environnement à la recherche d'un danger, notamment via des récepteurs de l'immunité innée comme les PRRs (Pattern Recognition Receptor), dont la famille la plus connue, celle des Toll-Like Receptors (TLR) qui sont des récepteurs des cellules T. Ce sont des récepteurs de l'immunité innée qui reconnaissent de nombreuses molécules du micro-environnement (telles que les PAMPs ou Pathogen-Associated Molecular Patterns) et qui permettent de moduler la nature de la réponse immunitaire adaptative, par exemple en fonction des signaux reçus à partir du microbiote (9) (10). Cette cellule dendritique

possède de grandes capacités d'internalisation des antigènes, par toutes les modalités possibles (phagocytose, pinocytose, endocytose par récepteurs).

Dans son état immature elle est donc capable d'internaliser les allergènes qui se retrouvent ainsi dans des endosomes (précoces puis tardifs). Une fois dans la cellule, ces allergènes subissent un phénomène d'apprêtement : ils sont découpés en petits peptides puis associés aux molécules du CMH de classe 2 (voie d'apprêtement des antigènes exogènes). Le complexe CMH-peptide allergénique est ensuite exprimé à la surface de la cellule dendritique (11).

La cellule dendritique, activée à la fois par le contact avec l'allergène et par les signaux de danger reçus en même temps par ses PRRs, subit un processus de maturation au cours duquel elle aura lieu des modifications morphologiques. Elle acquiert ainsi toutes les caractéristiques nécessaires à la présentation antigénique. Simultanément à cette maturation, les cellules dendritiques quittent les tissus périphériques et migrent, via la lymphe, dans le paracortex (ou zone T) des ganglions lymphatiques de drainage où elles iront à la rencontre du lymphocyte T de type CD4 (12). Dans cette zone, la cellule dendritique mature présente les peptides allergéniques associés aux molécules du CMH-II au lymphocyte T CD4 naïf (figure 1).

L'interaction entre le complexe CMH-peptide et les TLR génère plusieurs signaux nécessaires pour activer correctement un lymphocyte naïf :

- **Signal 1**, généré par l'interaction spécifique des deux cellules, c'est-à-dire que ne s'activeront que les lymphocytes T possédant un TLR capable de reconnaître précisément les peptides de l'allergène initial.
- **Signal 2** ou signal de costimulation, transmis via les molécules CD80 et CD86 libérées par les cellules dendritiques.
- **Signal 3** ou signal cytokinique, libéré également par les cellules dendritiques, qui orientera la différenciation du lymphocyte CD4 en différentes sous populations de lymphocytes T effecteurs (Th1, Th2 ou Th17) ou régulateurs (Tregs). C'est la notion de polarisation de la réponse lymphocytaire (13). Dans le cas de l'allergie IgE-dépendante, la cytokine importante est l'Interleukine 4 (IL-4), car sa sécrétion oriente la différenciation des lymphocytes T CD4 en lymphocytes Th2 (11). Il existe une controverse quant au rôle de l'IL-4 dans l'induction de cette différenciation. De nombreux types cellulaires (les cellules dendritiques, les polynucléaires basophiles, les mastocytes, les polynucléaires éosinophiles, les Natural Killer T cells (NKT)...) pourraient être impliqués à des degrés divers, en fonction de la nature de l'antigène (haptène versus antigène protéique) et de l'organe impliqué (peau versus muqueuses digestive ou pulmonaire) (14) (15).

Chez les sujets atopiques, il est reconnu depuis longtemps que la prédisposition à produire des IgE en excès provient initialement d'un déséquilibre de la balance Th1/Th2 dans le sens d'un excès de Th2. Néanmoins, il a été démontré que ce profil de réponse vient en fait, d'une anomalie du compartiment des lymphocytes T régulateurs ou Tregs, cette prédisposition génétique étant majorée par les anomalies du microbiote intestinal liées à notre mode de vie. Ces lymphocytes Tregs moins efficaces seraient encore capables d'inhiber les réponses Th1, mais pas les Th2, induisant secondairement le déséquilibre Th1/Th2. On dit donc de l'allergie qu'il s'agit d'une maladie à profil Th2, mais le problème initial est en fait un problème de rupture de tolérance par défaut de fonctionnement des Tregs (16).

Parallèlement à l'interaction entre cellule dendritique et lymphocyte T, l'allergène gagne les ganglions lymphatiques par une autre voie, directe, via la lymphe jusqu'aux macrophages du sinus sous-capsulaire. Ces derniers présentent ensuite l'antigène au lymphocyte B sans l'avoir internalisé.

Le lymphocyte B reconnaît à son tour l'antigène de manière spécifique, via son récepteur de la cellule B (BCR). Une coopération est ensuite nécessaire entre le lymphocyte B et le lymphocyte T CD4 Th2, tous deux spécifiques du même allergène, afin que ce dernier donne les deux signaux nécessaires au switch du lymphocyte B. Un signal est membranaire et correspond à l'interaction CD40 Ligand du lymphocyte/CD40 du lymphocyte B, l'autre est soluble et correspond à la sécrétion par le lymphocyte Th2 d'IL-4 (dont le récepteur est présent sur le lymphocyte B). Sous l'influence de ces deux signaux, le lymphocyte B subit une commutation de classe et se différencie en un plasmocyte sécrétant des IgE. Ces IgE seront spécifiques de l'allergène initial puisque toutes les étapes décrites l'étaient également.

Ces IgE sont cytophiles, elles ne restent pas longtemps sous forme libre dans le sérum. Elles vont rapidement se fixer via leur fraction constante Fc au RFcε1 (récepteur au fragment constant des IgE de type 1) des polynucléaires basophile circulants et des mastocytes tissulaires (17). Ces cellules sont alors sensibilisées, recouvertes d'une couronne dense d'IgE spécifiques de l'allergène (de l'ordre de 500 000 RFcε1 par cellule...).

C'est la fin de la phase de sensibilisation (figure 1). Ce récepteur étant de forte affinité, une fois les IgE fixées dessus avec leur domaine Fab (fragment de liaison à l'antigène) pointant vers l'extérieur, cette liaison se fera pour plusieurs mois à années, expliquant l'effet à long terme de la sensibilisation.

On peut noter que les conditions réelles aboutissant à la sensibilisation d'un individu ne sont sans doute pas aussi simples. La phrase « lors du premier contact avec l'allergène » est souvent en réalité inexacte. Par exemple, les personnes adultes deviennent allergiques à un pollen alors qu'elles étaient en contact avec depuis leur enfance. Une explication n'est pas facile à apporter, une des hypothèses résiderait dans le contexte de la rencontre entre l'allergène et l'individu, comme des conditions plus ou moins inflammatoires ou des altérations de l'environnement (plus de pollution, moins de poussière...), Tout cela conduirait à modifier la nature des signaux de dangers reçus par les cellules immunitaires via leurs PRRs au moment où elles détectent et capturent l'allergène, modulant au final la nature de la réponse immunitaire induite.

- **DECLENCHEMENT**

C'est le second contact ainsi que les suivants avec l'allergène : une nouvelle phase de la maladie appelée phase de déclenchement ou phase de réexposition se mettra en place et sera responsable de la survenue des symptômes. Cette phase se subdivise en deux sous parties : les phases immédiate et tardive.

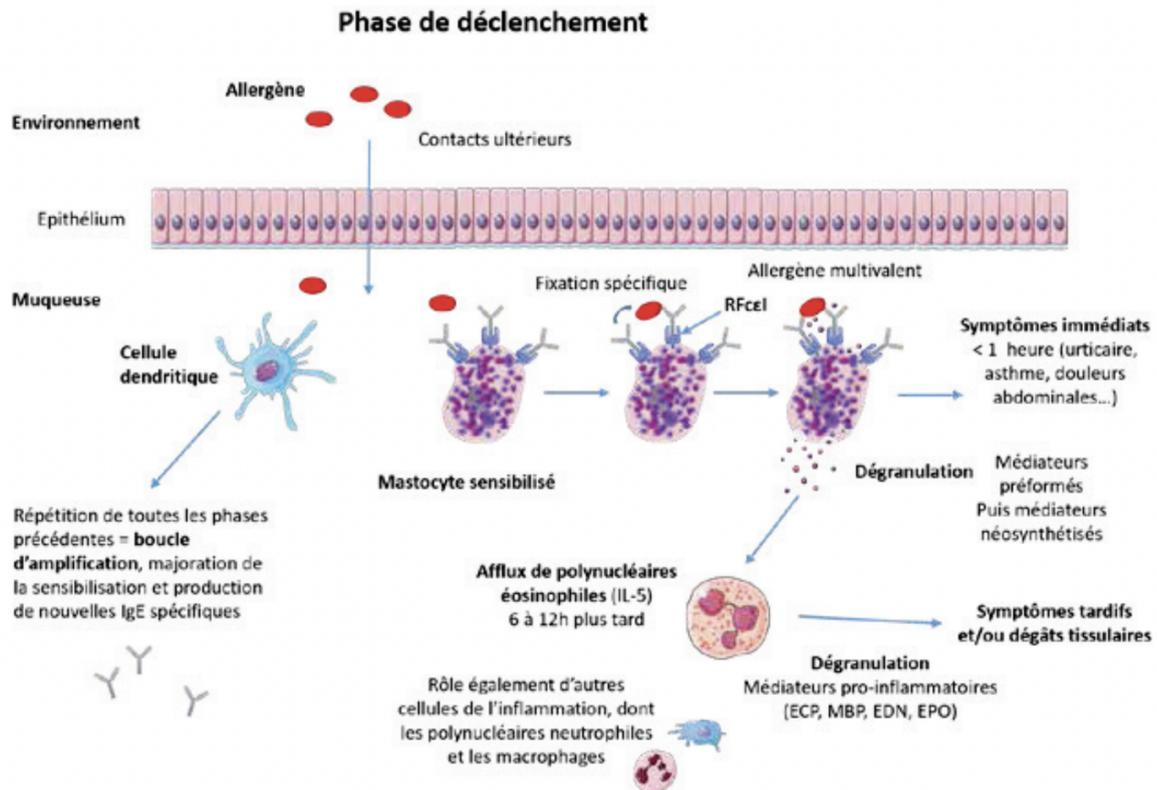


Figure 3. Mécanismes immunologiques de la phase de déclenchement de l'allergie IgE-dépendante

1) Partie immédiate

Lorsqu'un individu sensibilisé est réexposé à un allergène, les premiers événements mis en jeu constitueront la phase immédiate (Figure 2), ancienne dénomination de la classification de Gell et Coombs.

En effet, les symptômes surviennent rapidement, en moins d'une heure et souvent en quelques minutes après le contact (environ 15 à 30).

D'un point de vue physiopathologique, lorsque l'allergène pénètre dans l'organisme, il retourne au niveau des muqueuses ou de la peau, mais rencontre cette fois, en plus des cellules dendritiques, des mastocytes sensibilisés (porteurs d'IgE spécifiques de l'allergène en question). Si l'allergène passe rapidement au niveau sanguin, il sera reconnu par des polynucléaires basophiles sensibilisés. Les IgE fixées sur ces cellules reconnaissent spécifiquement l'allergène très rapidement. La seule fixation d'une IgE via son Fab sur l'allergène ne suffit pas à induire l'activation du mastocyte (17). Elle permet cependant le rapprochement d'une ou de plusieurs autres IgE fixées sur leurs récepteurs (Figure 2). Il est ensuite nécessaire que l'allergène soit multivalent pour qu'au moins deux IgE spécifiques se fixent et créent un phénomène de pontage, permettant l'induction d'une signalisation cellulaire plus intense via les deux RFcε1 sous-jacents (passant par différentes voies de signalisation dont la voie calcique). Lorsqu'au moins deux récepteurs sont mis en jeu, l'activation de la cellule atteint un niveau suffisant pour induire une dégranulation des mastocytes (ou des polynucléaires basophiles) (18).

Après activation, ces cellules libèrent très rapidement le contenu de leurs granules dans le milieu extracellulaire par exocytose (ou dégranulation). Les mastocytes et les polynucléaires basophiles ont des localisations anatomiques différentes, mais ont tous deux un cytoplasme très riche en granulations basophiles. Il est donc généralement admis que ces deux cellules sont équivalentes sur le plan fonctionnel. La dégranulation induit la libération de médiateurs préformés (c'est-à-dire formés avant l'activation de la cellule) (Figure 2). Ces médiateurs sont variés, mais le plus important est l'histamine (19). On trouve également la tryptase, biomarqueur utile en clinique dans le cadre des réactions anaphylactiques et divers facteurs chimiotactiques dont des cytokines. Les contenus des granules des polynucléaires basophiles et des mastocytes ne se recoupent que partiellement : par exemple, les deux types cellulaires libéreront de l'histamine, mais seuls les mastocytes libéreront de la tryptase (20). L'histamine libérée se fixe ensuite sur ses récepteurs, principalement de type H1, ce qui génère de nombreux effets dont l'hypersécrétion de mucus, la bronchoconstriction, la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité capillaire et l'œdème de la muqueuse. Ainsi, si l'on prend l'exemple d'un aéroallergène dans la muqueuse respiratoire, tous ces effets combinés seront responsables de la survenue d'une crise d'asthme quelques minutes après le contact avec l'allergène.

En plus de la dégranulation, l'activation par l'allergène des mastocytes et des polynucléaires basophiles induit la fabrication de nouveaux médiateurs. Ces médiateurs néosynthétisés seront libérés environ une heure après le contact avec l'allergène et durant approximativement les quatre premières heures. Ces médiateurs sont principalement des dérivés de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires. Ils nécessitent pour leur synthèse l'activation de la Phospholipase A2. Ils composent deux grandes familles, les leucotriènes (principalement C4, D4 et E4 dans l'allergie qui sont issues de la voie de la lipooxygénase ou LOX) et les prostaglandines (principalement Pg D2 et E2 qui sont issues de la voie de la cyclooxygénase ou COX) (21) (22). Ces médiateurs induisent à peu près les mêmes effets que l'histamine (hypersécrétion de mucus, hyperperméabilité, bronchoconstriction...). Ils ont donc comme rôle principal de prolonger les symptômes. Par ailleurs, ils possèdent de puissantes propriétés chimiotactiques. Ils vont attirer vers le lieu de leur sécrétion les cellules de l'inflammation et cela conduira directement à la phase suivante, la phase tardive.

2) **Partie tardive**

Six à douze heures après le contact avec l'allergène, sous l'influence des facteurs chimiotactiques, les cellules de l'inflammation infiltrent le tissu périphérique ayant servi de porte d'entrée dans l'organisme (Figure 2). Cela sera responsable de la phase tardive de l'hypersensibilité immédiate (et non « retardée » pour éviter les confusions avec l'hypersensibilité retardée ou de type IV).

Différents acteurs cellulaires pro-inflammatoires interviennent à ce stade, dont les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages, mais la cellule centrale de la phase tardive est le polynucléaire éosinophile (PNEo) (23).

Les PNEo sont attirés dans le tissu périphérique principalement par l'interleukine 5 (IL-5) sécrétée par les lymphocytes Th2. Ils expriment sur leur membrane le RFcII (récepteur au fragment constant des IgE de type 2, de faible affinité, appelé également CD23)(20). Contrairement au RFcI, celui-ci ne fixe pas les IgE libres, mais seulement les IgE sous la forme de complexes immuns préalablement fixés sur leur cible. Or, chez le sujet allergique, même si la majorité des IgE sont fixées à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles, une partie reste toujours sous forme

libre, prête à se complexer à l'allergène lors de son retour dans l'organisme. Les complexes immuns IgE spécifique/allergène ainsi formés possèdent la capacité d'activer le PNEo via son RFcεII. Cette interaction conduit à l'activation, puis la dégranulation du PNEo (Figure 2). Cette cellule dispose d'un équipement cytoplasmique très riche en granulations éosinophiles contenant de nombreux médiateurs inflammatoires, comme la protéine basique majeure (MBP), la protéine cationique des éosinophiles (ECP) (dont la concentration sérique est parfois utilisée en clinique comme un marqueur du degré d'activation des PNEo), la neurotoxine des éosinophiles (EDN) ou le peroxydase des éosinophiles (EPO) (responsable d'une importante production de radicaux libres oxygénés) (24). La libération de ces médiateurs très pro-inflammatoires est toxique pour le tissu environnant et sera responsable de la survenue de lésions tissulaires. Chez de nombreux patients asthmatiques par exemple, les biopsies de tissus bronchiques, sièges de l'inflammation chronique et du remodelage tissulaire, sont infiltrées par de nombreux PNEo.

Enfin, il faut bien comprendre que lors des événements de la phase de réexposition, le retour de l'allergène stimulera à nouveau les cellules dendritiques de la muqueuse, ce qui engendrera la production de nouveaux lymphocytes de type Th2.

Aussi, dès la phase de sensibilisation, simultanément à la production de lymphocytes Th2 de type effecteur, des lymphocytes Th2 de type mémoire ont été générés. Ces cellules n'ont pas pour fonction d'exercer leurs effets tout de suite. Elles restent prêtes au retour de l'allergène, et pourront s'activer plus rapidement et plus intensément que lors du premier contact, favorisant d'autant plus la génération de nouveaux plasmocytes à IgE. Cela induira donc une production accrue d'IgE spécifiques. Or, lorsqu'il existe une forte synthèse d'IgE, l'expression du RFcεI est secondairement induite à la surface des cellules dendritiques, les rendant encore plus efficaces pour internaliser l'allergène. On constate donc qu'à tous les niveaux un système de boucle d'amplification très efficace se met en place, pérennisant la réaction immunitaire allergique sur le long terme et expliquant pourquoi, une fois le patient sensibilisé, il est si difficile de modifier en profondeur la nature de sa réponse.

1.3.2 Rôle lipides ligands

Bien que le rôle des protéines dans la sensibilisation allergique ait été largement étudié, les raisons pour lesquelles une protéine spécifique peut avoir une activité allergénique ne sont pas encore bien comprises. Plusieurs centaines d'allergènes protéiques ont été décrits (www.allergen.org) et un grand nombre de leurs épitopes ont été identifiés. Cependant, seulement 1 % des familles de protéines connues comprennent des allergènes et, en outre, tous les membres de ces familles ne sont pas allergènes. Bien qu'aucune caractéristique biochimique commune aux protéines allergènes n'ait été trouvée, il a été démontré que plus de 50 % des allergènes sont des transporteurs de lipides, y compris les allergènes Bet v 1, le principal allergène du pollen de bouleau, et 2S. Ces deux derniers contiennent une grande poche hydrophobe capable d'abriter et de stocker de nombreux composés lipidiques ainsi que des flavonoïdes.

Les études structurales des nsLTP ligand on fournit la preuve que la cavité interne hydrophobe peut se lier à une gamme de ligand différent, y compris les **acides gras, l'acide coenzyme A et les phospholipides, montrant ainsi sa grande flexibilité**. De plus, la liaison au ligand affecte l'orientation de certains résidus d'acides aminés conservés dans la région C-terminale et induit un changement de conformation, comme cela a été démontré pour Pru p 3, Jug r 3 et Mal d 3. Ces modifications structurelles peuvent également modifier la capacité de liaison aux IgE des nsLTP. (2)

1.3.3 Reconnaissance par le système immunitaire

Récemment, le ligand de Pru p 3, la LTP allergène de la pêche, a été identifié comme un dérivé de l'alcaloïde camptothécine lié à la phytosphingosine, une queue lipidique qui est insérée dans la cavité de Pru p 3. La phytosphingosine est un composant structural des membranes, tandis que la camptothécine est largement utilisée comme agent chimiothérapeutique pour sa capacité à inhiber l'activité enzymatique de la topoisomérase I (25). Les ligands lipidiques portés par les allergènes, ou exposés ensemble, pourraient influencer la réponse de l'hôte à l'allergène spécifique. En conséquence, les lipides immunorégulateurs pourraient contribuer de manière significative à l'allergénicité de plusieurs protéines. Toutes ces molécules sont des candidats intéressants en tant que structures non-soi reconnues par le système immunitaire inné et étant capables d'induire des réponses à tendance Th2 qui contribuent à l'allergie chez les individus sensibles.

Les cellules iNKT sont des lymphocytes T innés ayant d'importantes propriétés immunomodulatrices qui peuvent être dommageables comme dans l'inflammation allergique ou protectrices comme pour le maintien de la tolérance aux greffes par inhibition de l'auto-immunité. Elles expriment des récepteurs $\alpha\beta$ des lymphocytes T réagissant aux glycolipides, ainsi que plusieurs marqueurs caractéristiques des cellules NK. Elles sont "limitées par le CD1". La famille des récepteurs CD1 comprend des glycoprotéines monomorphes semblables au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I qui peuvent présenter des antigènes lipidiques. Chez l'homme, la famille CD1 compte cinq membres, à savoir CD1a-e, tandis que les rongeurs n'expriment que CD1d16. Compte tenu de la nature non polaire des lipides, leur mobilisation dans un environnement endocytique aqueux nécessite probablement leur extraction des membranes et, dans la plupart des cas, leur transport à travers des tampons biologiques aqueux dans les rainures de liaison aux lipides des molécules CD1.

L'allergénicité des LTP est induite par trois épitopes liant les IgE exposées en surface. L'épitope 2 est un épitope consensus conservé dans de nombreuses LTP de fruits (raisins), du latex (HEV b 9) ou de graines (Cor a 8 de la noisette).

