

Syndrome allergique pollen-fruit : actualités sur les allergènes impliqués*

Pollen-food allergy syndrome: recent data on allergens implicated

R Couderc¹, H Sénéchal¹, T Aizawa², Charpin D³, P Poncet^{1,4}.

¹Equipe « Allergie & Environnement », Hôpital Armand Trousseau, Paris, France

²Hokkaido University, Sapporo, Japon

³Hôpital La Timone AP-HM Marseille, France

⁴Institut Pasteur, Paris, France

remy.couderc@aphp.fr

* Séance du 6 octobre 2020.

Mots Clé

Allergie, Syndrome pollen-aliment, protéines de transfert de lipides, PR-10, profilines, protéines *thaumatin-like*, protéines régulées par la gibbérelline

Key-Words

Allergy, pollen-food allergy syndrome, PR-10, lipid transfer protein, profilin, thaumatin-like protein, gibberellin-regulated protein

Résumé

En France, 20 à 25 % de la population générale souffrent d'une maladie allergique. Les allergies respiratoires, prépondérantes et au premier rang des maladies chroniques de l'enfant, sont majoritairement dues aux grains de pollen d'arbres et de plantes anémophiles. Les sensibilisations croisées entre des pollens et certains aliments sont de plus en plus fréquentes, étendant ainsi le profil symptomatique du respiratoire au digestif voire à la réaction anaphylactique en présence de cofacteurs. Certaines familles de protéines allergisantes impliquées dans le syndrome pollen-aliment sont bien caractérisées du point de vue moléculaire et clinique : la famille des PR-10 dont le prototype est Bet v 1, allergène majeur du pollen de bouleau, les lipotransférases non spécifiques, les profilines et les protéines *Thaumatococcus*-like. Le mécanisme du syndrome pêche-cyprès a été récemment précisé grâce à la mise en évidence dans le pollen de cyprès d'un allergène de la famille des protéines régulées par la gibbérelline (*Gibberellin-regulated proteins* : GRP) (Cup s 7) responsable de la

primo-sensibilisation chez de nombreux patients allergiques à la pêche. Le premier allergène de la famille des snakin/GRP, la péamacléine ou Pru p 7, a été décrit en 2013 dans la pêche, puis dans d'autres fruits comme l'abricot japonais, l'orange, et la grenade. Le réchauffement climatique induit une redistribution des espèces allergisantes vers les régions du nord. Il allonge la période de pollinisation et est un facteur important favorisant les pollutions atmosphériques qui augmentent le pouvoir allergisant des pollens et la sensibilité des personnes atopiques.

Abstract

In France, 20 to 25% of the population are suffering from allergic disease. Respiratory allergies are the most frequent, especially in children, and are mostly due to pollen grains from trees and plants. Cross sensitizations between pollens and food are more and more frequent, and thus the symptom spectrum has broadened from respiratory to gastrointestinal, and even to anaphylactic shock in the presence of cofactors. Some allergenic protein families implicated in pollen-food allergy syndrome are well characterized from a molecular and a clinical points of view: PR-10 proteins, with the major allergen from Birch tree pollen, Bet v 1, as the most representative one, lipid transfer proteins, profilins and thaumatin-like proteins. Cypress-peach syndrome mechanism has been recently unraveled by discovering in cypress pollen a new allergen, Cup s 7, belonging to the gibberellin-regulated protein (GRP) family, which is responsible for the sensitization of many patients allergic to peach. The primary allergen of snakin/GRPs, Pru p 7, was first reported in peach in 2013, then in other fruits, i.e. japanese apricot, orange and pomegranate. Global warming induces a migration of the allergenic plant species toward the northern countries. It lengthens the pollination period and it increases the air pollution which in turn increases the allergenic capacity of the pollen grains and the sensitivity of the atopic patients.

1. Introduction :

En France, 20 à 25 % de la population générale souffrent d'une maladie allergique. Chez les enfants de 9 à 11 ans la prévalence de l'allergie aux allergènes aéroportés était de 28% en 2017 [1]. Entre 1999 et 2016 à Marseille, la prévalence de l'allergie au pollen chez les enfants de CM1 et CM2 est passée de 12,7 à 23,3% [2]. En Europe du nord, la prévalence de la rhinite a augmenté de 22 à 31 % entre 1990 et 2008 [3] et sa prévalence dans la cohorte italienne de l'étude ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) était de 18% en 2009 [4]