1.3.4 Le ligand lipidique de Pru p 3 est responsable de l'activation des cellules présentatrices d'antigènes.

L'activité immunologique de Pru p 3 avec ou sans son ligand lipidique a été étudiée par Schurer et al. en 2021 en utilisant des peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) humaines obtenues à partir de quatre donneurs sains. Pour ce faire, les PBMCs ont été colorées avec un colorant vert, le CFSE, puis Pru p 3 et le complexe ont été ajoutés. Le 5^{ème} jour, la prolifération des PBMCs a été quantifiée par cytométrie de flux et une forte activation en présence du ligand a été observée. Cette activation a également été mesurée par la production de cytokines pro-inflammatoires. Des différences significatives ont été observées uniquement dans la production d'interleukine-8, interleukine-10, interféron- γ , mais surtout dans la production d'interleukine-13 en présence du ligand.

De la même manière, les Generation of human antigen-presenting cells (moDC) issus du sang périphérique des mêmes donneurs ont également été incubés avec Pru p 3 et son ligand. La présence

du lipide-ligand a donné lieu à une induction significative des marqueurs de maturation CD80 et CD86, alors qu'aucun changement n'a été observé lorsque seule la Pru p 3 était utilisée.

En outre, l'activité immunologique du lipide-ligand a également été confirmée en utilisant des cellules THP1-XBlue™ (lignée cellulaire de monocytes humains). Le lipide-ligand, seul ou en complexe avec Pru p 3, a été capable de stimuler l'activation de NF- κ B/AP-1 dans ces cellules. Afin d'identifier la fraction du lipide-ligand qui avait une activité immunologique, les cellules THP1-XBlue™ ont été de nouveau incubées en présence de quantités croissantes du lipide-ligand, de camptothécine et de phytosphingosine. Ainsi, seule la phytosphingosine a été capable d'induire une réponse similaire à celle produite par le lipide-ligand, indiquant que l'activité immunologique était associée à la fraction hydrophobe de la phytosphingosine et non à la tête polaire de la camptothécine du lipide-ligand (4).

1.3.5 Le lipide-ligand de Pru p 3 augmente la capacité à sensibiliser les souris par voie épicutanée

Pour déterminer le rôle du lipide-ligand de Pru p 3 dans l'induction d'une sensibilisation allergique, des souris ont été exposées par voie épicutanée à Pru p 3, avec ou sans son lipide-ligand, une fois par semaine pendant six semaines. Leurs poils ont été retirés à l'aide d'une crème dépilatoire, mais aucun décapage n'a été effectué et l'antigène a été ajouté par voie topique dans du sérum physiologique sans bandage occlusif. Après six semaines de sensibilisation, du sang a été prélevé pour le test d'activation des basophiles et la mesure des immunoglobulines spécifiques. Les souris exposées à Pru p 3 avec son ligand lipidique ont développé significativement plus d'IgE spécifiques de Pru p 3 que celles exposées Pru p 3 seul, alors que les niveaux d'IgG1 étaient similaires dans les deux cas. De même, l'activation des basophiles était accrue chez les souris sensibilisées par le complexe. (4).

1.3.6 Pru p 3 est liée par CD1d en présence du lipide-ligand

Afin de déterminer quel récepteur a médié la reconnaissance du ligand lipidique, des anticorps spécifiques à leurs récepteurs TLR2, TLR4 et CD1d ont été ajoutés aux cultures de Pru p 3-moDCs et la maturation a été étudiée. La maturation des moDC humains a pu être inhibée uniquement en présence d'anti-CD1d, mais pas avec les anticorps polyclonaux anti-TLR2 ou anti-TLR4.

De la même manière, des monocouches épithéliales polarisées (cellules Caco2), ont également été incubées avec du Pru p 3 et du complexe, pendant des temps courts (5 min). Après fixation des cellules, les récepteurs immunitaires tels que TLR2, TLR4 et CD1d ont été localisés en utilisant des anticorps spécifiques. En présence du ligand, Pru p 3 s'est colocalisé avec les récepteurs de type CD1d mais pas lorsque Pru p 3 était seul. Dans le cas de TLR2 et TLR4, aucune différence de localisation n'a été observée en présence ou en absence du ligand lipidique. (4)

D'après les résultats décrits ci-dessus, le rôle du lipide-ligand dans l'activation des cellules iNKT par le biais du récepteur CD1d a été étudié. Les iNKT ont été décrites comme des cellules spécialisées dans la reconnaissance des antigènes glycolipidiques. En utilisant un système de cellules présentatrices d'antigènes artificielles basé sur CD1d et l'hybride de cellules iNKT murines DN32-D3, une nette augmentation de la sécrétion d'IL-2 a été observée en présence du lipide-ligand et du contrôle positif α -Galactosylcéramide, indiquant l'activation des iNKTs. Pour démontrer davantage que le lipide-ligand pouvait interagir avec les iNKTs par le biais du récepteur CD1d, le lipide-ligand a été incubé avec un dextramère humain non chargé en CD1d. Cette sonde est capable de se lier au TLR présent à la surface des iNKTs à condition d'avoir le lipide approprié. La sonde fluorescente chargée

avec le lipide-ligand a pu interagir avec les cellules iNKT. En fait, la plupart des sondes lipide-ligand-CD1d se sont liées spécifiquement aux iNKT (2).

1.3.7 Pru p 3 pourrait jouer un rôle en tant que saposine externe

La structure expérimentale de Pru p 3 présente des caractéristiques similaires à celles des saposines qui sont de petites protéines de transfert lipidiques non enzymatiques qui aident au chargement des lipides sur CD1d. Il existe quatre saposines A, B, C et D dont l'identité de séquence par paire ne dépasse pas 39 % et qui présentent une structure hautement conservée avec quatre hélices α et trois ponts disulfures. Bien qu'elles ne soient pas essentielles pour leur activité, elles possèdent un site de N-glycosylation conservé. L'arrangement spatial des quatre hélices α est presque identique. Cependant, alors qu'elles adoptent une forme compacte en absence de lipides, en leur présence, elles subissent un changement conformationnel et adoptent une forme ouverte. L'architecture des saposines présente également quelques caractéristiques particulières. L'hélice la plus longue présente un coude très localisé associé à une rupture locale de deux liaisons hydrogène de la chaîne principale autour d'un résidu Tyr54 conservé, ce qui n'est pas l'exemple classique de rupture causée par une proline. L'hélice $\alpha 4$ la plus courte commence à une proline conservée. À l'exception de la saposine C, elles présentent également des hélices 310 courtes.

La structure de Pru p 3 présente des similitudes structurelles importantes avec les saposines. Non seulement Pru p 3 présente une architecture similaire avec quatre hélices α , une hélice 310 et des liaisons disulfures (quatre au lieu de trois dans les saposines), mais elle présente également des caractéristiques structurelles particulières analogues à celles indiquées ci-dessus pour les saposines. En effet, Pru p 3 présente un coude dans l'hélice α la plus longue (bien que la rupture des liaisons hydrogène de la chaîne principale soit causée par une proline), son hélice $\alpha 4$ la plus courte commence également à une proline et elle présente également une hélice 310 à trois résidus. Outre ces caractéristiques structurelles, Pru p 3 est similaire aux saposines par sa taille, l'existence d'une cavité interne et ses capacités de transfert lipidique qui sont connues pour couvrir divers ligands. Les trois procédures utilisées pour obtenir des alignements structuraux basés sur différentes approches ont permis de constater que la meilleure similarité structurale est en fait celle existant entre Pru p 3 et la saposine A. On peut conclure que Pru p 3 et la saposine A ont une relation structurelle significative (26).

1.4 Sources et voies de sensibilisation

Les nsLTP sont des protéines à fort potentiel de sensibilisation. Celle-ci peut se faire selon plusieurs modes :

- o Cutanée avec une sensibilisation primaire après contact cutanée avec une pèche
- o Gastrointestinale par l'ingestion directe des aliments contenant des nsLTP, Pru p 3 ayant une grande capacité à traverser la barrière gastro intestinale (2)
- o Aérienne via les pollens provoquant une réaction croisée aux aliments végétaux. Il existe également une voie de sensibilisation primaire via la consommation de cannabis.

1.4.1 Distribution tissulaire dans les végétaux : vers une sensibilisation digestive et cutanée

Les nsLTP sont principalement présentes chez les Rosacées parmi lesquelles ils constituent des allergènes majeurs. Cette famille botanique est bien représentée dans le bassin méditerranéen et dans les régions tempérées de l'hémisphère nord. Elle comprend des plantes herbacées vivaces, des arbustes ou des arbres sauvages (le sorbier, l'aubépine, le prunellier, l'églantier, la ronce, les potentilles, la reine-des-prés, la pimprenelle...) et surtout des espèces cultivées. Elle a ainsi une grande importance économique : une grande partie des fruits cultivés dans les régions tempérées est produite par des espèces appartenant à la famille des Rosacées.

Lors de l'étude de la localisation et de la distribution des allergènes des nsLTP dans la peau et la pulpe des fruits de Rosacées (pomme, pêche, abricot, prune) il a été observé qu'elles se concentraient essentiellement dans la peau des fruits, particulièrement chez la pomme et à l'exception de la prune et de l'abricot. La pulpe, à l'inverse, contient des quantités moindres d'allergènes. En conséquence, la consommation de fruits épluchés est recommandée pour réduire le risque de réactions allergiques sévères (choc anaphylactique) chez les personnes sensibilisées aux fruits de Rosacées. Les nsLTP sont principalement situées dans le cytosol, mais sont ensuite excrétées et s'accumulent finalement à l'interface plasmosome-paroi cellulaire et dans la paroi cellulaire.

Cependant, des écarts importants ont été observés dans la teneur en allergènes entre différentes cultures de pomme et entre les différentes variétés de pommes disponibles dans le commerce. À cet égard, quelques variétés de pommes comme la Granny Smith, la Golden Delicious ou la Chanteclerc, se distinguent nettement des autres par une teneur extrêmement élevée en nsLTP dans la peau, qui peut représenter jusqu'à 10 à 30 fois celle mesurée dans la pulpe chez la Granny Smith (27). La majeure partie de l'allergène se trouve à la surface des cellules et est donc directement disponible pour déclencher une dermatite de contact chez les personnes sensibilisées. Une telle localisation particulière explique la réponse allergique rapide et inattendue de sujets préalablement sensibilisés à la pêche lors d'un simple contact cutané avec le fruit.

Dans certains fruits, la LTP semble être présente en plus grande quantité dans les graines qui sont consommées avec la pulpe : le kiwi et la tomate en sont deux exemples. D'autres graines comestibles, telles que l'amande, un autre membre de la famille des Rosacées, se comportent différemment. Bien que la graine d'amande en soi ne semble pas contenir des quantités significatives de LTP, elle est néanmoins entourée d'une pelure qui est également fréquemment consommée et qui en contient probablement (28).

Les nsLTP des produits alimentaires déclenchent des réactions d'hypersensibilité, par exemple la dermatite de contact, chez les individus précédemment sensibilisés par le nsLTP du pollen. Elles sont également capables de sensibiliser les individus via une stimulation des ganglions lymphatiques du système immunitaire du tractus gastro-intestinal. La présence éventuelle d'allergènes à la surface des cellules est particulièrement importante pour favoriser les réactions de dermatite de contact chez les individus sensibilisés aux allergènes de fruits.

De nombreuses études ont démontré la résistance des LTP à la protéolyse, à la chaleur, aux produits chimiques et au processus oxydatif. Les LTP sont stables même après avoir été chauffées à des températures très élevées. Il a été démontré que les LTP de pêche conservent leur capacité à lier les IgE après avoir été chauffé à 1218°C pendant 30 minutes et que les LTP de maïs conservent leur activité de transfert des lipides après une incubation de 5 minutes à 908 °C et sont toujours réactives aux IgE après avoir été chauffé à 1008°C pendant 160 minutes. Ceci explique pourquoi les patients sensibilisés aux LTP ne tolèrent pas le jus de fruits et les confitures et ont des réactions très sévères

lorsqu'ils mangent des produits cuits à base de maïs comme les tacos ou le plat italien polenta (1). Les nsLTP sont capables de survivre au processus de maltage et de brassage et donc de devenir un allergène de la bière.

1.4.2 Pollens et cannabis : vers une sensibilisation aéroportée

1.4.2.1 Pollens

L'existence du syndrome pollen-aliment médié par les nsLTP a été décrite pour la première fois par Garcia-Sellés en 2002 (29). Art v 3 d'*Artemis Vulgaris* (armoise) et Pla a 3 de *Platanus acerifolia* (platane) sont des nsLTP des pollens ayant une réactivité croisée partielle avec celles des Rosacées. Elles pourraient initier la sensibilisation et/ou contribuer à la reconnaissance progressive de multiples nsLTP. L'apparition de symptômes respiratoires allergiques pourrait être déclenchée par une forte exposition aux pollens contenant des nsLTP dans certaines régions. Par exemple, Pla a 3 a été noté pour la première fois comme jouant un rôle cliniquement pertinent par des cliniciens de Barcelone, une région où l'exposition au pollen de platane est élevée et où un pourcentage significatif de patients allergiques au pollen (12%) y est mono-sensibilisé. Ainsi, la sensibilisation au Pla a 3 a été démontrée comme étant associée à une sensibilisation alimentaire nsLTP. Ceci a été vu par des tests d'inhibition où les extraits de pollen de platane ont inhibé la liaison des IgE aux nsLTP alimentaires de 50 à 100%. Il en est de même pour l'Art v 3 avec une pertinence clinique des nsLTP du pollen d'Armoise dans les zones de forte exposition. Par exemple, en Chine le pollen d'Armoise est le pollen allergène majeur, il pourrait donc être le mécanisme de sensibilisation à Pru p 3 et donc la cause d'allergie à la pêche dans la population chinoise (2). Dans les régions exposées au pollen d'Armoise, comme l'île de Gran Canaria ou au pollen de *Platanus* comme Barcelone, des études ont également démontré une reconnaissance plus large des nsLTP chez les patients sensibilisés et symptomatiques (2). Il a aussi été prouvé que les patients sensibilisés Pru p 3 peuvent être sensibilisés à Art v 3 et/ou Pla a 3 même dans des zones géographiques dénuées de pollen d'armoise/platane, probablement dus à une réactivité croisée des IgE(2) .

Une autre étude faite sur des patients ayant des antécédents d'anaphylaxie à la pêche montre une double sensibilisation à la fois à Pru p 3 et Art v 3, par conséquent, même si la zone est dépourvue de pollen d'armoise, ces patients peuvent développer une allergie respiratoire lors d'une exposition à l'armoise. La sensibilisation au nsLTP au Royaume-Uni et dans d'autres régions nordiques laisse penser que la sensibilisation primaire proviendrait d'un pollen plutôt que d'un aliment.

D'autres études ont montré des résultats inverses. En effet, d'autres nsLTP polliniques allergènes ont été retrouvées à partir d'autres sources, *Parietaria judaica* (Par j 2) et l'olivier (*Oleum europea Ole e 7*). Une sensibilisation à la pariétaire a été décrite chez des sujets d'Europe du Nord, zone dépourvue de mauvaises herbes, ce qui laisse penser qu'il s'agit d'une autre expression de la réactivité croisée. Il a été démontré qu'il n'existe pas de réactivité croisée entre les allergènes nsLTP de l'olive et de la pariétaire ou entre celles de pollen et des aliments dans une étude menée par Tordesillas et ses collègues en 2011. Cependant une autre étude menée par Ciprandu et al. dans un groupe d'enfant atteint de rhinite allergique due à une allergie au pollen de *Parietaria* et à une sensibilisation à Pru p 3, 50% ont signalé une allergie alimentaire ou des symptômes d'allergie orale, et 25 % ont signalé une anaphylaxie après avoir ingéré des aliments contenant des nsLTP. La pertinence diagnostic de l'Ole e 7 reste encore vague. Bien qu'il présente une identité de séquence d'acides aminés inférieur à 20% avec Pru p 3, la reconnaissance de l'Ole e 7 est corrélée à des réactions à des aliments d'origine végétale (principalement la pêche, la noix et l'arachide) où 80% des

patients qui réagissent à l'Ole e 7 sont sensibilisé aux nsLTP alimentaires contre seulement 30 % pour l'Ole e 1. Des épitopes IgG et IgE communs ont été identifié entre l'Ole e 7 et Pru p 3, appuyé par des études d'inhibition suggérant qu'une sensibilisation primaire à l'Ole e 7 pourrait induire une sensibilisation au Pru p 3.

On suppose que plus la charge atmosphérique de pollen de bouleau est élevée, plus l'incidence de la sensibilisation aux nsLTP est faible, ce qui nous laisse penser qu'une atmosphère riche en pollen de bouleau serait un facteur protecteur d'allergie au nsLTP. Une autre étude menée au Royaume-Uni réfute cette idée de facteur protecteur par le pollen de bouleau sur les réactions graves, étude menée sur des adultes sensibilisés aux nsLTP qui montre que la cosensibilisation aux allergènes du pollen n'offrirait pas de protection contre les réactions graves, le recours à l'adrénaline et la fréquentation ultérieure d'un hôpital étant significativement signalés (3).

Il a été prouvé que dans les régions fortement exposées au pollen, en particulier à l'armoise, les LTP dérivées du pollen peuvent agir comme un sensibilisateur primaire et déclencher des allergies alimentaires secondaires. La co-sensibilisation à des allergènes non apparentés pourrait être à l'origine de réactions moins graves en réponse aux LTP. Cependant, la raison des différences géographiques dans les schémas de sensibilisation aux LTP reste obscure.

Bien que les allergènes semblent présenter une immunogénicité intrinsèque induisant le TH 2, des différences géographiques dans la prévalence d'allergies spécifiques sont bien décrites, par exemple pour l'allergie aux arachides.

Les différences dans la sensibilisation allergique peuvent être associées à un niveau différent d'exposition aux allergènes. Par exemple, les allergènes inhalés diffèrent selon les régions en raison des zones endémiques de pollen. De la même façon, les allergènes alimentaires diffèrent selon les conditions climatiques et en raison des différentes habitudes alimentaires, des techniques de traitement des aliments appliquées et de l'âge des enfants lorsque les aliments sont introduits. Il est tentant de penser que d'autres facteurs, tels que le bagage génétique des individus, le mode de vie, y compris l'habitat rural ou urbain, la coïncidence avec des infections microbiennes et parasitaires, les éventuelles maladies respiratoires et immunomodulatrices concomitantes, ou le profil de sensibilisation, contribueraient à une signification géographique différente de certaines allergies (30). Les réactions allergiques aux LTP non spécifiques provenant du pollen de plantes et d'aliments se produisent principalement dans la région méditerranéenne et sont rares en Europe du Nord et centrale. Dans le sud de l'Europe, la sensibilisation aux LTP est dominée par la pêche Pru p 3 : les réponses IgE aux LTP ne sont presque jamais observées sans elle, et les titres IgE sont généralement les plus élevés parmi ceux contre les LTP. Ces observations sont établies sur la base selon laquelle la pêche est le principal sensibilisateur de l'allergie méditerranéenne induite par le syndrome LTP. En raison de sa grande importance clinique, Pru p 3 est considéré comme le marqueur prototypique du syndrome LTP dans cette zone géographique. Dans une moindre mesure, les allergies médiées par le LTP se produisent également en dehors de la Méditerranée, mais les raisons de cette différence géographique dans la prévalence de la sensibilisation sont encore inconnues (4).

1.4.2.2 *Cannabis*

La consommation de drogues illicites est croissante et en particulier celle du cannabis. En 2009, le chiffre de consommateurs de cannabis est estimé entre 125 et 203 millions de consommateurs (31), chiffre ne comprenant pas les consommateurs de cannabis pour usage médical autorisé dans certains pays. Cette augmentation de consommation s'accompagne d'une augmentation des effets

secondaires et parmi eux, les effets allergiques qui peuvent concerner une allergie au cannabis en lui-même mais également des allergies alimentaires à des aliments contenant des LTP. Ceci résulte d'une allergie croisée due à la similitude structurale des LTP alimentaires et de la LTP du Cannabis.

Les LTP ont une structure chimique proche et de ce fait l'allergie croisée est fréquente. C'est ainsi qu'en se sensibilisant à la LTP du cannabis, il est possible de devenir allergique par un mécanisme d'allergie croisée aux autres LTP présentant dans les fruits et légumes. Ce syndrome est désigné par le nom syndrome cannabis-fruits-légumes. En se sensibilisant à Can s 3, a nsLTP du cannabis, le fumeur peut donc secondairement développer des allergies alimentaires (32).

Les principaux allergènes alimentaires concernés par cette sensibilisation croisée avec le cannabis sont la banane dont la LTP est Mus a 3, le raisin dont la LTP est Vit V 1, l'arachide dont la LTP est Ara h 9, la noix dont la LTP est Cor a 8, la pomme dont la LTP est Mal d 3, la pêche dans la LTP est Pru p 3, la cerise dont la LTP est Pru av 3, le blé dans la LTP et Tri a 14 e les agrumes dont la LTP est Cit r 3. Enfin une allergie croisée non alimentaire est également décrite avec le latex via la LTP du latex qui est Hev b 12. L'ensemble de ces allergies croisées potentielles est résumé dans la Figure 4.

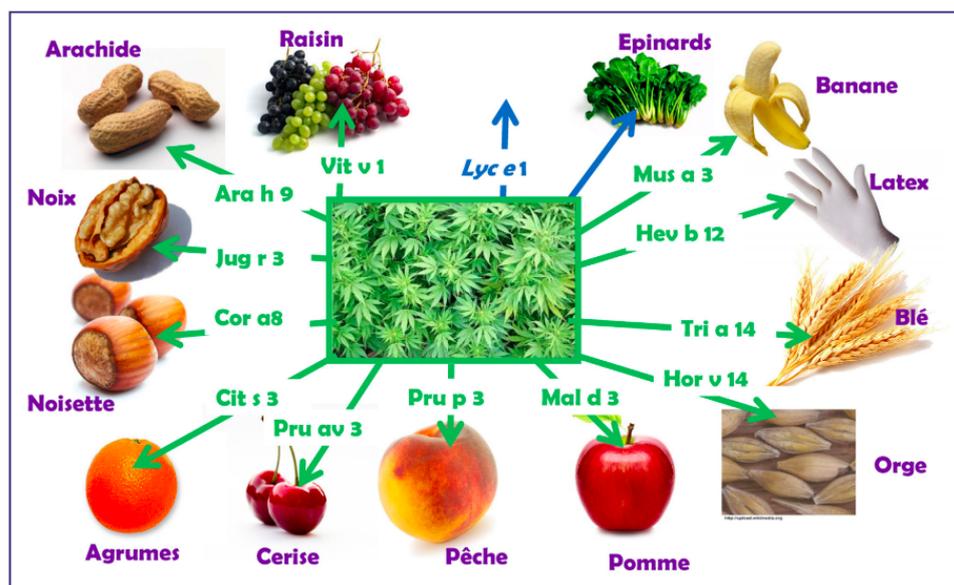


Figure 4. Les principales allergies croisées induites par le cannabis. (30)

Chez les fumeurs de marijuana, il est décrit des manifestations ORL et respiratoires à type de rhinite ou rhino-conjonctivite et asthme mais également des poussées de dermatite atopique. Une sensibilisation passive a été décrite chez un enfant de 5 ans dont les parents étaient fumeurs de cannabis (33). Les allergies de contact sont également décrites sous forme d'urticaire voire d'angioedème. Il s'agit d'une allergie de contact à la plante elle-même.

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés après ingestion de graines de cannabis ou de thé à la marijuana. Enfin, la voie injectable peut également induire des réactions anaphylactiques sévères dont un cas mortel rapporté dans la littérature (34). Il n'existe aucun extrait allergénique disponible pour la réalisation des tests cutanés. En revanche, il est possible d'effectuer des tests cutanés avec un extrait naturel de cannabis que le patient fournira. Il n'existe pas de dosage de routine des IgE spécifiques au cannabis. Toutefois, tous les composants allergéniques alimentaires cités ci-dessus sont eux disponibles en dosage unitaire (UNI CAP Thermo Fischer ®) et les tests cutanés aux aliments sont le plus souvent effectués avec les aliments. (7)

En conclusion, l'allergie au cannabis et les allergies croisées alimentaires ou non alimentaires risquent de s'accroître dans les années à venir compte tenu de l'augmentation de la consommation de cannabis. La sensibilisation passive est également possible et peut concerner les enfants de parents fumeurs. Dans le même article, il est également rapporté le cas d'un enfant de 8 ans présentant une poly allergie alimentaire induite par l'exposition passive au cannabis fumé par son père. Ce sujet mérite donc une considération et une vigilance particulière ; il faut bien connaître les allergies croisées pour dépister cet enchaînement cannabis allergie alimentaire et préconiser une éviction de l'allergène inducteur (cannabis) (31).

1.5 Répartition géographique du syndrome LTP

Bien que les allergies médiées par les nsLTP soient courantes dans la région méditerranéenne, le nombre de rapports sur ces allergies en dehors de cette région est en constante augmentation et renforce la prise de conscience que le syndrome LTP n'est pas exclusivement réservé à l'Europe du Sud. La raison n'est probablement pas l'augmentation de l'incidence des allergies aux nsLTP, mais plutôt l'utilisation d'allergènes purifiés pour le diagnostic (*in vivo* ou *in vitro*), qui permet de dissocier la sensibilisation aux LTP des autres allergènes présents dans les sources. (3)

1.5.1 Zone méditerranéenne vs le reste du monde

La sensibilisation et l'allergie aux LTP sont incontestablement répandues chez les adultes et les enfants vivant dans les pays du sud de l'Europe, c'est-à-dire les pays méditerranéens ou atlantiques, comme le Portugal (35). Néanmoins, même au sein de ces régions, il existe des différences marquées dans la prévalence de la sensibilisation. Par exemple, en Italie, la prévalence augmente sensiblement du nord du pays, caractérisé par un climat continental, au centre-sud du pays, caractérisé par un climat méditerranéen typique. En particulier, une prévalence significativement plus faible a été enregistrée dans le nord-est et le nord-ouest de l'Italie (respectivement 10,8% et 11,5%) comparativement au sud (27,2%), au centre (21,3%) et aux îles (22,3 %) (36).

Des études espagnoles ont également révélé des différences dans la prévalence de la sensibilisation/allergie à la LTP entre les différentes régions de ce pays (37). Pour des raisons non élucidées, la prévalence de la sensibilisation/allergie à la LTP chute soudainement au nord des Alpes (38) et reste faible dans le reste de l'Europe, bien que des rapports épars apparaissent peu à peu dans la littérature médicale.

En Belgique, la sensibilisation aux nsLTP n'est pas rare chez les sujets atopiques, mais elle n'est généralement pas pertinente sur le plan clinique, à quelques exceptions près (39). En Autriche, les quelques patients présentant une allergie sévère à la pêche sont sensibilisés aux nsLTP (40). L'hypothèse d'un rôle important de la culture extensive d'abricots plutôt que de pêches dans la propagation de la réactivité aux LTP a été exprimée dans cette situation. Notamment, Pru p 3 de la pêche et Pru ar 3 de l'abricot (*Prunus armeniaca*) présentent 92,21% d'identité de séquence (83 positions identiques et 6 positions similaires sur 91 acides aminés). Des cas d'allergie à la pomme, à la myrtille et au vin chez des patients allergiques hypersensibles aux LTP ont été rapportés en Allemagne (41). Une allergie à l'aubergine a été rapportée chez des patients allergiques hypersensibles aux LTP en Pologne (42), et une allergie à la noisette aux Pays-Bas (43). Au Royaume-Uni, une sensibilisation aux LTP avec réactivité clinique a été associée à toute une série d'aliments d'origine végétale,

différents de ceux impliqués dans les réactions indésirables en Italie. De plus, leur profil moléculaire de sensibilisation était presque identique (44).

En dehors de l'Europe, une hypersensibilité/allergie à la LTP a été signalée dans certaines régions de Chine (45). Un cas a été rapporté en Australie (46), tandis qu'aucun cas n'a été détecté jusqu'à présent sur le continent américain et en Afrique. Au Japon également, l'allergie à la LTP est très rare, probablement en raison de l'habitude de manger des pêches pelées. Ceci entraîne une sensibilisation plus fréquente à la peamacleine, une protéine riche en cystéine appartenant à la famille des protéines régulées par la gibbérelline (GRP). Il s'agit de molécules à réaction croisée présentes dans le pollen de cyprès (Cypmaclein), la pêche (Pru p 7-peamaclein), l'abricot (Pru m 7), l'orange (Cit s 7) et la grenade (Pun g 7). Elles sont présentes à la fois dans la peau et dans la pulpe du fruit, associées dans de nombreux cas à des symptômes systémiques après l'ingestion (47).

L'examen de ces données permet d'observer que, de manière intéressante, en dehors de la "zone d'endémie de la LTP" où la pêche domine uniformément et largement, les aliments impliqués dans l'allergie à la LTP sont beaucoup plus imprévisibles et sont souvent biologiquement éloignés de la famille des Prunoideae.

1.5.2 Epidémiologie

Les données épidémiologiques ont le plus souvent porté sur les taux de sensibilisation à la nsLTP de pêche Pru p 3. En utilisant la puce ISAC, Scala et al. ont rapporté que 9% des 23 000 patients vivant dans le centre et le sud de l'Italie étaient sensibilisés au Pru p 3 (48). En Espagne, Barber et al. ont détecté une sensibilisation à Pru p 3 chez 12 % de 2000 patients espagnols souffrant d'allergie au pollen (39). Cette proportion a été confirmée par Gonzalez-Mancebo et al. qui ont rapporté que 12,3 % d'une population de patients ambulatoires vus dans leur unité d'allergologie étaient sensibilisés à Pru p 3 sans influence du motif de consultation (49). Les personnes sensibilisées au Pru p 3 ne sont pas toujours symptomatiques (50). Il est généralement admis que la sensibilisation aux nsLTP se produit souvent tôt dans la vie. La sensibilisation à Pru p 3 chez les enfants d'une cohorte espagnole était deux fois plus élevée que chez les adultes (51). Une autre étude a rapporté que le niveau de sensibilisation à Pru p 3 dans une large population de sujets italiens atteint son maximum vers le début de la troisième décennie de la vie (52). En outre, une étude portant sur des adultes allergiques aux nsLTP suggère que plus l'âge d'apparition est jeune, plus les titres d'IgE spécifiques au Pru p 3 sont élevés (53).

Outre les personnes mono-sensibilisées à Pru p 3, des études ont également porté sur des sujets sensibilisés à plusieurs nsLTP et présentant généralement une allergie cliniquement pertinente à différents aliments d'origine végétale. (54) Dans le cadre d'une étude nationale menée dans 17 cliniques italiennes spécialisées dans les allergies, 210 sujets sensibilisés au nsLTP ont signalé des réactions à de multiples aliments déclencheurs, dont la pêche (85 %), la pomme (35 %) et les fruits à coque (20 %). Les aliments incriminés comprenaient également d'autres Rosacées (abricot, prune, poire, amande, fraise), des céréales (maïs, bière, riz), les kiwis, les raisins, la laitue, les choux-fleurs et les brocolis. (55)

Anantharachagan et al. ont signalé huit patients présentant une allergie induite par le LTP dans le nord-est de l'Angleterre. Les patients ont été sensibilisés à un large panel de LTP. Sept d'entre eux étaient réactifs à Pru p 3 et cinq l'étaient à Ara h 9. Les données de ces rapports suggèrent qu'en dehors de la région méditerranéenne, Pru p 3 et Art v 3 peuvent agir comme des LTP immuno dominants. D'autre part, dans la majorité des études réalisées dans les régions méditerranéennes, la

sensibilisation LTP semble être d'une importance limitée, et les LTP ont souvent été classées comme des allergènes mineurs. Il existe des rapports de cas de réaction allergique à la LTP Vit v 1 du raisin chez les viticulteurs allemands et un cas d'allergie suspectée à la Vit v 1 et à la LTP Mal d 3 de la pomme chez une fille de 12 ans originaire d'Australie. En outre, un rapport suggérait l'association d'une sensibilisation aux LTP et d'une anaphylaxie induite par l'alimentation et l'exercice (FDEIA) chez un patient de Pologne après avoir consommé plusieurs aliments contenant également des LTP (4). Ce même rapport a démontré la présence d'IgE aux LTP de la pomme chez un patient allemand présentant une allergie alimentaire à la pomme mais sans sensibilisation aux protéines de type Bet v 1, aux protéines de stockage ou à la profiline. Il convient de noter que la sensibilisation aux LTP peut également provoquer des allergies occasionnelles en dehors de la région méditerranéenne. Cependant, la réactivité aux LTP du blé Tri a 14 était un déclencheur moins fréquent (2,5 %) de l'asthme du boulanger en Europe centrale que dans le sud de l'Europe (60 %).

Dans une étude exploratoire rétrospective, 15 % des 305 patients adultes qui se sont rendus à la clinique externe d'Utrecht aux Pays-Bas étaient sensibilisés aux LTP alimentaires. La majorité des patients positifs aux LTP étaient co-sensibilisés aux allergènes PR-10 plutôt qu'aux protéines de stockage, et seule une minorité de sujets était mono-sensibilisée aux LTP.

Une autre étude réalisée en Belgique a montré que pas plus de 25 % des 718 patients souffrant d'une allergie aux pollens et/ou aux aliments sont sensibilisés à l'une des nsLTP testées. En utilisant un panel de quatre aliments et deux nsLTP polliniques, l'étude a démontré que la réactivité IgE n'était pas corrélée à un phénotype clinique en raison de la fréquence des sensibilisations cliniquement non significatives. Cependant, les auteurs n'ont pas fourni d'explication à la fréquence élevée de la sensibilisation aux LTP dans cette cohorte d'étude.

Jusqu'à présent, plusieurs études sur la component resolved diagnostic (CRD) ont contribué à la compréhension du rôle des nsLTP en dehors de la région méditerranéenne. L'une des premières études appliquant le nsLTP au CRD a été réalisée chez des patients allergiques au cerisier d'Espagne et de Suisse. Ballmer-Weber et al. ont constaté que seul un des 24 patients allergiques à la cerise suisse et ayant répondu positivement à un test de provocation alimentaire en double aveugle contre placebo était sensibilisé à la cerise LTP Pru av. 3, qui a été classé comme un allergène majeur en Espagne.

Une étude de suivi avec des patients d'Allemagne et de Suisse a révélé que seulement 11 % (13/121) des allergiques aux cerises étaient sensibilisés à Pru av. 3.

Des résultats similaires ont été obtenus chez 193 patients néerlandais et autrichiens sélectionnés en fonction d'antécédents de réactions indésirables et d'un prick test positif à la pomme, pour lesquels la sensibilisation à Mal d 3 n'a pratiquement pas été observée (< 3 %).

Le CRD de l'allergie au kiwi à travers l'Europe a révélé une fréquence de sensibilisation au nsLTP Act d 10 du kiwi de 3-11% en dehors de la zone méditerranéenne contre 22% en Europe du Sud.

Une étude précoce menée dans une zone endémique de bouleau aux Pays-Bas a révélé que la sensibilisation aux LTP purifiées de la noisette Cor a 8 était associée à des symptômes objectifs chez tous les enfants présentant des IgE au nsLTP de la noisette. Il est intéressant de noter que six sérums sur huit testés n'ont pas réagi à Pru p 3.

En utilisant l'approche ISCAC microarray, une association âge-dépendante des réactions systémiques à la noisette avec la sensibilisation à Cor a 8 a été trouvée chez respectivement 12%, 17%, et 33% des enfants d'âge préscolaire, d'âge scolaire et des adultes de Belgique. Cette association n'a pas été retrouvée chez les patients rapportant un syndrome d'allergie orale (SAO).

Cependant, des études ultérieures n'ont pas confirmé le rôle prépondérant suggéré de Cor a 8 dans les réactions allergiques systémiques à la noisette.

Une étude CRD sur l'allergie à la noisette en Europe menée sur 20 patients DBPFC-positifs a révélé une prévalence de sensibilisation au Cor a 8 de 5% (1/20) au Danemark et de 15% (3/20) en Suisse, avec seulement un quart de ces patients allergiques à la noisette sensibilisés au Cor a 8 rapportant des réactions graves. Dans le groupe témoin composé de patients allergiques au pollen de bouleau ayant une tolérance à la noisette, aucune liaison des IgE à Cor a 8 n'a été détectée. Malheureusement, cette étude n'a pas exploré les schémas de sensibilisation individuelle, par exemple à Pru p 3 ou aux LTP du pollen.

Une étude néerlandaise de Masthoff et al. n'a signalé aucune différence substantielle entre les taux de sensibilisation à Cor a 8 de 5 % chez les enfants et 8% chez les adultes présentant des symptômes objectifs à la noisette.

En outre, une carte moléculaire de l'allergie à la noisette dans 12 villes européennes a révélé une sensibilisation à Cor a 8 d'importance mineure dans presque toutes les villes, avec une fréquence inférieure à 15 % sauf à Madrid et Athènes. Des résultats similaires ont été obtenus à partir de l'analyse du schéma de sensibilisation chez les individus positifs à la noisette aux États-Unis, montrant qu'environ 10% d'entre eux étaient sensibilisés à Cor a 8, quel que soit leur âge, et que la sensibilisation à Cor a 8 n'était pas considérée comme un marqueur prédictif de réactions graves. Cor a 8 n'était pas un marqueur diagnostique fiable chez les enfants japonais positifs à l'épreuve de provocation alimentaire ouverte à la noisette.

Comme dit précédemment, la faible prévalence de la sensibilisation à Pru p 3 chez les enfants japonais a été attribuée à leurs habitudes alimentaires.

En ce qui concerne le schéma de sensibilisation à l'arachide, une étude précédente a montré une réactivité hétérogène aux LTPs Ara h 9 de l'arachide dans les différentes populations étudiées : une réactivité IgE a été trouvée chez 29 patients espagnols sur 32 et chez 6 patients non méditerranéens sur 41 allergiques à l'arachide. Des résultats similaires ont été publiés par Vareda et al : la sensibilisation à Ara h 9 a été confirmée chez 8 % des patients allergiques aux États-Unis et chez 14% des patients en Suède contre 60 % en Espagne. Il convient de noter que le pourcentage le plus élevé de mono-sensibilisation à l'Ara h 9 (mais pas de liaison IgE à d'autres allergènes de l'arachide) a été constaté chez les patients espagnols. Il concernait 18 patients sur les 50 composant cette population et 16 d'entre eux présentaient des réactions systémiques. Par la suite, le profil de sensibilisation aux IgE dans l'allergie à l'arachide a été étudié dans le cadre de l'étude EuroPrevall. En bref, 68 sujets allergiques aux arachides provenant de 11 pays européens, dont 59 patients provenant de 8 pays n'appartenant pas à la région méditerranéenne, ont été recrutés. Douze de ces patients soit environ 20 % de la population ont été sensibilisés à l'Ara h 9. La sensibilisation à Ara h 9 (et à Ara h 8, une protéine similaire à Bet v 1), mais pas la sensibilisation aux protéines de stockage, était fréquemment associée à la tolérance aux arachides. Cependant, contrairement à Vareda et al., les auteurs ont conclu que la sensibilisation à Ara h 9 ne semble généralement pas être acquise dans l'enfance. De plus, la sensibilisation à Ara h 9 chez 3 patients suédois sur 33, tous co-sensibilisés à Bet v 1, n'a pas été associée à des réactions cliniques graves. Récemment, des données intéressantes ont été fournies par une étude chinoise de CRD rapportant que l'allergène le plus fréquent chez les sujets sensibilisés à l'arachide est Ara h 9 (chez 83% des 38 sujets). Parmi ces patients, plus de la moitié souffraient d'une pollinose à l'armoise et d'une allergie aux pêches. Chez 18 sujets, la sensibilisation à l'arachide était symptomatique, et 15 de ces patients à l'arachide étaient réactifs à l'Ara h 9, parmi

lesquels 12 étaient mono-sensibilisés à l'Ara h 9. Parmi les 5 patients présentant des réactions sévères, 4 étaient mono-sensibilisés à Ara h 9.

Le CRD chez les patients allergiques aux noix d'Espagne, de Suisse et d'Allemagne a montré un taux élevé de sensibilisation au LTP Jug r 3 de noix, de 32% des patients d'Allemagne et 42% des patients de Suisse. Sur la base des trois groupes de patients, la sensibilisation à Jug r 3 n'était pas significativement associée à des symptômes graves. Il est remarquable que chez les patients de Suisse et d'Allemagne qui ont signalé des réactions systémiques, la fréquence de la réactivité à Jug r 3 était modérée (15/32), mais aucun des patients n'était mono-sensibilisé à Jug r 3.

Des réactions sévères ont été signalées par des patients sensibilisés aux protéines de stockage, mais elles n'étaient pas associées aux allergènes LTP ou PR-10. En revanche, tous les patients espagnols présentant des symptômes graves ont présenté des IgE à Jug r 3, et cinq patients sur huit étaient mono-sensibilisés à Jug r 3 (compte tenu des six allergènes de noix testés). Les données suggèrent en outre que la sensibilisation aux LTP en dehors du bassin méditerranéen s'accompagne d'une large réactivité à d'autres allergènes de la même source qui, dans le cas des protéines de stockage, contribuent à une réaction plus grave que les LTP.

En résumé, les schémas de sensibilisation aux LTP en Chine et en Europe centrale/nordique ne ressemblent pas au sérotype méditerranéen. La prévalence de la sensibilisation aux LTP n'est pas comparable et est plus faible chez les patients recrutés en dehors de la région méditerranéenne (à l'exception de la Chine), ce qui les définit comme des allergènes mineurs. En général, les patients sont fréquemment poly-sensibilisés à un large spectre d'autres allergènes provenant de la même source allergénique. Dans le même ordre d'idées, le diagnostic de la sensibilisation au LTP à l'aide d'extraits de plantes est limité en raison des fréquentes allergies concomitantes au pollen, par exemple au pollen de bouleau, et à ses allergènes à réaction croisée, mais il peut être disséqué par CRD. En général (sauf en Chine), la réactivité du LTP semble avoir une importance clinique moindre lorsque les patients sont co-sensibilisés à d'autres protéines allergiques. Il faut tenir compte du fait que les résultats hétérogènes en termes d'épidémiologie des allergies médiées par le LTP peuvent être confondus par des procédures de diagnostic non standardisées ou par des critères d'inclusion différents dans les études.

L'explication de la différence de pertinence géographique des LTP reste difficile à trouver, car les aliments et les légumes consommés en Europe centrale et nordique présentent des niveaux élevés de LTP. Les différences d'habitudes alimentaires et de pratiques de transformation des aliments ne constituent pas la seule explication. Dans ce contexte, un environnement pollinique potentiellement différent avec une exposition différente du pollen contenant des LTP doit être pris en considération (56).

1.6 Manifestations cliniques

1.6.1 Manifestations cliniques

L'un des aspects les plus intrigants de l'hypersensibilité aux nsLTP est l'extrême variabilité de son expression clinique. Beaucoup d'études ont montré que l'impact clinique de la sensibilisation à la LTP peut aller d'un effet nul à un choc anaphylactique. De nombreux patients ne présentent aucun symptôme en dépit d'une forte sensibilisation au nsLTP. Les raisons de ce phénomène sont encore mal définies, mais il a été démontré que des cofacteurs sont souvent nécessaires à l'expression clinique de l'hypersensibilité aux nsLTP

Le SAO se déclare par l'apparition de démangeaisons et de picotements au niveau des lèvres, de la muqueuse buccale, de la langue et des voies respiratoires supérieures immédiatement après l'ingestion d'un produit, de l'aliment incriminé. Il est probablement l'expression clinique la plus fréquente de l'hypersensibilité à la nsLTP. Ce type d'effet indésirable peut rester le seul pendant des années, voire toute la vie, probablement jusqu'à ce qu'un cofacteur provoque une "amélioration" de l'état clinique. Dans l'allergie à la noisette, presque tous les patients allergiques à la pollinisation du bouleau développent exclusivement un SAO, tandis que la majorité des patients sensibilisés à la LTP sans pollinose de bouleau présente des symptômes systémiques allant jusqu'à l'anaphylaxie. Chez les patients allergiques à la cerise, la mono-sensibilisation à Pru av 1, l'allergène homologue de bet v 1, conduit à des symptômes légers, localisés à la cavité buccale chez 55 % des patients. La mono-sensibilisation à la LTP de la cerise Pru av 3 provoque quant à elle des patients des réactions systémiques sévères comme l'urticaire, l'angioedème chez trois quarts des patients. (57)

Asero et al. ont démontré que, dans une population de patients atteints de SAO aux fruits et noix de rosacée, le sous-groupe de patients sensibilisés aux allergènes stables comme les LTP avaient une incidence dix fois plus élevée de symptômes systémiques. À l'inverse, le pourcentage de sensibilisation au LTP est très élevé dans le sous-groupe de patients allergiques aux aliments végétaux présentant des symptômes plus graves. Sanchez Monge et al. ont démontré que sur 10 patients souffrant d'urticaire ou d'angioedème, d'asthme ou d'œdème de la glotte causé par la pêche et la pomme, dix étaient sensibilisés à la LTP de la pêche et neuf à celle de la pomme. San-Miguel-Moncin et al. ont noté que cinq patients d'une population de sept personnes souffrant d'anaphylaxie à la laitue étaient sensibilisés à la LTP. Pastorello et al ont signalé que 86 % des 22 patients présentant des symptômes systémiques au maïs étaient sensibilisés au LTP. De même, 71 % des 14 patients présentaient des réactions systémiques sévères aux raisins ou au vin. En outre, ils ont décrit sept patients italiens présentant des réactions anaphylactiques sévères à la noisette montrant une réactivité IgE aux LTP de la noisette (57).

Des symptômes gastro-intestinaux isolés (nausées, vomissements, diarrhées) peuvent suivre l'ingestion d'aliments contenant des nsLTP, dans la plupart des cas, ces symptômes accompagnent des symptômes systémiques tels que l'urticaire ou l'angioedème, ou l'anaphylaxie. (58) (59) (58).

Des symptômes d'urticaire ont également été décrits. En Espagne et en Italie, la nsLTP est probablement la principale cause de l'urticaire de contact induite par la pêche, qui peut rester le seul signe clinique de sensibilisation à la LTP. L'urticaire de contact induite par la pêche peut rester le seul signe d'hypersensibilité à la LTP chez plus de 60 % des patients (60).

Le rôle essentiel du duvet de pêche dans la libération d'histamine à la suite d'un contact avec la peau a été suggéré par l'absence de toute réactivité cutanée après frottement de la peau avec la nectarine, un fruit génétiquement identique à la pêche mais dont la surface est chauve.

En effet, le duvet de pêche contient de grandes quantités de nsLTP et il n'est pas exclu que la peau représente une voie majeure de sensibilisation à cette protéine principale menant à la sensibilisation à la protéine (61) (60).

La nsLTP est la principale cause d'anaphylaxie d'origine alimentaire chez les adultes italiens, bien que la proportion d'épisodes anaphylactiques ne soit pas la même dans tous les pays, la proportion entre les épisodes anaphylactiques et le nombre de patients sensibilisée est de loin inférieure à celle observée pour les fruits à coque, les arachides ou les crevettes (28). Les premiers auteurs à avoir décrit cette caractéristique clinique sont Fernandez-Rivas et Al. Par la suite, plusieurs études ont confirmé cette observation, en particulier celle qui comprenait un test de provocation alimentaire en double aveugle contre placebo. Dans une étude portant sur 76 patients espagnols

souffrant d'une allergie aux pêches confirmée par un test de provocation alimentaire en double aveugle contre placebo, 28 sujets ont signalé des réactions systémiques.

Une étude italienne suggère que les patients italiens présentant des taux d'IgE anti-rPru p 1, 4 et 3 positifs semblaient moins susceptibles de subir les effets cliniques de valeurs élevées d'IgE anti-rPru p 3 (62). Il faut tenir compte du fait que certains patients peuvent avoir une réaction sévère, ou ne pas avoir de réaction, au même aliment végétal à différents moments (63) (64).

Les sujets sensibilisés aux LTP sont souvent non allergiques au pollen, ce qui suggère qu'une sensibilisation primaire au pollen n'est pas nécessaire, car les LTP contenus dans les aliments passent intacts dans le tractus gastro-intestinal et sont capables d'entrer en contact avec le système immunitaire et de déclencher une réponse médiée par les IgE.

1.6.2 Co- facteur : facteurs facilitant l'expression clinique de la sensibilisation

Les cofacteurs peuvent expliquer pourquoi l'ingestion d'un aliment entraîne une anaphylaxie dans certains cas alors que dans d'autres, elle provoque une réaction plus légère ou une tolérance. Comme la nsLTP, les cofacteurs ont été associés à un phénotype complexe d'allergie alimentaire. Les données disponibles concernant l'épidémiologie et le profil clinique de ces patients sont cependant limitées.

Dans une étude, 528 patients adultes sensibilisés à la nsLTP de la pêche (IgE spécifiques positives à Pru p 3) ont été sélectionnés et regroupés en fonction de la présence de cofacteurs (exercice physique, médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), alcool, menstruation et/ou privation de sommeil). 194 (37 %) patients ont été inclus dans le groupe avec cofacteurs et 302 (57 %) dans le groupe sans cofacteurs. 32 (6 %) patients étaient asymptomatiques et n'ont donc été inclus dans aucun des groupes. Tous les patients avaient un test cutané positif au LTP de la pêche.

Dans le groupe avec cofacteurs, il existait une prédominance féminine pouvant être liée à des facteurs hormonaux. Les niveaux d'œstrogène ont été associés à un risque plus élevé d'anaphylaxie. En effet, la prise d'AINS pour contrôler les douleurs menstruelles est une pratique fréquente qui peut expliquer l'implication fréquente de ces médicaments dans notre série. L'étude a également montré que le même patient peut avoir une réaction systémique avec et sans cofacteur.

Les réactions liées au cofacteur étaient également plus sévères. Le mélange de plantes et d'aliments était le groupe le plus fréquemment impliqué dans les réactions systémiques, ce qui signifie qu'un mélange de différentes plantes et d'aliments a été consommé dans le même repas, la plupart d'entre eux contenant des LTP. Il n'a donc pas été possible d'identifier si le déclencheur dans cette étude était un seul des aliments végétaux ou la dose cumulée de LTP provenant de différentes sources.

Donc, plus de 30 % des patients sensibilisés aux LTP de cette vaste cohorte présentent des réactions liées aux cofacteurs, souvent graves, bien que les responsables individuels ne puissent généralement pas être identifiés. Ainsi, les conseils diététiques sont extrêmement compliqués, laissant les patients à un risque élevé de développer une anaphylaxie. Cette observation peut suggérer que, conformément aux directives, la prescription d'auto injecteurs d'adrénaline peut être basée non seulement sur l'histoire d'une anaphylaxie antérieure, mais aussi sur une réaction antérieure légère à modérée à des aliments connus pour être des cofacteurs être associé à l'anaphylaxie dans la région du patient, qui, dans la nôtre, est tout aliment contenant du LTP (65).

1.7 Démarche diagnostique

La diversité des aliments impliqués, les risques d'allergie croisée, la fréquence de sensibilisation asymptomatique et l'importance des cofacteurs sont des éléments à prendre en compte dans la démarche diagnostique. La stratégie diagnostique du syndrome LTP en allergologie implique une évaluation clinique approfondie des symptômes, ainsi que des tests diagnostiques pour identifier les allergènes responsables. Les tests diagnostiques peuvent inclure des tests cutanés, des tests sanguins pour mesure du taux d'anticorps et des tests de provocation alimentaire pour confirmer la réaction allergique. Il est important de noter que le diagnostic du syndrome LTP peut être compliqué, car les tests de diagnostic pour cette forme d'allergie peuvent ne pas toujours être fiables. De plus, il peut y avoir des co-sensibilisations avec d'autres allergènes alimentaires. Avant de décrire les différentes méthodes disponibles et leurs techniques étendues, il est nécessaire d'analyser les contextes médicaux et diagnostiques dans lesquels ces méthodes sont utilisées (49).

1.7.1 Interrogatoire

L'interrogatoire médical est une étape importante dans l'évaluation des allergies alimentaires. L'enquête recherche entre autre les caractéristiques suivantes :

- o Les symptômes ressentis après avoir mangé certains aliments. Les symptômes les plus courants associés aux allergies alimentaires comprennent des éruptions cutanées, des démangeaisons, des gonflements, des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée et des difficultés respiratoires
- o L'identification des aliments en cause par le patient
- o La présence de cofacteurs ou non lors des manifestations cliniques
- o Le délai d'apparition des symptômes qui peuvent apparaître quelques minutes à quelques heures après avoir mangé les aliments allergènes.
- o L'antécédent d'exposition aux mêmes aliments
- o Le terrain d'atopie : eczéma ou asthme dans l'enfance, les antécédents familiaux d'allergies alimentaires ou d'autres types d'allergies.
- o Autres allergies connues

En fonction des réponses fournies par le patient, le médecin peut recommander des tests pour confirmer ou exclure une allergie alimentaire.

1.7.2 Tests cutanés

Les premiers tests cutanés ont été réalisés par Charles H. Blackley qui, en 1865, a abrasé une zone de peau d'un quart de pouce à l'aide d'une lancette, produisant une réaction dermographique. En 1924, Lewis et Grant ont décrit pour la première fois la méthode du prick test (SPT) (66).

Les SPT réalisés avec des extraits disponibles dans le commerce sont souvent affectés par des résultats faussement positifs dus à des réactions croisées cliniquement insignifiantes et des résultats faussement négatifs dus au manque de standardisation du contenu allergique. Les LTP peuvent être totalement absents d'extraits d'aliments entiers. Akkerdaas et al ont évalué neuf extraits commerciaux de noisettes utilisées pour le prick test et ont constaté que la concentration totale de protéines et les concentrations des allergènes individuels (Cor a 1, nsLTP, Pro fi 1 et une protéine

semblable à la thaumatococine) différaient jusqu'à un facteur de cent entre les extraits analysés. La LTP n'a pas été détectée par immunoblot dans les trois des neuf extraits.

Les études les plus récentes utilisent des allergènes purifiés ou recombinants pour le diagnostic *in vitro* ou *in vivo* de l'allergie alimentaire : on estime que cette approche est beaucoup plus sensible et spécifique que l'utilisation des extraits alimentaires entiers, car les allergènes purifiés peuvent être standardisés en concentration et en activité biologique. Ils sont aussi beaucoup plus stables que les antigènes présents dans l'extrait alimentaire, car ils ne sont pas en contact avec d'autres composants de la matrice végétale responsable de la dégradation. Les LTP purifiées à partir de la pêche et de la pomme ont été utilisées pour des tests cutanés chez 47 patients espagnols allergiques à la pêche : 91 % d'entre eux avaient un test positif à Pru p 3 et 77 % à Mal d 3. Une forte corrélation a été trouvée entre les réponses cutanées à l'extrait de fruits et à l'allergène purifié. De même, 83% soit 20 des 24 patients allergiques à la pêche ayant un test cutané positif à l'extrait de peau de pêche avaient des résultats positifs aux LTP purifiées. Fernandez-Rivas et al. ont également constaté qu'un résultat positif du test cutané avec Pru p 3 purifié était lié à l'expression clinique de l'allergie à la pêche. En effet, il a été trouvé chez 62 % des patients présentant une allergie à la pêche confirmée et seulement chez 31 % des patients dont l'histoire des réactions à la pêche n'a pas été confirmée par provocation orale.

Les Pru p 3 recombinants ont été utilisés comme matériel de diagnostic pour l'allergie à la pêche, à la cerise et à la noisette. La Pru p 3 recombinante présente une activité immunologique équivalente à celle de son homologue naturel en ce qui concerne la capacité de liaison des IgE, l'activation des basophiles, la libération d'histamine. Ballmer-Weber et al ont constaté que chez les patients souffrant d'une allergie aux cerises confirmée par DBPCFC, la sensibilité d'une réponse positive au test cutané à un panel de 3 allergènes recombinants (2 allergènes liés au pollen, Pru av 1 et la profiline Pru av 4, et un allergène non lié au pollen, le LTP Pru av 3) était égale à celle d'un test par piqûre avec des cerises (96 %), tandis que la sensibilité du test cutané avec un extrait commercial de cerise était très faible (20 %). Des résultats similaires ont été rapportés *in vitro* par Scheurer et al. qui ont évalué par un test enzymatique inverse allergeo-sorbent la réactivité des IgE aux 3 mêmes allergènes recombinants de la cerise chez 101 patients ayant des antécédents cliniques de syndrome oral à la cerise. Le test était positif chez 97 % des patients, y compris 3 patients qui avaient des résultats faussement négatifs à l'extrait de cerise frais, probablement raison d'une faible teneur relative des allergènes pertinents dans l'extrait protéique entier (67).

1.7.3 IgE spécifiques

L'identification de l'allergène causal (généralement une protéine allergène) responsable de la maladie allergique est l'objectif principal de l'évaluation diagnostique de l'allergie. Depuis la purification des IgE en 1967, les tests sérologiques sont devenus couramment utilisés dans l'évaluation des maladies allergiques. À ce jour, les résultats obtenus avec la mesure *in vitro* des IgE et les tests cutanés sont presque comparables, avec quelques avantages et inconvénients bien connus pour chaque approche diagnostique (66).

Chez les patients allergiques aux nsLTP, les profils de sensibilisation sont extrêmement hétérogènes et les profils de réactivité croisée individuels peuvent aller d'une seule nsLTP à de nombreuses LTP différentes. Les patients sensibilisés à plus de cinq nsLTP différentes (provenant d'aliments ou de pollens) présentent une propension significativement plus élevée à développer des symptômes graves lors de l'ingestion d'aliments incriminés. L'association positive entre les niveaux

d'IgE spécifiques aux nsLTP de la pêche et le nombre d'aliments végétaux co-reconnus et non apparentés sur le plan botanique a été démontrée (68). De plus, chez les patients hypersensibles à la nsLTP, les taux d'IgE spécifiques de différentes sources alimentaires suivent un ordre hiérarchique assez précis et prévisible qui commence par la pêche, suivie par la pomme, la noix, la noisette, l'arachide, la lentille, le maïs, le soja, la tomate, le kiwi, le sésame, la moutarde, le melon et le céleri, bien que cet ordre ne soit pas nécessairement parallèle à l'allergie clinique aux aliments correspondants. Une autre observation intéressante est que chez les patients adultes, le niveau d'IgE à Pru p 3, le LTP de la pêche, est inversement lié à l'âge d'apparition des symptômes graves induits par la pêche. D'autre part, les niveaux d'IgE spécifiques pour les aliments autres que les Rosacées ne sont que partiellement prédictifs de l'allergie clinique en raison d'un chevauchement significatif entre les patients asymptomatiques présentant des niveaux élevés et les patients ayant des antécédents de réactions graves et présentant des niveaux plutôt faibles.

Le patient hypersensible aux LTP peut présenter un spectre de co-reconnaitances allant d'un seul aliment (presque invariablement la pêche, du moins dans les pays méditerranéens) à un grand nombre d'aliments végétaux non apparentés sur le plan botanique. En général, ce phénomène est strictement lié au taux d'IgE spécifiques Pru p 3. Les patients présentant de faibles niveaux d'IgE Pru p 3 ne reconnaissent pratiquement jamais les LTP provenant d'autres sources alimentaires. Plus les niveaux d'IgE Pru p 3 sont élevés, plus le nombre d'aliments autres que la pêche qui sont co-reconnus est important (89). Ce processus semble aussi suivre une séquence assez précise et prévisible en commençant par la pêche et en poursuivant avec d'autres fruits des Rosacées, en passant par les fruits à coque (noisette et noix), l'arachide et, beaucoup plus rarement, les céréales (maïs, riz), le chou, la moutarde, la bière, les légumes (laitue) et beaucoup d'autres aliments (44,90). Ce comportement suggère que, au moins dans les pays méditerranéens, le Pru p 3 représente le principal sensibilisateur contenant les épitopes allergéniques les plus pertinents des LTP, tandis que les LTP provenant d'autres sources présentent un nombre progressivement plus limité d'épitopes et nécessitent des niveaux plus élevés d'IgE spécifiques au Pru p 3 pour être co-reconnues (Figure 1). Au moins en Italie, il est pratiquement impossible de détecter un patient hypersensible aux LTP non sensibilisé à la pêche, et le fait que la pêche domine ce type d'allergie alimentaire a également été observé dans des pays non méditerranéens (50).

La réactivité croisée entre la pêche et d'autres *Prunoideae* a été étudiée par des auteurs italiens (26). L'analyse d'une population de patients allergiques à la pêche, avec des tests cutanés et des IgE sériques spécifiques positifs également pour l'abricot, la prune et la cerise, a révélé que 36% d'entre eux étaient tolérants à toutes les autres *Prunoideae* et que 31% étaient tolérants à certaines d'entre elles. Ainsi, tous les patients sensibilisés aux LTP et allergiques à une ou plusieurs sources végétales de LTP ne sont pas symptomatiques pour toutes les autres LTP existantes. La seule sensibilisation sans symptôme clinique n'est pas un critère suffisant pour éliminer une grande quantité d'aliments contenant des LTP si ceux-ci sont bien tolérés. Il n'en reste pas moins qu'il est actuellement impossible de prédire l'hypersensibilité et l'allergie clinique à un aliment spécifique autre que les Rosacées sur la base des seuls taux d'IgE Pru p 3. Dans la pratique clinique, des SPT avec un large spectre d'aliments contenant des LTP sont généralement effectués afin de détecter ceux auxquels le patient est sensibilisé et, par conséquent, potentiellement susceptible de réagir. Bien entendu, cela peut être facilement réalisé si le patient est monosensibilisé à la LTP, mais devient pratiquement impossible en présence d'une co-sensibilisation aux allergènes apparentés à Bet v 1 ou à la profiline. Dans ces cas, le diagnostic moléculaire *in vitro* doit être effectué avec les quelques LTP actuellement disponibles (Pru p 3, Ara h 9, Cor a 8, Jug r 3, Mal d 3, et Tri a 14). Le dosage des IgE

peut être effectué en simplex ou en multiplex. La première méthode est quantitative et probablement plus sensible, la seconde est semi-quantitative et probablement moins sensible mais permet de tester de nombreux autres allergènes en même temps. Le choix entre les deux méthodes dépend du nombre de fruits/légumes positifs lors des tests *in vivo*, de la disponibilité de la biopuce, ainsi que des considérations coût/bénéfice ou économiques qui peuvent également changer d'un pays à l'autre en fonction des remboursements des soins (28).

1.7.3.1 Pucés à allergènes

Les directives internationales indiquent toujours que l'histoire clinique et l'examen physique sont les procédures de départ (premier niveau) de tout diagnostic d'allergie (approche descendante). Le dosage des IgE spécifiques et les tests cutanés effectués sur des allergènes extraits (entiers) est considéré comme une mesure diagnostique de deuxième niveau, et le diagnostic moléculaire comme un diagnostic de troisième niveau.

Cependant, d'autres auteurs ont suggéré qu'une approche diagnostique ascendante pouvait également présenter des avantages. Dans ce contexte, le profilage des IgE à grande échelle basé sur une puce à allergènes pourrait s'avérer extrêmement utile. La puce à allergène a été mise au point au début de l'année 2000, ISAC (Thermo Fisher[®]). Elle est basée sur 112 composants moléculaires différents (extraits et recombinants) et est l'outil de diagnostic moléculaire le plus étudié et le plus fréquemment utilisé sur la base d'une biopuce. La puce ALEX2 combinant des diagnostics de deuxième et de troisième niveau a récemment été mise au point par MacroArrayDX (Vienne, Autriche). Cette puce contient 157 extraits d'allergènes et 125 composants moléculaires et semble être le plus grand réseau d'allergènes actuellement disponible. La puce MeDALL, développée dans le cadre du projet européen MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy) est basée sur 170 allergènes pertinents. La puce MeDALL a fourni de nouvelles informations pour certains allergènes et semble être plus sensible pour détecter la sensibilisation allergique que les ImmunoCAP sIgE ou le SPT. En outre, l'analyse des IgE de base sur les extraits d'allergènes est combinée dans le même test avec l'évaluation des IgE dirigées vers les composants spécifiques et croisés pertinents. Enfin, l'inhibition de la réactivité de la CCD améliore encore la spécificité du dosage des IgE.

La comparaison de tests utilisant des molécules recombinantes peut présenter certains pièges. En effet, les clones utilisés pour produire les réactifs sont parfois différents, le repliement de ces molécules peut être différent, l'immunosorbant utilisé pour faire adhérer le composant à la phase solide peut interférer avec la disponibilité de certains épitopes, et enfin, les molécules d'IgE spécifiques de différents patients montrent des capacités de liaison différentes à différents épitopes. En outre, chaque essai immunologique est basé sur des concentrations spécifiques d'antigènes, de sérums de test, d'antisérums marqués par des enzymes et de substrats enzymatiques adaptés pour offrir la meilleure gamme dynamique dans les conditions analytiques utilisées. Dans le diagnostic des allergies, différentes plateformes et différents substrats sont actuellement utilisés. Il est normal en médecine de laboratoire d'observer que différents tests sérologiques génèrent des résultats différents, même si une corrélation est fréquemment observée dans certaines conditions opératoires. En outre, plus le test est sophistiqué (ou plus l'antigène ou le mélange d'antigènes est complexe), plus l'hétérogénéité des résultats est grande (43).

Certaines critiques ont été formulées à l'encontre de l'approche multiplex, notamment le manque de flexibilité de la liste des allergènes et l'absence possible d'allergènes pertinents. L'allergologue est obligé de tester l'ensemble des molécules du produit commercial, et il n'est pas

possible de tester un ensemble de molécules "sur mesure" pour le patient. Malgré cela, l'approche basée sur les réseaux d'allergènes est conforme au concept moderne de "médecine de précision". Cependant, cette approche peut parfois générer plus de questions que de réponses et compliquer la prise en charge et les recommandations pour un patient spécifique. Un article récent a comparé l'approche descendante classique (représentée par la visite du patient, puis le SPT, puis si cela est jugé utile par les IgE spécifiques aux allergènes de l'extrait entier et/ou aux composants uniques et, enfin, dans un nombre très restreint de cas, l'utilisation de tests de détection d'IgE multiplexés) et la stratégie dite " ascendante ", représentée par l'analyse immédiate du profil d'IgE du patient (le phénotype du patient) suivie de tests *in vitro* et *in vivo* utiles pour mieux décrire le profil type du patient et la manière dont ils peuvent être liés à la prise en charge thérapeutique.

1.7.3.2 Interprétation des tests d'allergie *in vitro* multiplexés:

L'interprétation des résultats d'un dosage de 112 allergènes, et plus encore d'un dosage de 282 allergènes, peut s'avérer difficile, même pour l'utilisateur expérimenté et formé à la recherche d'allergènes. Certains points doivent être soigneusement pris en compte.

La détection d'IgE spécifiques indique une sensibilisation et non une allergie. Ainsi, une réponse sIgE positive en l'absence d'antécédents de symptômes allergiques ou d'une provocation négative doit être considérée comme cliniquement non pertinente.

Des différences évidentes ont été décrites entre les extraits d'allergènes et les composants moléculaires. Parfois, ces différences sont quantitatives et les niveaux d'IgE spécifiques pour l'extrait d'allergène sont plus faibles que pour les allergènes individuels lorsque les composants sont peu abondants dans l'extrait. Dans les cas où les sIgE à l'extrait d'allergène sont positifs alors que ses composants authentiques sont négatifs, la sensibilisation à des molécules allergéniques mineures ou à des déterminants CCD responsables de la réactivité croisée doit être exclue. Il convient de noter que la suggestion récente d'introduire un inhibiteur de la CCD dans le diluant de l'échantillon afin de réduire le signal lié à la réactivité à la CCD est couramment utilisée dans la nouvelle matrice d'allergènes ALEX. Cela semble particulièrement pertinent lors de l'utilisation de composants hautement purifiés dérivés d'extraits naturels et donc caractérisés par la présence d'une glycosylation post-traductionnelle.

Ceci introduit un autre point pertinent, représenté par les différences géographiques de sensibilisation. Par exemple, Ole e 1 serait un marqueur de sensibilisation authentique au pollen d'olivier dans le sud de l'Espagne, mais un marqueur de sensibilisation authentique au frêne dans le nord de la France.

Les différences entre les marqueurs de risque élevé ou faible et les combinaisons de composants créent des différences dans l'interprétation des phénotypes de risque. En général, les allergènes résistants à la chaleur et à la digestion, comme les protéines de stockage des graines ou les protéines de transfert des lipides, déclenchent souvent des réactions allergiques plus sévères et ont été proposés comme marqueurs de réactions graves. Là encore, la pertinence spécifique de chacun de ces marqueurs de gravité varie en fonction des profils moléculaires locaux (par exemple, aux États-Unis et en Europe du Nord, Ara h 2 est le meilleur marqueur prédictif des réactions graves à l'arachide, alors que dans la région méditerranéenne, c'est Ara h 9). D'autre part, les homologues de Bet v 1 et les profilines sont des allergènes labiles, qui induisent généralement des symptômes locaux tels que le SAO et ont été proposés comme marqueurs de réactions légères.

Toutefois, le clinicien doit être conscient qu'il peut y avoir des exceptions à cette règle dans des situations où de grandes quantités d'allergènes sont consommées, où des cofacteurs sont associés ou dans des régions avec de grandes quantités d'exposition au pollen.

Outre la prise en compte des marqueurs individuels des réactions allergiques graves, les combinaisons de composants peuvent définir des phénotypes ayant une expression clinique différente. Il a été récemment rapporté que, dans une cohorte italienne, la sensibilisation à plus de cinq nsLTP sur les huit présents dans ImmunoCAP ISAC® est liée à une incidence plus élevée de réactions systémiques d'origine alimentaire, tandis que la co-sensibilisation aux panallergènes PR-10 ou profiline est associée à des symptômes plus légers. Par conséquent, l'évaluation de la sensibilisation IgE aux trois allergènes clés (les homologues de Bet v 1, les LTP et les profilines) est d'une importance capitale pour l'interprétation du diagnostic moléculaire des fruits et légumes, en particulier dans la région méditerranéenne.

L'un des avantages de l'analyse multiplex est également l'une de ses principales contraintes : un profil de sensibilisation IgE est attendu mais la détection d'IgE à des allergènes inattendus peut parfois induire une confusion chez le clinicien en l'absence d'antécédent clinique suggestif avant le test. D'autre part, la détection de sensibilités silencieuses peut donner à l'allergologue l'occasion de rechercher d'autres hypersensibilités et d'alerter le patient sur des risques éventuels. Dans le cas d'une sensibilisation à des allergènes responsables de syndromes de réactivité croisée aliments-pollens, le clinicien doit réinterroger le patient sur l'apparition de symptômes lors de la consommation d'aliments contenant ces allergènes. Cependant, la sensibilisation elle-même ne doit pas conduire à des mesures d'éviction. Il est important de préciser que, selon les directives actuelles, l'indication d'un régime d'éviction ne doit être recommandée que si l'allergie alimentaire due à des réactions croisées est basée sur des antécédents clairs ou sur une observation clinique après des tests de provocation par voie orale.

Une autre approche peut être basée sur quelques règles simples issues de la protéomique. Il a été défini qu'une réaction croisée peut se produire si l'homologie entre deux ou plusieurs allergènes moléculaires est supérieure à 70%. Il s'agit d'une règle très simple qui peut être facilement vérifiée en comparant les séquences de deux composants que l'on soupçonne d'être apparentés. Il est évident que les composants appartenant à la même famille, la présence de réactions croisées doit toujours être envisagée. Une exception bien connue est représentée par la LTP de Par j 2 (Pariétaire) qui, comparée à Pru p 3 (une nsLTP prototypique), partage une homologie de 26 % et une positivité de 52 %, tandis que Pru p 3 comparée à Mal d 3 partage une homologie de 77 % et une positivité de 83 %, ce qui justifie clairement la présence d'une réaction croisée (66).

1.7.4 Test de provocation ?

Le test de provocation oral (TPO) est un outil de diagnostic pour confirmer ou exclure une allergie alimentaire présumée. Un TPO est généralement réalisé sous surveillance médicale, dans un environnement clinique équipé d'un matériel d'urgence et d'un personnel qualifié. Avant le TPO, les antécédents médicaux du patient et toute réaction antérieure à l'allergène suspecté sont évalués. Des tests cutanés et des analyses de sang peuvent également être effectués pour confirmer la présence d'anticorps IgE contre l'allergène suspecté. Au cours du TPO, l'allergène suspecté est ingéré en doses mesurées, en commençant par une très petite quantité et en augmentant progressivement au fil du temps, généralement par intervalles de 15 à 30 minutes. Le patient est étroitement surveillé pour détecter les symptômes d'une réaction allergique, qui peuvent inclure des démangeaisons, de

l'urticaire, des gonflements, des vomissements, de la diarrhée ou des difficultés respiratoires. Si aucun symptôme de réaction allergique ne se manifeste pendant le TPO ou après 48h, le médecin peut conclure à l'absence d'allergie. A l'inverse, il peut conclure à une allergie avec la prise en charge d'éviction qu'elle implique si le patient réagit au cours du TPO. Il est considéré comme le gold standard pour le diagnostic des allergies alimentaires, car il est plus précis que les seuls tests cutanés ou sanguins.

Compte tenu de la sévérité des symptômes associés au syndrome LTP, le test de provocation oral ne fait pas partie de la stratégie de prise en charge lors de la suspicion d'un syndrome LTP.

1.8 Prise en charge

La conduite à tenir face à une allergie avérée aux LTP est principalement diététique avec une liste d'éviction alimentaire. Les cofacteurs (exercice, AINS, alcool, cycle menstruel et jeûne) facilitent l'apparition d'une réaction. La prescription d'auto-injecteur d'adrénaline et les indications relatives à son utilisation sont largement indiquées quelle que soit la sévérité des symptômes au vu de la gravité non prédictive de ce syndrome. Ceci doit être fait en mettant l'accent sur la reconnaissance de l'apparition d'une réaction anaphylactique, nécessitant l'adrénaline comme traitement, par rapport aux formes moins sévères, qui peuvent être traitées par l'administration d'anti-histaminiques et de corticostéroïdes (68).

1.8.1 Evictions alimentaire

Les propriétés allergéniques des nsLTP ont été rapportées dans les fruits, les légumes, les noix, les pollens et le latex. Du fait de leur grande résistance à la protéolyse et à la chaleur, due à leur structure stabilisée par quatre ponts disulfures, ces allergènes sont capables d'atteindre le système immunitaire gastro-intestinal et d'induire une sensibilisation IgE et des réactions cliniques sévères.

L'éviction stricte de l'aliment responsable de la réaction ainsi que les fruits ou les noix de la même famille est obligatoire.

Il faut remettre une fiche d'information présentant une liste étendue des principaux aliments végétaux contenant des nsLTP et confirmer aux patients le risque de réactions futures à d'autres aliments contenant des nsLTP.

En raison de leur rôle dans la défense des plantes, les LTP se trouvent en particulier dans les couches externes des organes végétaux et des fruits. Comme dit précédemment, la concentration de LTP est beaucoup plus élevée dans la peau que dans la chair de la pêche. Ainsi, le pelage des pêches est jusqu'à présent le seul traitement efficace pour réduire leur allergénicité dans les produits industriels. En théorie, le pelage de certains fruits diminuerait le risque de réaction, mais en pratique le caractère sévère de la réaction ne permet pas de s'en tenir au pelage des aliments en cause (notamment avec la pêche qui contient plus de nsLTP dans sa peau que les autres Rosacés) (67).

1.8.2 Immunothérapie sublingual (ITS)

L'allergie alimentaire (AF) est une condition potentiellement mortelle, altérant souvent la qualité de vie. L'approche actuelle de la prise en charge de l'AF est basée sur l'évitement des aliments déclencheurs et l'utilisation d'un traitement de secours si nécessaire. L'immunothérapie anti-AF est un traitement potentiellement curatif car basé sur le ciblage des mécanismes d'hypersensibilité

sous-jacents. La plupart des patients souffrent de la «marche LTP» et acquièrent de nouvelles sensibilisations au fil des ans, diminuant leur qualité de vie. Les réactions allergiques à d'autres aliments d'origine végétale (céréales, oignons, céleri, oignon, brocoli...) sont beaucoup plus rares et surviennent généralement chez les personnes ayant des niveaux élevés d'IgEs anti-Pru p 3. L'immunothérapie spécifique (ITS) à la pêche s'est avérée sûre, car aucun événement indésirable grave n'a été observé. Gómez et al. ont rapporté 48 patients allergiques à la pêche (avec des réactions systémiques modérées et sévères) évalués pendant 1 an. L'effet immunologique induit par le Pru p 3 en ITS a diminué les niveaux d'IgE spécifiques de Pru p 3. Ceci a également été observé dans d'autres études immunologiques après traitement par ITS. De plus, ils ont également prouvé que des changements cliniques et immunologiques se produisent non seulement pour la pêche mais aussi pour d'autres aliments qui induisent des réactions sévères. Dans d'autres travaux publiés, des données suggéraient que l'ITS pouvait induire une désensibilisation (69).

Irene Garcia-Gutiérrez et al. ont rapporté un patient chez qui, après 2 ans d'ITS à Pru p 3, des changements immunologiques et une tolérance clinique ont été atteints, non seulement pour la pêche mais aussi pour d'autres allergènes alimentaires LTP pertinents. S'appuyant sur des études publiées dans la littérature, nous considérons que le maintien du traitement pendant 3 ans peut être approprié, même si davantage de patients et des études de tolérance à long terme une fois le traitement terminé seraient nécessaires. Néanmoins, nous avons proposé au patient de continuer à manger différents fruits et légumes avec LTP afin de maintenir sa tolérance. Chez notre patiente, l'immunothérapie a stoppé la « marche LTP », prévenant de nouvelles sensibilisations, et lui permettant de tolérer les aliments auxquels elle était allergique, avec un impact positif sur sa qualité de vie (70).

2 ETUDE EXPÉRIMENTALE

2.1 Matériels et méthodes

2.1.1 Critère d'éligibilité des patients

Nous avons inclus tous les patients ayant réalisé une puce ALEX2 (Macro Array Diagnostics, Vienne, Autriche) au CHU de Bordeaux sur la période de janvier 2021 à décembre 2022. Tout patient présentant une sensibilisation à une LTP était inclus soit 21 patients au total. Nous avons inclus 65 patients ne présentant pas de sensibilisation aux LTP afin de constituer une cohorte de contrôle (population non sensibilisée). Ces derniers avaient également bénéficié de puces à allergènes dans le cadre d'une exploration allergique.

2.1.2 Variables analysées

Nous avons sélectionné les données clinico-biologiques selon les symptômes les plus représentés dans les réactions allergiques et les données d'IgE spécifiques apportées par la puce à allergènes. Les critères cliniques sélectionnés sont ceux établis dans une autre étude nationale multicentrique, l'*Allergen Chip Challenge* (<https://www.trustii.io/post/allergen-chip>), porté par la SFA et pour lequel un panel d'experts avaient répertorié les données cliniques pertinentes pour définir si un patient pouvait être allergique ou non. Nous avons ainsi interrogé les dossiers informatisés des patients sur le logiciel DxCare pour recueillir les variables suivantes :

- Les variables **démographiques** : l'âge (en années) et le sexe. Aucune autre donnée ne permettant de conserver l'anonymisation des patients n'a été relevée.
- Les variables **cliniques** :
 - dermatite atopique
 - syndrome oral : prurit des lèvres et/ou œdème de la muqueuse buccale et/ou de la langue immédiatement après l'ingestion de l'aliment incriminé
 - conjonctivite allergique : érythème de la conjonctive bilatéral, prurit ophtalmique, papille géante sous palpébrale
 - rhinite défini par l'association où des symptômes isolés de : prurit nasal ou du palais, anosmie, rhinorrhée, éternuement, obstruction nasale
 - asthme selon les critères GINA (Annexe 1)
 - poly-allergie alimentaire : réaction allergique à plus d'un aliment
 - pathologie mastocytaire : mastocytose, syndrome d'activation mastocytaire, hyper alpha-tryptasémie
 - anaphylaxie alimentaire selon les critères définis selon la classification de Ring et Messmer disponible dans l'annexe 2 et les grades (1 à 3) selon l'atteinte cutanéomuqueuse (urticaire, angioœdème, œdème, eczéma), digestive (douleur abdominal, nausée, vomissements, diarrhées), respiratoire (dyspnée, toux, sensation de gêne respiratoire) et/ou cardiovasculaire (hypotension, sensation de malaise, tachycardie)
- les variables **biologiques** :
 - tryptase : normal entre 0 et 11,4 µg/L, considéré positif si > 11,4 µg/L dans notre étude

- IgE totales : normal si < 150 KU/l, positif si > 150 KU/l
- dosage pondéral en C1 inhibiteur : normal si entre 0,25 et 0,45 g/l, positif en cas de déficit < 0,25 g/l
- facteurs du complément : CH50 (normale entre 2 et 2,5 g/L, déficit si < 2 g/L), C3 (normal à 1,5 g/l, déficit si < 1,5 g/l) et C4 (normal à 0,4 g/l, déficit si < 0,4 g/l)
- résultats d'IgE spécifiques pour les 252 allergènes présents sur la puce testée (Annexe 4)

2.1.3 Critère de jugement

Le critère de jugement principal de notre étude est de corrélérer significativement des caractéristiques cliniques et/ou biologiques des patients présentant une sensibilisation unique ou multiple aux nsLTP, afin de permettre une meilleure identification de ce type de syndrome. Ceci a été fait par l'analyse de la puce ALEX2 et des données informatisées des patients. Nous voulions également déterminer parmi ces patients si une nsLTP était prépondérante c'est-à-dire présente chez tous les patients présentant une sensibilisation par IgEs aux nsLTP.

2.1.4 Analyses statistiques

La description des variables quantitatives est présentée sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles. La comparaison des caractéristiques initiales des patients a été réalisée avec les tests du Chi-deux ou le test exact de Fisher pour les variables discrètes, et le test de Mann-Whitney pour les variables continues.

Afin d'étudier les différents profils clinico-biologiques selon les groupes de patients sensibilisés et non sensibilisés aux nsLTP, nous avons réalisé une analyse univariée. Nous avons également réalisé une analyse en sous-groupes afin de pouvoir comparer entre eux les patients mono sensibilisés et les patients poly sensibilisés avec un ou plusieurs allergènes présents dans la puce ALEX2 autre que la nsLTP. Nous avons analysé les résultats avec un risque inférieur à 5% pour chaque variable étudiée. L'analyse des données a été réalisée grâce à l'application p value.

2.1.5 Aspects réglementaire et éthiques

L'ensemble des données a été recueilli de manière anonyme dans le respect de la réglementation RGPD et a fait l'objet d'une déclaration auprès de l'institution.

2.2 RÉSULTATS

2.2.1 Population étudiée et caractéristiques

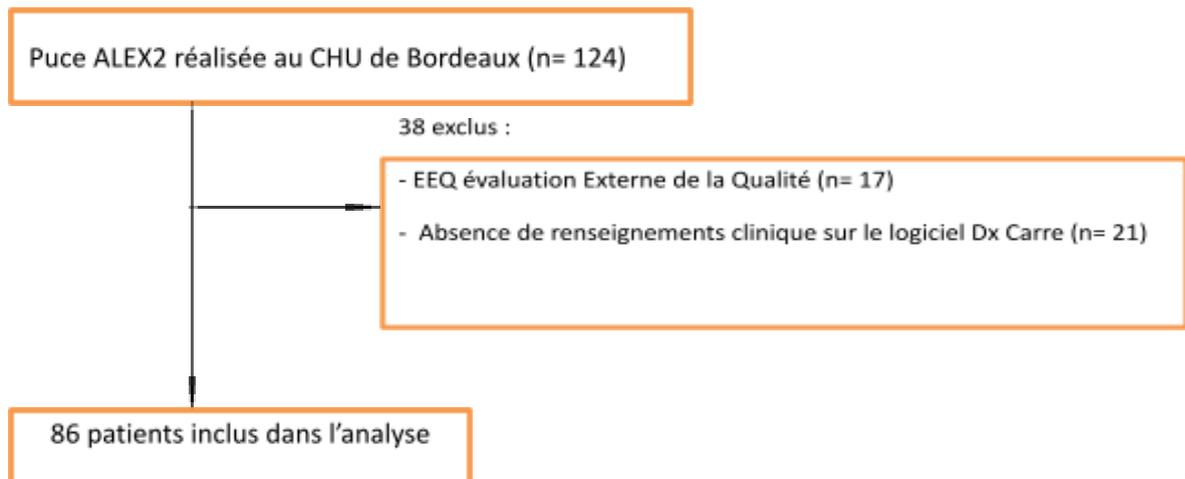


Figure 5. Flow-chart de l'étude

Les caractéristiques de la population au diagnostic sont présentées dans le tableau 1. Nous avons inclus 86 patients ayant bénéficié d'une puce à allergènes sur la période de l'étude (39 femmes et 47 hommes), avec une médiane d'âge à la première consultation qui était de 25 ans. Cette population était issue de consultations allergologiques intra et extra-hospitalières pour affirmer ou infirmer l'allergie.

Sur le plan clinique, 36 patients (41%) présentaient un antécédent de dermatite atopique, 32 patients (37%) avaient un syndrome oral, 11 patients (13%) avaient des antécédents de conjonctivite, 19 patients (22%) présentaient une rhinite, 19 patients (22%) avaient des antécédents d'asthme. 51 patients (59%) avaient une polyallergie alimentaire connue, 5 patients (6%) avaient une pathologie mastocytaire rapportée à l'interrogatoire. Lors de réaction allergique, 74 patients (86%) ont eu une atteinte cutanéomuqueuse, 22 (26%) ont eu une atteinte digestive, autant ont eu une réaction respiratoire, 14 patients (16%) présentaient une atteinte cardiovasculaire. Il y avait 39 patients (45%) qui ont fait une réaction anaphylactique après contact avec l'allergène dont 32 (82%) de grade I, 5 (13%) de grade 2 et 2 (5%) de grade 3.

Sur le plan biologique, le taux médian d'IgE est de 594 [5 ; 1231], une médiane de tryptasémie à 4,30 [3,40 ; 6,05], un taux médian de C1 inhibiteur de 0,260 [0,240 ; 0,270], un taux médian de CH50 à 70,5 [61 ; 85,2], de C3 à 0,985 [0,940 ; 1,09] et de C4 à 0,125 [0,200 ; 0,240].

Le nombre de patients ayant des d'IgE spécifiques positives aux allergènes étudiés, nsLTP ou non, étaient de 37 patients pour l'arachide (43%), 6 pour le soja (7%), 24 pour la noisette (28%), 13 pour la noix (15%), 17 pour la cajou (20%), 8 pour blé (9%), 7 pour le sésame (8%), 5 pour la pomme (5%), 7 pour le kiwi (8%), 5 pour la pêche (6%), 3 pour le pollen de bouleau (3%) et 7 pour le pollen de phléole (8%).

	Total : n = 86
--	----------------

Donnée démographique	
Sexe féminin n(%)	39 (45%)
Age médian au début du suivi	25 [1,80 ; 45,0]
Caractéristiques cliniques au diagnostic n (%)	
Antécédent de dermatite atopique	36 (41%)
Syndrome oral	32 (37%)
Antécédent de conjonctivite	11 (13%)
Antécédent de rhinite	19 (22%)
Antécédent d'asthme	19 (22%)
Poly allergie alimentaire connue	51 (59%)
Antécédent de pathologie mastocytaire	5 (6%)
Atteinte cutano-muqueuse lors de la réaction	74 (86%)
Atteinte digestive lors de la réaction	22 (26%)
Atteinte respiratoire lors de la réaction	22 (26%)
Atteinte cardiovasculaire lors de la réaction	14 (16%)
Antécédent de réaction anaphylactique	39 (45%)
Grade de l'anaphylaxie	1 : 32 (82%) 2 : 5 (13%) 3 : 2 (5,1%)
Profil biologique	
IgE totales [5-3700], IQ	594 [213 ; 1231]
Tryptasémie	4,30 [3,40 ; 6,05]
Dosage du C1 inhibiteur	0,260 [0,240 ; 0,270]
Taux de CH50	70,5 [61 ; 85,2]
Taux de C3.	0,985 [0,940 ; 1,09]
Taux de C4	0,125 [0,200 ; 0,240]
Profil de sensibilisation (IgE spécifiques d'extraits)	
Arachide n (%)	37 (43%)
Soja	6 (7%)
Noisette	24 (28%)
Noix	13 (15%)
Cajou	17 (20%)
Blé	8 (9%)
Sésame	7 (8%)
Pomme	4 (5%)
Kiwi	7 (8%)
Pêche	5 (6%)
Bouleau	3 (3%)
Phléole	7 (8%)

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques clinico-biologiques des patients ayant eu des puces à allergènes entre 2021 et 2022. Les données sont exprimées en nombre de patients (%) ou en valeur médiane (interquartiles, IQ)

2.2.2 Association univariée des caractéristiques clinico-biologiques des patients sensibilisés aux LTP

Nous avons divisé notre cohorte de patients en deux, les patients sensibilisés aux nsLTP et les non sensibilisés aux nsLTP et mené des analyses univariées sur les caractéristiques clinico-biologiques

recueillies sur les dossiers informatisés des patients. L'ensemble des données est disponible dans le tableau 2. Nous n'avons pas retrouvé de différence entre les deux groupes sur le sexe, l'âge, l'antécédent de dermatite atopique, d'asthme, de rhinite, de conjonctivite, de syndrome oral, de pathologie mastocytaire, d'anaphylaxie alimentaire, de réaction anaphylactique. Il n'y avait également pas de différence sur l'atteinte clinique au moment du diagnostic, qu'elle soit cutanée, digestive, respiratoire, ou cardio-vasculaire. En revanche, nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative avec un p inférieur à 0,05 sur le critère de poly-allergie alimentaire entre les deux groupes. Il apparaît que les patients sensibilisés aux nsLTP avaient davantage de poly-allergie alimentaire avec 81% chez les patients sensibilisés contre 52% chez les patients non sensibilisés aux LTP.

Parmi les variables biologiques, nous avons pu mettre en évidence deux données statistiquement significatives. Le taux médian d'IgE totale était significativement plus élevé chez les patients sensibilisés avec un taux à 1108 kUA/L [748 ; 2427] que chez les patients non sensibilisés où il était à 282 kUA/L [153; 930]. Nous avons également constaté une concentration médiane d'IgE spécifique à l'arachide plus élevée dans le groupe sensibilisé aux LTP avec une concentration de 3,02 kUA/L [1,35 ; 6,29] contre 1,00 kUA/L [0,140 ; 1,87] dans le groupe non sensibilisé. L'analyse des autres données biologiques n'a pas permis d'apprécier de différence significative entre les groupes (p > 0,05).

	Patients non sensibilisés aux nsLTP (Contrôle) (n= 65)	Patients sensibilisés aux nsLTP (n= 21)	P value
Donnée clinique n (%)			
Femme	29 (45%)	10 (48%)	0.81
Dermatite atopique n(%)	23 (35%)	13 (65%)	0.77
Asthme n(%)	11 (17%)	8 (38%)	0.069
Rhinite n(%)	7 (12%)	4 (19%)	0.47
Conjonctivite n(%)	7 (12%)	4 (19%)	0.47
Syndrome oral n(%)	22 (37%)	10 (48%)	0.38
ATCD de pathologie mastocytaire n(%)	5 (25%)	0 (0%)	0.14
ATCD d'anaphylaxie alimentaire n(%)	33 (57%)	5 (24%)	0.12
Réaction anaphylactique	33 (50%)	14 (66 %)	0,31
Grade de l'anaphylaxie : 1	20 (60%)	10 (72%)	1
2	3 (9%)	2 (15%)	
3	1 (3%)	1 (7%)	
Atteinte cutanée n(%)	55 (89%)	19 (90%)	1
Atteinte digestive n(%)	16 (25%)	15 (71%)	0.77
Atteinte respiratoire n(%)	14 (22%)	8 (38%)	0.15

Atteinte cardio vasculaire n(%)	13 (20%)	1 (4.8%)	0.17
Poly allergie alimentaire n(%)	34 (52%)	17 (81%)	0.028
Donnée biologique n(%)			
Tryptase	4.95 [3.52; 6.18]	3.60 [2.70; 4.00]	0.3
IgE totales médiane (IQ)	282 [153; 930]	1108 [748; 2427]	0.032
Dosage pondéral C1 inhibiteur médiane (IQ)	0.255 [0.235; 0.263]	0.390 [0.390; 0.390]	0.17
CH50 (< 42) médiane (IQ)	67.5 [54.0; 73.2]	93.5 [91.2; 95.8]	0.089
C3 médiane (IQ)	0.970 [0.910; 1.00]	1.12 [1.06; 1.24]	0.1
C4 médiane (IQ)	0.210 [0.180; 0.240]	1.09 [0.237; 3.27]	0.16
IgE spécifiques			
Arachide taux d'IgE , médiane (IQ)	1.00 [0.140; 1.87]	3.02 [1.35; 6.29]	0,032
Arachide > 0,10g/l n(%)	7 (24%)	1 (6.2%)	0.23
Blé taux d'IgE , médiane (IQ)	0.870 [0.130; 1.80]	3.33 [1.21; 13.5]	0.46
Blé n(%)	4 (6%)	4 (19%)	1
Soja taux d'IgE , médiane (IQ)	3.49 [1.75; 5.24]	1.17 [0.810; 1.93]	0.86
Noisette taux d'IgE , médiane (IQ)	1.14 [0.183; 3.61]	3.50 [1.96; 8.93]	0,11
Noix taux d'IgE , médiane (IQ)	0.210 [0; 10.3]	6.68 [0.940; 18.0]	0.15
Cajou taux d'IgE , médiane (IQ)	0.510 [0; 2.52]	1.09 [0.237; 3.27]	0.46
Sésame taux d'IgE , médiane (IQ)	0.470 [0.235; 0.735]	0.560 [0.400; 13.3]	0.79
Pomme taux d'IgE , médiane (IQ)	1.90 [1.23; 2.20]	0.630 [0.630; 0.630]	1
Kiwi taux d'IgE , médiane (IQ)	0.510 [0.210; 1.00]	1.37 [1.26; 1.48]	0.38
Pêche taux d'IgE , médiane (IQ)	2.31 [1.97; 3.14]	0.520 [0.475; 0.565]	0.2
Bouleau taux d'IgE , moyenne (déviat standard)	3.6 (14.6)	0.675 (0.955)	0.43
r Bet v 1 (PR10) taux d'IgE , médiane (IQ)	1,25 [1,02; 2,02]	0,580 [0,412; 14,2]	0,13
r Phl p1 + r Phl p5b (béta expansine + groupe 5) taux d'IgE , médiane (IQ)	4.07 [0; 10.8]	50000 [25000; 75000]	0.81

Tableau 2. Association univariée des caractéristiques clinico-biologiques des patients sensibilisés aux LTP en comparaison aux patients non sensibilisés, exprimées en nombre de patients (%) ou en médiane (IQ).

Le nombre de patients inclus n'était pas suffisant pour réaliser les analyses statistiques permettant la comparaison des patients présentant une sensibilisation uniquement aux LTP aux patients présentant des sensibilisations aux LTP associée à d'autres protéines :

- Groupe 1 : 2 patients non sensibilisés au nsLTP
- Groupe 2 : 19 patients sensibilisés aux nsLTP ainsi qu'à une ou plusieurs autres protéines allergisantes

2.2.3 Profils de sensibilisation aux LTPs

Nous avons déterminé parmi les 21 patients quels étaient les LTP positives. Ara h 9 (13/21) est plus représenté chez les patients sensibilisés aux LTP que Pru p 3 (7/21). On retrouve ensuite Jug r 3 (3/21) puis Cor a 8 (2/21), Tri a 14 (2/21) et enfin de Mal d 3 (1/21). Toutes les autres LTP sur la puce ALEX reviennent négatives.

	Pru p 3	Mal d 3	Ara h 9	Cor a 8	Jug r 3	Pla a 3	Can s 3	Par j 2	Zea m 14	Tri a 14	Act d 8	Fra a 3	Api g 2/6	Sola l 6	Ole e 7
1	+														
2			+												
3			+												
4	+														
5			+												
6					+										
7				+											
8	+														
9			+												
10			+		+										
11	+														
12			+												
13			+							+					
14	+														
15			+	+											
16										+					
17	+		+												
18			+		+										
19			+												
20	+	+	+												
21			+												

TABLEAU 3. Listes des LTP positives parmi les patients sensibilisés aux LTP

3 DISCUSSION

Nous avons pu mettre en évidence certaines caractéristiques cliniques plus représentées dans la population sensibilisée aux LTP, telles que la présence d'une polyallergie alimentaire, une concentration plus en IgE totales et en IgE spécifiques de l'arachide. À ce jour, il existe peu de recherches ayant cherché à comparer les caractéristiques cliniques des patients sensibilisés aux nsLTP. L'objectif de notre étude était de mettre en évidence des critères cliniques communs aux patients allergiques aux nsLTP afin de pouvoir suspecter le diagnostic face à un terrain clinique lors de la

consultation et ainsi améliorer la prise en charge avec un diagnostic précoce. Les trois éléments identifiés permettraient de suspecter les LTP dans ce type de profil.

À notre connaissance, il n'est pas fait mention dans la littérature d'une augmentation des polyallergies alimentaires dans la population atteinte du syndrome LTP. Cependant, nos résultats restent cohérents, le syndrome LTP concerne une grande variété d'aliments et de pollens et il est particulièrement impliqué dans les syndromes pollen-aliment ou oral. Aussi la concentration d'IgE totales élevée concorde avec ce syndrome LTP survenant chez des patients polysensibilisés. Il peut s'agir d'une limite de notre étude. En effet, les puces à allergènes sont particulièrement indiquées chez les patients allergiques ayant un profil de sensibilisations croisées importantes. Enfin, la concentration d'IgE spécifiques de l'arachide plus élevée chez les patients sensibilisés entre dans le cadre de la polyallergie alimentaire, les patients étant allergiques à plusieurs sources allergéniques de LTP. Une initiation de l'allergie par l'arachide ne peut être écartée chez les enfants de moins de 3 ans qui constituent 37 % de la population test.

Cette étude à elle seule ne permet pas d'établir de preuve formelle qu'un patient ayant une polyallergie alimentaire et/ou avec des IgE totales supérieures à 1108 kUA/l et/ou des IgE spécifiques de l'arachide supérieur à 3,02 kUA/L soit porteur d'un syndrome LTP. Des analyses supplémentaires par courbes de ROC sont nécessaires. Pour ce faire, afin d'avoir des données statistiques fiables et devant la faible représentation des patients mono sensibilisés aux LTP, une étude multicentrique doit être réalisée.

En ce qui concerne l'allergène moléculaire représentatif du syndrome LTP et nécessaire au diagnostic biologique, les données de notre étude n'ont pas pu le définir. De nombreuses données bibliographiques suggèrent que Pru p 3 serait un bon représentant (71) (72) (73). Dans notre cohorte, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, Ara h 9 est plus représenté chez les patients sensibilisés aux LTP que Pru p 3. Les autres LTP ne semblent pas représentatives de la sensibilisation au LTP car toutes celles testées sur la puce ALEX reviennent négatives. Ceci répond à des controverses concernant les régions non méditerranéennes pour qui l'allergène majeur des LTP ne pourrait être celui de la pêche car peu représenté dans le mode d'alimentation ou peu cultivé comme par exemple en Grèce où le raisin jouerait le rôle d'allergène majeur (74).

Une étude multicentrique nous permettrait de relier la localisation géographique des patients à nos résultats. Il sera intéressant de les comparer aux études dans d'autres pays comme en Espagne, en Italie et au Portugal où plusieurs évaluations ont été réalisées. Un élargissement dans d'autres pays non méditerranéens où des cas ont été signalés pourrait être envisagé. Enfin, l'Allergen Chip Challenge a permis de constituer une base de données nationale de près de 42300 patients dans 11 centres en intégrant des données de puces à allergènes et cliniques. Cette base de données sera mise en libre accès très prochainement et nous pourrions alors réaliser les études de corrélation pour définir avec plus de précision ce syndrome LTP.

La sévérité des réactions est en augmentation au cours des dernières années, probablement en raison des modifications des habitudes alimentaires de la population, en particulier la consommation d'aliments de plus en plus variés et nouvellement introduits (par exemple fruits exotiques) (8). Ces résultats soulignent l'importance de la prudence lors de l'interprétation des symptômes cliniques et de l'analyse biologique chez les patients souffrant d'allergies alimentaires. Les symptômes peuvent être similaires entre différents types de protéines allergisantes, ce qui peut rendre le diagnostic plus difficile. Il est également important de comprendre que les symptômes peuvent varier d'un patient à l'autre, même si la sensibilisation est identique. Au total, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les relations entre les différentes sensibilisations allergiques et

les symptômes cliniques associés, afin d'améliorer le diagnostic et le traitement des allergies alimentaires. Il existe également des questions pertinentes non résolues telles que les facteurs associés à la gravité de la réaction, le nombre et la valeur des différentes nsLTP reconnus, la sensibilisation pollen (3) que l'Allergen Chip Challenge pourra aider à déterminer.

4 Conclusion

Parmi une cohorte de patients ayant eu une puce à allergènes dans le cadre d'un bilan exploratoire allergologique, nous avons pu définir les caractéristiques des patients sensibilisés aux LTP. Ils constituent un groupe hétérogène en termes de profil de sensibilisation et de gravité. Les données de notre étude montrent que la polyallergie alimentaire, une concentration plus élevée d'IgE totales ainsi qu'une concentration d'IgE spécifiques de l'arachide plus élevée sont significativement mis en évidence parmi les patients sensibilisés aux LTP.

ANNEXES

1. Antécédents de variabilité des symptômes respiratoires
<p>Les symptômes typiques sont le sifflement expiratoire, la dyspnée, l'oppression thoracique et la toux.</p> <ul style="list-style-type: none">• Une personne asthmatique affiche habituellement plusieurs de ces symptômes• Les manifestations de ces symptômes varient dans le temps et en intensité• Bien souvent, ils se manifestent ou s'aggravent la nuit ou au réveil• Ils sont souvent déclenchés par l'activité physique, le rire, des allergènes ou l'air froid• Bien souvent, les infections virales déclenchent ou exacerbent les symptômes
2. Observation d'une limitation variable du débit expiratoire
<ul style="list-style-type: none">• Au moins une fois pendant le processus diagnostique, par exemple quand le VEMS1 est bas, indiquer que le rapport VEMS1/CVF est inférieur à la normale†. Le rapport VEMS1/CVF est normalement supérieur à 0,75-0,80 chez les adultes et supérieur à 0,85 chez les enfants.• Noter que la variabilité de la fonction respiratoire est plus importante que chez les sujets sains. Par exemple, une variabilité excessive est enregistrée si :<ul style="list-style-type: none">○ Le VEMS1 augmente de > 200 mL et de > 12 % par rapport à sa valeur initiale (chez l'enfant, de > 12 % de la valeur théorique) après l'inhalation d'un bronchodilatateur. C'est ce qu'on appelle la « réversibilité sous bronchodilatateur ».○ La variabilité quotidienne moyenne du DEP diurne* est > 10 % (chez l'enfant, > 13 %)○ Le VEMS1 augmente de plus de 12 % et de 200 ml par rapport à sa valeur initiale (chez l'enfant, de > 12 % de la valeur théorique) après quatre semaines de traitement aux anti-inflammatoires (sans infection respiratoire)• Le diagnostic est d'autant plus probable si la variabilité est plus importante et se produit fréquemment.• Il peut être nécessaire de répéter les tests lorsque les symptômes sont présents, en début de matinée ou après une interruption des bronchodilatateurs.• La réversibilité sous bronchodilatateur peut être impossible à obtenir en cas d'exacerbation grave ou d'infection virale. S'il n'y a pas de réversibilité sous bronchodilatateur au moment des premiers tests, l'étape suivante dépend de l'urgence clinique et de la possibilité de procéder à d'autres examens.• Pour les autres examens permettant de poser le diagnostic, y compris les tests de provocation bronchique, voir le Chapitre 1 du rapport 2019 de la GINA <p>*Calculé à partir de mesures réalisées deux fois par jour (meilleure de trois mesures chaque fois) en utilisant la formule : (DEP maximum du jour – DEP minimum du jour) / moyenne des DEP maximum et minimum du jour, en prenant la moyenne sur une ou deux semaines. Toujours utiliser le même débitmètre de pointe, que ce soit au domicile ou au cabinet. †Au moyen des équations de référence multiethniques de la Global Lung Function Initiative.</p>

Annexe 1 : Critères de diagnostic GINA

Classification de Ring et Messmer

Grades	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux érythème, urticaire, avec ou sans angioedème
II	Atteinte multiviscérale modérée signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux, dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multiviscérale grave collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique.
IV	Arrêt cardiaque

Annexe 2 : Classification de Ring et Messmer : anaphylaxie

	Species	Allergen	Biochemical name	MW	UniProt
1	<i>Ambrosia artemisiifolia</i> (Short ragweed)	Amb a 6	nsLTP 1	10 kDa	O04004
2	<i>Apium graveolens</i> (Celery)	Api g 2	nsLTP 1	9 kDa	E6Y858
3	<i>Apium graveolens</i> (Celery)	Api g 6	nsLTP 2	7 kDa	P86809
4	<i>Arachis hypogaea</i> (Peanut, groundnut)	Ara h 9	nsLTP 1	9.8 kDa	B6CEX8
5	<i>Arachis hypogaea</i> (Peanut, groundnut)	Ara h 16	nsLTP 2	8.5 kDa	-
6	<i>Arachis hypogaea</i> (Peanut, groundnut)	Ara h 17	nsLTP 1	11 kDa	-
7	<i>Artemisia vulgaris</i> (Mugwort, wormwood)	Art v 3	nsLTP 1	12 kDa	P0C088
8	<i>Asparagus officinalis</i> (Asparagus)	Aspa o 1	nsLTP 1	9 kDa	-
9	<i>Brassica oleracea</i> (Cabbage and others)	Bra o 3	nsLTP 1	9 kDa	-
10	<i>Cannabis sativa</i> (Indian hemp)	Can s 3	nsLTP 1	9 kDa	W0U0V5
11	<i>Castanea sativa</i> (Chestnut)	Cas s 8	nsLTP 1	9 kDa (red)	-
12	<i>Citrus limon</i> (Lemon)	Cit l 3	nsLTP 1	9.6 kDa	P84160
13	<i>Citrus reticulata</i> (Tangerine)	Cit r 3	nsLTP 1	9 kDa	P84161
14	<i>Citrus sinensis</i> (Sweet orange)	Cit s 3	nsLTP 1	9.46 kDa	P84161
15	<i>Corylus avellana</i> (Hazelnut)	Cor a 8	nsLTP 1	9 kDa	Q9ATH2
16	<i>Fragaria ananassa</i> (Strawberry)	Fra a 3	nsLTP 1	9 kDa	Q8VX12
17	<i>Helianthus annuus</i> (Sunflower)	Hel a 3	nsLTP 1	9 kDa	Q7X9Q5
18	<i>Hevea brasiliensis</i> (Para rubber tree (latex))	Hev b 12	nsLTP 1	9 kDa	Q8RYA8
19	<i>Juglans regia</i> (English walnut)	Jug r 3	nsLTP 1	9 kDa	C5H617
20	<i>Lactuca sativa</i> (Cultivated lettuce)	Lac s 1	nsLTP 1	9 kDa	-
21	<i>Lens culinaris</i> (Lentil)	Len c 3	nsLTP 1	9 kDa	A0AT29
22	<i>Lupinus angustifolius</i> (Narrow-leaved blue lupin)	Lup an 3	nsLTP 1	11 kDa	-
23	<i>Malus domestica</i> (Apple)	Mal d 3	nsLTP 1	9 kDa	Q5J026
24	<i>Morus nigra</i> (Mulberry)	Mor n 3	nsLTP 1	10 kDa	P85894
25	<i>Musa acuminata</i> (Banana)	Mus a 3	nsLTP 1	9 kDa	P86333
26	<i>Olea europaea</i> (Olive)	Ole e 7	nsLTP 1	9.5 kDa	P81430
27	<i>Parietaria judaica</i> (Wall Pellitory)	Par j 1	PhosphoLTP	15 kDa	P43217
28	<i>Parietaria judaica</i> (Wall Pellitory)	Par j 2	PhosphoLTP	10-14 kDa	P55958
29	<i>Parietaria officinalis</i> (Pellitory)	Par o 1	PhosphoLTP	15 kDa	-
30	<i>Phaseolus vulgaris</i> (Green bean, French bean)	Pha v 3	nsLTP 1	8.8-9.0 kDa	D3W146
31	<i>Platanus acerifolia</i> (London plane tree)	Pla a 3	nsLTP 1	10 kDa	-
32	<i>Prunus armeniaca</i> (Apricot)	Pru ar 3	nsLTP 1	9 kDa	P81651
33	<i>Prunus avium</i> (Sweet cherry)	Pru av 3	nsLTP 1	10 kDa	Q9M5X8
34	<i>Prunus domestica</i> (European plum)	Pru d 3	nsLTP 1	9 kDa	P82534
35	<i>Prunus dulcis</i> (Almond)	Pru du 3	nsLTP 1	9 kDa	C0L0I5
36	<i>Prunus persica</i> (Peach)	Pru p 3	nsLTP 1	10 kDa	P81402
37	<i>Punica granatum</i> (Pomegranate)	Pun g 1	nsLTP 1	9 kDa	A0A059STC4
38	<i>Pyrus communis</i> (Pear)	Pyr c 3	nsLTP 1	9 kDa	Q9M5X6
39	<i>Rubus idaeus</i> (Red raspberry)	Rub i 3	nsLTP 1	11 kDa	Q0Z8V0
40	<i>Sinapis alba</i> (Yellow mustard)	Sin a 3	nsLTP 1	12.3 kDa	E6Y2L9

	Species	Allergen	Biochemical name	MW	UniProt
41	<i>Solanum lycopersicum (Lycopersicon sculentum)</i> (Tomato)	Sola l 3	nsLTP 1	9 kDa	P93224
42	<i>Solanum lycopersicum (Lycopersicon sculentum)</i> (Tomato)	Sola l 6	nsLTP 2	7 kDa	K4BBD9
43	<i>Triticum aestivum</i> (Wheat)	Tri a 14	nsLTP 1	9 kDa	D2T2K2
44	<i>Triticum turgidum ssp durum</i> (Durum wheat)	Tri tu 14	nsLTP 1	9.2 kDa	-
45	<i>Vitis vinifera</i> (Grape)	Vit v 1	nsLTP 1	9 kDa	Q850K5
46	<i>Zea mays</i> (Maize)	Zea m 14	nsLTP 1	9 kDa	P19656-1

Annexe 3 : Nomenclature des allergènes approuvée par le sous-comité de la nomenclature des allergènes de l'OMS/ISU

arachides	<p>r Ara h 1 (VLG7S) , r Ara h 2 (albumine 2S) r Ara h 3 (LLG11S), r Ara h 6 (alb 2s), r Ara h 8 (PR10), r Ara h 9 (LTP) : nous avons comparé le taux d'IgE médian entre le groupe sensibilisé et non sensibilisé aux LTP ainsi que le taux de patients sensibilisé à l'arachide : IgE spécifique à l'arachide > 0,10g/l</p> <p>Parfois qualifiée d'épidémie, l'allergie à l'arachide a une prévalence estimée à 0,3-0,75% dans la population française (47).</p> <p>Des taux jusqu'à deux fois plus élevés ont été avancés pour la Grande-Bretagne et l'Amérique du Nord (48).</p> <p>L'arachide est la deuxième cause d'allergie alimentaire chez l'enfant selon les données du CICBAA (26% des TPO positifs) et elle reste une cause non négligeable d'allergie chez les adultes (5,6%) (D.-A. Moneret-Vautrin, communication personnelle, mai 2007).</p> <p>L'agressivité de l'allergie à l'arachide se traduit dans les statistiques de réactions gravissimes voire létales établies aussi bien en France que dans d'autres pays. Par exemple, l'arachide était la cause de 20 des 32 décès par anaphylaxie alimentaire aux USA(49).</p> <p>Ara h 9 : la LTP d'arachide n'a pas une place bien précise pour le moment.</p>
soja	<p>Le vrai soja, Glycine max, ne doit pas être confondu avec une autre plante appartenant aux Fabacées, Vigna radiata, dont la graine germée est la source habituelle des « pousses de soja ».</p> <p>Le soja n'est pas seulement un aliment traditionnel de l'Asie, il est dorénavant présent dans d'innombrables produits alimentaires manufacturés.</p> <p>Non seulement l'huile de soja est, à égalité avec l'huile de palme, la 1ère huile végétale produite au monde, mais les farines, protéines et lécithines de soja sont des ingrédients de plus en plus courants.</p> <p>L'allergie au soja est considérée comme une cause fréquente d'allergie alimentaire chez l'enfant.</p> <p>La prévalence de l'allergie au soja en France est mal connue.</p>
noisette	<p>r Cor a 1 (PR10), r Cor a 8 (LTP)</p> <p>Comme le kiwi, la noisette est un bon exemple de la multiplicité des voies moléculaires susceptibles de conduire à une réactivité globale pour le produit naturel et/ou son extrait.</p> <p>La noisette comporte en effet des liens avec la pollinose aux Fagales, avec le syndrome LTP et avec la réactivité vis à vis des protéines de stockage des graines.</p> <p>Selon le pays, les pollens environnants et les habitudes alimentaires pourront diriger vers telle ou telle association moléculaire. Et la gravité de l'expression clinique dépendra alors aussi de la résistance des allergènes concernés à la chaleur et à la digestion.</p> <p>L'allergie à la noisette est fréquente en Europe, particulièrement dans les régions où l'on rencontre une pollinose au bouleau.</p> <p>La banque du CICBAA donnait les fréquences suivantes pour les fruits à coque dans leur ensemble, fin 2007 : 5% des allergies alimentaires avant 15 ans et 9,2% après 15 ans</p>

	<p>(D.-A. Moneret-Vautrin, comm. pers.). On peut supposer qu'une bonne part de ces observations chez les adultes sont dues à la noisette.</p> <p>Parmi les 115 cas de réactions sévères aux fruits à coque colligés en mai 2010 par le Réseau d'Allergo-Vigilance, 27 concernaient la noisette. Cela montre que les réactions à la noisette ne se limitent pas à un syndrome oral chez tous les patients.</p> <p>Cor a 8 (LTP de la noisette) : La LTP de noisette présente une homologie somme toute modérée avec les LTP des fruits des Rosacées : entre 59 et 62% . Elle avait été repérée dès 2000 par Schocker comme étant stable à la chaleur et positive en cas d'allergie sévère à la noisette .</p> <p>Il est rapidement apparu que l'origine des patients jouait sur la réactivité des patients vis à vis de Cor a 8, cette LTP s'insérant bien dans le cadre du syndrome LTP observé dans les contrées méditerranéennes : rCor a 8 était positif chez 15% des patients originaires de Suisse, et 5% dans le cas du Danemark, contre 71% pour l'Espagne nCor a 8 était positif chez 69% d'Espagnols, et même les ¾ d'entre eux étaient mono-Cor a 8 pas de réactivité pour rCor a 8 dans 2 autres cohortes de patients provenant de Suisse, Allemagne ou Danemark.</p> <p>Mais la dichotomie nord/sud au sujet des LTP a récemment été questionnée par Flinterman (50) : dans cette étude d'enfants Néerlandais explorés pour une possible allergie à la noisette, si aucun résultat positif pour nCor a 8 n'était observé en cas de TPODA noisette négatif, cet allergène était positif chez 1 enfant sur 4 avec syndrome oral au cours du TPO et chez les 8 enfants avec manifestations objectives au cours du TPO. Pour ces auteurs, il faut se préoccuper d'une éventuelle réactivité aux LTP même dans des régions jusque-là considérées comme exemptes de sensibilisation LTP</p>
noix	<p>r Jug r 1 (alb 2s), r Jug r 3 (LTP)</p> <p>L'essentiel des travaux concernant les noix s'est concentré sur l'espèce <i>Juglans regia</i>. mais des espèces voisines, bien que moins consommées, sont douées d'allergénicité aussi et Teuber a montré que les différentes espèces de noix avaient, in vitro, une réactivité équivalente .</p> <p>Le genre <i>Juglans</i> fait partie des Juglandacées, famille à présent rattachée aux Fagales. Les noix de pécan (<i>Carya illinoensis</i>) et d'hickory (<i>Carya ovata</i> et <i>Carya laciniosa</i>) proviennent de la même famille.</p> <p>La noix est la 1ère cause d'allergie aux fruits à coque aux USA .</p> <p>En France, les données du CICBAA ne distinguent pas les différents fruits à coque dans les statistiques publiées, mais le Réseau d'Allergo-Vigilance place la noix au 3ème rang des causes d'accidents allergiques graves dues à des fruits à coque, derrière la noix de cajou et la noisette</p> <p>pour Jug r 3 on ne possède pas de chiffre car Pastorello a soumis son allergène directement au comité IUIS, sans publication dans la littérature médicale. Cependant Teuber estime que cette LTP est un allergène « majeur ».(51) (source allerdata.com)</p>
noix de cajou	<p>L'allergie à la noix de cajou a fait l'objet d'études importantes en France , ainsi que par l'équipe de Teuber aux USA .</p> <p>Cette allergie se distingue par un âge de début souvent précoce, en moyenne autour de 30 mois, et par la fréquence élevée de réactions sévères. Ces caractéristiques, soulignées en France, sont retrouvées en Grande-Bretagne et aux USA où la noix de cajou représente la 2ème cause d'allergie aux fruits à coque .</p> <p>La noix de cajou est la 1ère cause de déclaration au réseau d'Allergo-Vigilance parmi les fruits à coque, avec 47 des 900 cas rapportés en mai 2010, soit près de 1 cas noix de cajou pour 2 cas arachide. A noter cependant l'absence de choc anaphylactique parmi les 42 enfants de l'étude de Rancé .</p> <p>Une proportion élevée de patients allergiques à la noix de cajou présentent un eczéma atopique, y compris dans les études américaines qui concernaient une majorité d'adultes .</p>

	<p>Une acquisition de tolérance à la noix de cajou chez certains enfants a été évoquée dans une étude française , mais le faible nombre de TPO effectués dans ce travail (4 sur un total de 32 enfants) incite à attendre la confirmation de ces observations par d'autres études. L'allergie à la noix de cajou reste a priori une allergie fixée</p> <p>L'allergie à la noix de cajou a fait l'objet d'études importantes en France, ainsi que par l'équipe de Teuber aux USA .</p> <p>Cette allergie se distingue par un âge de début souvent précoce, en moyenne autour de 30 mois, et par la fréquence élevée de réactions sévères. Ces caractéristiques, soulignées en France, sont retrouvées en Grande-Bretagne et aux USA où la noix de cajou représente la 2ème cause d'allergie aux fruits à coque .</p> <p>La noix de cajou est la 1ère cause de déclaration au réseau d'Allergo-Vigilance parmi les fruits à coque, avec 47 des 900 cas rapportés en mai 2010, soit près de 1 cas noix de cajou pour 2 cas arachide. A noter cependant l'absence de choc anaphylactique parmi les 42 enfants de l'étude de Rancé .</p> <p>Une proportion élevée de patients allergiques à la noix de cajou présentent un eczéma atopique, y compris dans les études américaines qui concernaient une majorité d'adultes .</p> <p>Une acquisition de tolérance à la noix de cajou chez certains enfants a été évoquée dans une étude française , mais le faible nombre de TPO effectués dans ce travail (4 sur un total de 32 enfants) incite à attendre la confirmation de ces observations par d'autres études. L'allergie à la noix de cajou reste a priori une allergie fixée.</p>
blé	<p>froment, r Tri a 15 (LTP), r Tri a 19 (oméga 5 gliadine)</p> <p>Les allergènes du blé sont mieux connus que ceux d'autres céréales. Malgré tout, on est encore loin d'avoir élucidé les quelque 100 spots IgE-réactifs détectés en blot bidimensionnel avec la farine de blé .</p> <p>Les protéines IgE-réactives sont d'ailleurs en partie différentes selon le mode de sensibilisation (respiratoire, alimentaire, transcutané ?) et selon le rôle joué par des facteurs divers (cuisson, exercice physique).</p> <p>Globalement, on peut distinguer 2 catégories d'allergènes :</p> <ul style="list-style-type: none"> les protéines de stockage, constituants essentiels du gluten, aussi appelées « prolamines » les autres protéines, qu'elles aient un rôle métabolique (ex. activité enzymatique) ou de défense végétale
le sésame	<p>Le sésame est une graine oléagineuse responsable d'allergies alimentaires fréquemment sévères.</p> <p>Son huile, pressée à froid, est elle-même allergisante comme l'ont montré des TPO positifs .</p> <p>L'huile est utilisée en alimentation mais aussi en cosmétologie et, parfois, comme excipient médicamenteux .</p> <p>Les graines de sésame sont utilisées comme ingrédient et/ou élément décoratif dans des produits traditionnels de pâtisserie, ainsi que de plus en plus en boulangerie (ex. fast-food).</p> <p>Les difficultés pour caractériser les allergènes du sésame ne se réduisent pas à la variabilité des masses (kDa) observées pour les bandes IgE-réactives d'une étude à une autre : ceci est rencontré pour de nombreux autres produits allergisants</p>
pomme	<p>r Mal d 1 (PR10), r Mal d 3 (LTP)</p> <p>l'allergie à la pomme n'est pas limitée au syndrome bouleau-pomme : de nombreux patients provenant de pays où le bouleau ne peut croître rapportent aussi des réactions alimentaires avec la pomme.</p> <p>La grande différence entre le syndrome bouleau-pomme et l'allergie à la pomme due à des LTP réside dans la sévérité éventuelle des réactions cliniques :</p> <p>si le syndrome bouleau-pomme se cantonne à des réactions localisées, l'allergie à des LTP peut conduire à des réactions systémiques.</p>

	<p>Cela tient à la fois à l'allergénicité propre des protéines mais aussi à leur résistance à la chaleur et à la digestion : les PR-10 sont thermolabiles et très facilement dégradées en milieu stomacal, tandis que les LTP résistent très bien à ces deux environnements. Les profilines ont une position intermédiaire et leur impact clinique sera modéré, discernable surtout en l'absence de sensibilisations dominantes comme le bouleau (PR-10) ou la pêche (LTP) par exemple.</p> <p>en France, la survenue d'une réaction sévère à la pomme est relativement rare. Malgré tout, 7 cas ont été rapportés par le Réseau d'Allergo-Vigilance (mai 2010, 900 déclarations).</p> <p>Mal d 3 est une protéine de transfert lipidique (LTP) se présentant sous plusieurs isoformes.</p> <p>Mal d 3 est en concentrations supérieures dans la peau de pomme : 3 à 30 fois celles de la pulpe, selon les cultivars (52).</p> <p>C'est l'allergène responsable de la majorité des réactions alimentaires pour la pomme en milieu méditerranéen.</p> <p>La positivité pour Mal d 3 peut renseigner aussi sur l'importance des signes cliniques : une étude espagnole (53) a montré une mono-positivité pour Mal d 3 chez 70 % des sujets avec réaction systémique.</p> <p>Inversement, la mono-positivité pour Mal d 4 (profiline) ou Mal d 2 (TLP) s'accompagnait uniquement de réactions limitées à la sphère orale.</p>
kiwi	<p>La multiplicité des travaux sur le kiwi a généré une longue liste de protéines pouvant s'avérer des allergènes :</p> <p>pKIWI-501 est un homologue d'Hev b 5 (latex). Mais son identité avec Hev b 5 est modeste (44%) (54) et cette protéine semble exprimée plutôt à des stades précoces de la maturation du fruit (55).</p> <p>une polygalacturonase qui est dans le même clade B que les polygalacturonases de la pomme, de l'avocat, de la pêche, etc...</p> <p>Elle présente une identité de 40 % environ avec Phl p 13 (fléole) et Pla a 2 (platane) (56).</p> <p>Mais Phl p 13 n'inhibe pas le kiwi (57)</p> <p>un homologue de Phl p 4 (fléole) car un anticorps anti-Phl p 4 est positif avec le kiwi (58)</p> <p>un inhibiteur d'invertase (32 % d'identité avec Pla a 1 du pollen de platane) (59) et peut-être des homologues d'Art v 1 (armoïse)</p> <p>Certaines de ces protéines pourraient correspondre à des bandes retrouvées à 43 et/ou 67 kDa et à 38-40 kDa .</p> <p>Parmi les allergènes dénommés, certains n'ont pas de fonction biochimique connue (Act d 3, Act d 5).</p>
pêche	<p>r Pru p 1 (PR10), r Pru p 3 (LTP), r Pru p 4 (profiline), r Pru p (GRP)</p> <p>en France, la survenue d'une réaction sévère à la pêche est rare : 5 cas pour la pêche et 2 cas pour la nectarine ont été rapportés par le Réseau d'Allergo-Vigilance parmi 900 déclarations (mai 2010).</p> <p>L'allergie aux fruits des Rosacées est un modèle pour la compréhension de l'allergologie moléculaire : elle rassemble la plupart des paramètres qui jouent sur l'apparition ou non d'une allergie croisée et sur les formes cliniques qui en résultent :</p> <p>une allergie pour un même produit allergisant peut résulter de différentes étiologies moléculaires (PR-10, LTP, profilines, etc....)</p> <p>une allergie au même produit n'a pas la même sévérité selon les pays</p> <p>la pollinose est tantôt indispensable, tantôt accessoire</p> <p>dans un même groupe d'aliments, certains ont une allergénicité suffisante pour initier la réactivité à d'autres aliments du groupe (voire d'un groupe différent)</p> <p>l'ordre chronologique des sensibilisations (les différents aliments, les pollens) n'est pas indifférent sur la sévérité des réactions et leur prévalence le diagnostic étiologique revêt une grande importance si la sensibilisation à telle ou telle famille d'allergènes peut conduire à des réactions plus sévères que celles jusqu'alors notées dans l'histoire du patient. L'apport des tests diagnostiques basés sur des allergènes purifiés ou recombinants prend alors toute sa valeur.</p>

	<p>Pru p 3 est le LTP de la pêche. L'importance prise par cet allergène et par le syndrome LTP dans l'allergologie moléculaire est remarquable pour une protéine dont l'allergénicité n'a été démontrée que récemment (en 1999) (60).</p> <p>On a d'abord pensé que cette LTP était absente dans la pulpe (61). En fait, Pru p 3 est trouvé en concentration beaucoup plus élevée dans la peau de pêche comparativement à la pulpe (62).</p> <p>Ahrazem a trouvé, par exemple, 133 µg/g dans la peau contre 0,6 µg/g dans la pulpe (63). Mieux, la peau de pêche non lavée contient plus de LTP que la peau lavée, le duvet recouvrant la peau étant particulièrement riche en Pru p 3 (52).</p> <p>Les épitopes de Pru p 3 ont été étudiés :</p> <p>dans le cas des épitopes T, la zone correspondant aux acides aminés 65 à 80 est importante elle correspond plus ou moins à un épitope B (AA 70-79), ce dernier semblant avec la zone 35-46 concentrer une grande partie de l'IgE-réactivité vis à vis de Pru p 3 (64). On ne peut, cependant, utiliser fidèlement ces peptides épitopiques pour différencier, chez un patient donné, un syndrome oral et une réaction possiblement systémique</p>
bouleau	<p>r Bet v1 (PR10)</p> <p>Cet arbre de la famille des Bétulacées est une cause fréquente de réactions allergiques respiratoires et alimentaires, notamment en Europe moyenne ou septentrionale et en Amérique du Nord.</p> <p>Parmi les espèces du genre <i>Betula</i>, les allergènes de l'espèce <i>Betula verrucosa</i> (ou <i>pendula</i>) ont été particulièrement étudiés. Suivant la nomenclature internationale, ces allergènes ont pour noms Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4, etc...</p> <p>Le pollen de bouleau et ses allergènes ont une place centrale en allergologie : le syndrome bouleau-pomme est l'exemple-type des allergies croisées</p> <p>la caractérisation de Bet v 1 en 1989 puis celle de Bet v 2 en 1991 ont marqué un tournant dans l'évolution de l'allergologie moléculaire : dorénavant la compréhension des réactivités cliniques ou biologiques à des produits naturels allergisants s'appuiera sur la connaissance des allergènes et de leurs filiations .</p> <p>Cette évolution dans la démarche étiologique, pressentie très tôt par Gabrielle Pauli en France , a été très fructueuse s'agissant du bouleau : plusieurs des allergènes de ce pollen ont été clonés, certains sont disponibles pour des tests diagnostiques in vitro et des progrès importants ont été réalisés dans l'approche thérapeutique de la pollinose au bouleau .</p> <p>Parallèlement, les paramètres structurels responsables d'une réactivité croisée entre allergènes ont été mieux compris et le rôle des homologues étendu aux mécanismes cellulaires de co-sensibilisation .</p> <p>Bet v 1 (PR10) : et v 1 est connu depuis longtemps comme l'allergène principal du pollen de bouleau . Ou, plus précisément, « les Bet v 1 », car cette protéine est présente dans le pollen sous plusieurs variantes, ou « isoformes » (n = 32), même au sein du pollen d'un seul bouleau</p>
phléole	<p>mélange r Phl p 1 + r Phl p 5b (bêta expansine + groupe 5) , et r Phl p 7 + r Phl p 12 (procalcine + profiline)</p>

Annexe 4 : Descriptions des principaux allergènes moléculaires étudiés : (source : allerdata.com)

Age	date de naissance	Sexe	mois de l'année	Dermatite Atopique	Conjonctivite	syndrome oral	Tryptase basale (µg/L)	IgE Totales (kUI/L)	ATCD pathologie mastocytaire	ATCD d'anaphylaxie alimentaire (AA)	Atteinte cutanée	Atteinte Digestive	Atteinte respiratoire	Atteinte Cardiovasculaire	Polyallergie alimentaire	rhinite	GINA (asthme)	ARACHIDE	rAra h 1 (sérum Ilié globuline 75)	rAra h 2 (albumine 25)	rAra h 3 (sérum Ilié globuline 115)	rAra h 6 (alb 25)	rAra h 8 (PR10)	rAra h 9 (LTP)	SOJA	NOISETTE	
58	13/11/1962	F	nov-21	NON	NON	OUI	6.4	15	NON	NON	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10			<0,10			
1.8	25/11/2019	H	janv-18	NON	NON	OUI			NON	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	<0,10	<0,10	0,21				<0,10			
0,5	29/09/2017	F	mai-18	OUI	OUI	NON		312	NR	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	1,2	<0,10	1,09	<0,10	0,5	7,43	<0,10		3,12	
4	09/01/2018	F	mars-22	NR	NON	OUI		252	NR	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON										
27	22/08/1991	F	mars-19	NR	NON	NON	2.1		NR	OUI	OUI	OUI	NON	NON	NR	NON	NON								<0,10		
2	03/06/2019	H	déc-21	OUI	NON	NON		545	NR		OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON									5,08	
1	23/03/2021	F	févr-22	NON	NON	OUI			NON	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	<0,10						<0,10		5,5	
1	23/03/2021	F	août-21	NON	NON	OUI			NON	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	<0,10						<0,10		1,27	
2	15/11/2019	H	NR	NR	NR	NR			NR		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1,27	0,19	0,76	<0,10	0,57	<0,10	<0,10	<0,10		
12	10/02/2009	F	juil-21	NON	NON	OUI			NR	NON	OUI	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	0,56	<0,10	0,26	<0,10	0,23	<0,10	<0,10	<0,10	0,27	
15	12/05/2006	F	sept-21	NON	NON	NON	2,1		NR	NON	OUI	NON	OUI	NON	NON	NON	NON										
31	07/08/1972	F	NR	NON	NON	NON			NR		NON	NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI		<0,10	<0,10	<0,10		5,95	<0,10	6,98		
68	14/11/1961	H	déc-19	NR	OUI	NON	4,9		NR	NON	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON	NON										
74	19/12/1947	F	mai-22	NON	NR	NR	5		NR	NON	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON	NON										
11	12/01/2011	H	01/12/2021	OUI	NON	NON		5	NON	NON	OUI	NON	OUI	OUI	NON	NON	OUI	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10			
	18/02/1964		NR																								
4	29/11/2016	H		OUI	NON	OUI			NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON										
0,5	07/03/2020	H	avr-21	OUI	NON	NON		116	NR	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON	0,34	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	12,3	
29	14/10/1992	H		NON	NON	NON	3,7		NR	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	NON									<0,10	
34	15/04/1987	H	août-21	NR	NR	NON	8		NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON										
2	16/01/2004	H	avr-15	OUI	NON	NON	NR		NR	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI			11,1							
41	11/07/1981	H	mars-22	NR	NR	OUI	5		OUI	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON										
27	24/02/1995	F	déc-22	NR	NON	OUI	4,3		NON	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	NR									
24	10/02/1998	F	mai-22	NR	NR	NR	3,6			NON	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON	NON	NR									
11	16/06/2011	H	déc-11	OUI	NON	NON	NR	1118	NON	OUI	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	OUI	0,14	1,14	0,12			<0,10		<0,10	
14	28/11/2006	F	août-21	NON	NON	OUI	NR		NR	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON	NR								<0,10	
2	14/11/2018	H	juin-21	NON	NON	NON	NR		NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	OUI	1,16	<0,10	<0,10		<0,10	<0,10		0,3	
2	23/04/2019	H	juil-19	OUI	NON	NON	NR		NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON										
47	03/09/1974	F	mai-22	NR	NON	NON	NR		OUI	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	OUI	NON									OUI	
48	04/05/1974	H	mai-22	NR	NON	NON	7,4		NR	NON	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON										
2	10/04/2020	H	nov-20	OUI	NON	NON			NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	<0,10									
4	02/12/2018	H	août-20	OUI	NON	NON			NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	<0,10	<0,10	0,16	<0,10		<0,10	<0,10		0,2	
2	19/10/2018	H	mai-21	NON	NON	NON			NR	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	OUI	OUI	0,37	0,1	0,26	<0,10	0,23	<0,10	<0,10	<0,10		
2	06/08/2016	F	nov-18	OUI	NON	NON			NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI	1,27	0,2	1,89	0,11		<0,10	<0,10	<0,10		
43	08/01/1980	F	sept-21	NON	NON	NON			suspectée	NON		OUI	OUI	NON	NON	NON	NON										
1	04/10/2020	H	janv-21	OUI	NON	NON	6,2	3700	NR	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON	NON									51,3	
6	19/10/2016	F	juin-21	OUI	NON	NON			NR	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	0,14	<0,10	0,11	<0,10		<0,10	<0,10			
43	30/09/1977	h	mars-21	NON	NON	NON	5,5		oui	NON	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	NON										
34	30/04/1988	f	mars-22	NON	NON	OUI			NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI	NON										
19	14/01/2003	F	mars-20	OUI	NON	OUI	2,6		NON	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON										
28	30/11/1994	F	juil-21	NON	OUI	NON	3,3		NON		NON	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	OUI										
25	31/10/1970	F	oct-12	NON	NON	OUI	3,6		NON		OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON										
31	18/06/1990	F	déc-21	NON	NON	NON	2,4		NON	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	OUI										
17M	06/01/2016	H	févr-17	OUI	NON	NON			NON	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	1,87	<0,10	<0,10	1,93	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	2,11	
30	07/09/1991	H	sept-21	NON	NON	NON			NR		NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON										
5	23/03/2017	H	août-21	OUI	NON	NON		868	NR	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	6,87	0,54	4,18	4,54	<0,10	<0,10				
47	03/11/1972	H	févr-16	NR	NR	NR	3,5		NR		OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON										
19	16/12/2022	F	juil-21	NON	OUI	OUI		226	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI	NON										
37	29/10/1984	H	avr-22	NON	NON	OUI	8,2	1485	NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON										
18	05/11/2003	H	déc-21	NR	NON	NR		387	NR	OUI	NR	NR	NR	OUI	OUI	NON	NR	1,02	<0,10	0,5	<0,10	0,12	0,24	<0,10	<0,10	23,1	
13	28/09/2007	H	juin-21	NON	OUI	NON			NR	NON	NON	NON	NON	NON	NON	OUI	NON										
3	20/07/2019	H	mai-22	NON	NON	OUI			NON	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	NON	8,87	1,93	9,07	1,04	2,37	<0,10	<0,10			
25	31/03/1996	H	nov-21	NR	NR	OUI		197	NR	OUI	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	0,14									
3	12/06/2019	F	juil-21	NON	NON	OUI			NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	0,14	0,21	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10			
3	27/10/2019	H	avr-20	OUI	NON	NON				OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON									3,03	
3	31/12/2019	F	août-21	OUI	OUI	NON		165	NON	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI	NON	3,24	0,29	0,83	<0,10		<0,10	<0,10		0,36	
2	21/11/2018	F	juin-21	OUI	NON	NON	6,2	54		OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON										
225	29/10/2018	H	avr-19	OUI	NON	NON			NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	1,46	<0,10	2,77	<0,10		<0,10	<0,10			
6	24/02/2008	H	août-14	NON	NON	NON			NON	OUI	OUI	NON	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	90,7	11,1	41,4	29	41,6	<0,10	<0,10	<0,10	0,13	
25	23/11/1996	F	févr-22	NR	NON	OUI			NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	11,2	0,79	<0,10	6,58	<0,10	<0,10	<0,10		<0,10	
8	05/03/2010	F	févr-22	NON	OUI	OUI			NR	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI	NON									<0,10	
3	29/05/2006	F	mars-16	NON	NON	NON			NR	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON	99,6	47,8	49,8	20,3	21,5		<0,10		1,76	
2	18/10/2018	H	févr-20	OUI	NON	NON			NR	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	<0,10					<0,10	<0,10			
25	26/03/2985	H	nov-21	OUI	NON	OUI	6,1		NR	OUI	OUI	NON	OUI	NON	OUI	OUI	OUI										
15	21/04/2006	H	mars-20	NR	NON	OUI	5,1		OUI	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	0,61	0,35	0,28	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10			

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Scibilia J, Mascheri A, Borgonovo L, et al. Pru p 3-sensitised Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(4):362-72.
2. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Crivellaro M, et al. EpidemAAITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* avr 2009;39(4):547-55.
3. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy.* mai 2021;11(3):e12010.
4. Scheurer S, van Ree R, Vieths S. The Role of Lipid Transfer Proteins as Food and Pollen Allergens Outside the Mediterranean Area. *Curr Allergy Asthma Rep.* 3 févr 2021;21(2):7.
5. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy.* mai 2021;11(3):e12010.
6. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy.* mai 2021;11(3):e12010.
7. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2016;137(4):984-97.
8. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2018;141(1):41-58.
9. Chen K, Xiang Y, Yao X, Liu Y, Gong W, Yoshimura T, et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. *Int Immunopharmacol.* oct 2011;11(10):1391-8.
10. Zakeri A, Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol.* 2018;9:1027.
11. Chow TG, Gill MA. Regulation of allergic inflammation by dendritic cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* févr 2020;20(1):56-63.
12. Worbs T, Hammerschmidt SI, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol.* janv 2017;17(1):30-48.
13. Saravia J, Chapman NM, Chi H. Helper T cell differentiation. *Cell Mol Immunol.* juill 2019;16(7):634-43.
14. Schuijs MJ, Hammad H, Lambrecht BN. Professional and « Amateur » Antigen-Presenting Cells In Type 2 Immunity. *Trends Immunol.* janv 2019;40(1):22-34.

15. Kumar S, Jeong Y, Ashraf MU, Bae YS. Dendritic Cell-Mediated Th2 Immunity and Immune Disorders. *Int J Mol Sci.* 1 mai 2019;20(9):2159.
16. Wawrzyniak M, O'Mahony L, Akdis M. Role of Regulatory Cells in Oral Tolerance. *Allergy Asthma Immunol Res.* mars 2017;9(2):107-15.
17. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* mars 2008;8(3):205-17.
18. Oettgen HC, Burton OT. IgE receptor signaling in food allergy pathogenesis. *Curr Opin Immunol.* oct 2015;36:109-14.
19. Church MK. Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;241:321-31.
20. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
21. Sirois P. Leukotrienes: One step in our understanding of asthma. *Respir Investig.* mars 2019;57(2):97-110.
22. Marone G, Galdiero MR, Pecoraro A, Pucino V, Criscuolo G, Triassi M, et al. Prostaglandin D2 receptor antagonists in allergic disorders: safety, efficacy, and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs.* janv 2019;28(1):73-84.
23. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* janv 2015;16(1):45-56.
24. Patelis A, Gunnbjornsdottir M, Alving K, Borres MP, Högman M, Janson C, et al. Allergen extract vs. component sensitization and airway inflammation, responsiveness and new-onset respiratory disease. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* mai 2016;46(5):730-40.
25. Tordesillas L, Cubells-Baeza N, Gómez-Casado C, Berin C, Esteban V, Barcik W, et al. Mechanisms underlying induction of allergic sensitization by Pru p 3. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* nov 2017;47(11):1398-408.
26. Tordesillas L, Cubells-Baeza N, Gómez-Casado C, Berin C, Esteban V, Barcik W, et al. Mechanisms underlying induction of allergic sensitization by Pru p 3. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* nov 2017;47(11):1398-408.
27. Barre A, Brulé C, Borges JP, Culerrier R, Jauneau A, Didier A, et al. Concentration des LTP dans la peau et la pulpe des fruits. *Rev Fr Allergol.* avr 2009;49(3):166-9.
28. Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* janv 2018;48(1):6-12.
29. García-Sellés FJ, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, Alcántara M, Lombardero M, Barber D, et al. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and Artemisia pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol.* juin 2002;128(2):115-22.
30. Drouet M, Hoppe A, Moreau AS, Bonneau JC, Leclere JM, Le Sellin J. [Cannabis and crossed allergy with food]. *Rev Pneumol Clin.* déc 2017;73(6):290-3.
31. Drouet M, Hoppe A, Moreau AS, Bonneau JC, Leclere JM, Le Sellin J. [Cannabis and crossed allergy with food]. *Rev Pneumol Clin.* déc 2017;73(6):290-3.

32. Rihs HP, Armentia A, Sander I, Brüning T, Raulf M, Varga R. IgE-binding properties of a recombinant lipid transfer protein from *Cannabis sativa*. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. août 2014;113(2):233-4.
33. Decuyper II, Faber MA, Sabato V, Bridts CH, Hagendorens MM, Rihs HP, et al. Where there's smoke, there's fire: cannabis allergy through passive exposure. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):864-5.
34. Gilbert JD, Grabowski M, Byard RW. Intravenous administration of cannabis and lethal anaphylaxis. *Med Sci Law*. avr 2017;57(2):91-4.
35. Cuesta-Herranz J, Barber D, Blanco C, Cistero-Bahíma A, Crespo JF, Fernández-Rivas M, et al. Differences among pollen-allergic patients with and without plant food allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(2):182-92.
36. Scala E, Villalta D, Uasuf CG, Pignatti P, Pirrotta L, Guerra EC, et al. An atlas of IgE sensitization patterns in different Italian areas. A multicenter, cross-sectional study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. sept 2018;50(5):217-25.
37. Palacín A, Gómez-Casado C, Rivas LA, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, et al. Graph based study of allergen cross-reactivity of plant lipid transfer proteins (LTPs) using microarray in a multicenter study. *PLoS One*. 2012;7(12):e50799.
38. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol*. août 2006;118(2):481-8.
39. Ebo DG, Ahrazem O, Lopez-Torrejon G, Bridts CH, Salcedo G, Stevens WJ. Anaphylaxis from mandarin (*Citrus reticulata*): identification of potential responsible allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):39-43.
40. Gaier S, Oberhuber C, Hemmer W, Radauer C, Rigby NM, Marsh JT, et al. Pru p 3 as a marker for symptom severity for patients with peach allergy in a birch pollen environment. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2009;124(1):166-7.
41. Gülsen A, Jappe U. Lipid transfer protein sensitization in an apple-allergic patient: a case report from northern Europe. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. mars 2019;51(2):80-3.
42. Ukleja-Sokołowska N, Gawrońska-Ukleja E, Żbikowska-Gotz M, Sokołowski Ł, Bartuzi Z. Recurrent anaphylaxis in patient allergic to eggplant - a Lipid transfer protein (LTP) syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol*. juin 2018;36(2):109-12.
43. Flinterman AE, Akkerdaas JH, den Hartog Jager CF, Rigby NM, Fernandez-Rivas M, Hoekstra MO, et al. Lipid transfer protein-linked hazelnut allergy in children from a non-Mediterranean birch-endemic area. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2008;121(2):423-428.e2.
44. Skypala IJ, Cecchi L, Shamji MH, Scala E, Till S. Lipid Transfer Protein allergy in the United Kingdom: Characterization and comparison with a matched Italian cohort. *Allergy*. juill 2019;74(7):1340-51.
45. Gao ZS, Yang ZW, Wu SD, Wang HY, Liu ML, Mao WL, et al. Peach allergy in China: a dominant role for mugwort pollen lipid transfer protein as a primary sensitizer. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2013;131(1):224-226.e1-3.

46. Murad A, Katelaris CH, Baumgart K. A case study of apple seed and grape allergy with sensitisation to nonspecific lipid transfer protein. *Asia Pac Allergy*. avr 2016;6(2):129-32.
47. Inomata N, Okazaki F, Moriyama T, Nomura Y, Yamaguchi Y, Honjoh T, et al. Identification of peamaclein as a marker allergen related to systemic reactions in peach allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. févr 2014;112(2):175-177.e3.
48. Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Pomponi D, et al. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23,077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. juin 2010;40(6):911-21.
49. González-Mancebo E, González-de-Olano D, Trujillo MJ, Santos S, Gandolfo-Cano M, Meléndez A, et al. Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the south of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(4):278-82.
50. Basagaña M, Elduque C, Teniente-Serra A, Casas I, Roger A. Clinical Profile of Lipid Transfer Protein Syndrome in a Mediterranean Area. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(1):58-60.
51. Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. nov 2008;63(11):1550-8.
52. Ciprandi G, De Amici M, Di Martino ML, Barocci F, Comite P. The impact of age on Pru p 3 IgE production in Italy. *Asia Pac Allergy*. janv 2017;7(1):42-7.
53. Pastorello EA, Farioli L, Stafylaraki C, Mascheri A, Scibilia J, Pravettoni V, et al. Anti-rPru p 3 IgE levels are inversely related to the age at onset of peach-induced severe symptoms reported by peach-allergic adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(1):45-9.
54. Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res*. oct 2004;48(5):356-62.
55. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Crivellaro M, et al. EpidemAAITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. avr 2009;39(4):547-55.
56. Scheurer S, van Ree R, Vieths S. The Role of Lipid Transfer Proteins as Food and Pollen Allergens Outside the Mediterranean Area. *Curr Allergy Asthma Rep*. 3 févr 2021;21(2):7.
57. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Ispano M, Fortunato D, Monza M, et al. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen. *J Allergy Clin Immunol*. nov 1999;104(5):1099-106.
58. Gomez F, Aranda A, Campo P, Diaz-Perales A, Blanca-Lopez N, Perkins J, et al. High prevalence of lipid transfer protein sensitization in apple allergic patients with systemic symptoms. *PLoS One*. 2014;9(9):e107304.
59. Scala E, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy*. août 2015;70(8):933-43.

60. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G, et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2003;112(4):789-95.
61. Asero R. Peach-induced contact urticaria is associated with lipid transfer protein sensitization. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(4):345-8.
62. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Scibilia J, Mascheri A, Borgonovo L, et al. Pru p 3-sensitized Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(4):362-72.
63. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* oct 2012;42(10):1529-39.
64. Azofra J, Berroa F, Gastaminza G, Saiz N, Gamboa PM, Vela C, et al. Lipid Transfer Protein Syndrome in a Non-Mediterranean Area. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(3):181-8.
65. Ruano-Zaragoza M, Casas-Saucedo R, De la Cruz Martinez CA, Araujo-Sanchez G, Gelis S, González MF, et al. Advances in the understanding of the cofactor effect in lipid transfer protein food allergy: From phenotype description to clinical management. *Allergy.* juin 2022;77(6):1924-6.
66. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* févr 2020;13(2):100080.
67. Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res.* oct 2004;48(5):356-62.
68. Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* janv 2018;48(1):6-12.
69. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 28 mars 2014;7(1):6.
70. García-Gutiérrez I, Medellín DR, Noguerado-Mellado B, Lillo Ordoñez MC, Abreu MG, Nogales LJ, et al. Treatment with lipid transfer protein sublingual immunotherapy: slowing down new sensitizations. *Asia Pac Allergy.* janv 2021;11(1):e6.
71. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, Ispano M, Monza M, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol.* mars 1999;103(3 Pt 1):520-6.
72. Beitia JM, Vega Castro A, Cárdenas R, Peña-Arellano MI. Pru p 3 Sublingual Immunotherapy in Patients with Lipid Transfer Protein Syndrome: Is It Worth? *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(5):447-54.
73. Rossi CM, Lenti MV, Merli S, Licari A, Marseglia GL, Di Sabatino A. Immunotherapy with Pru p 3 for food allergy to peach and non-specific lipid transfer protein: a systematic review. *Clin Mol Allergy CMA.* 31 mai 2023;21(1):3.

74. Vassilopoulou E, Zuidmeer L, Akkerdaas J, Tassios I, Rigby NR, Mills ENC, et al. Severe immediate allergic reactions to grapes: part of a lipid transfer protein-associated clinical syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143(2):92-102.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée si j'y manque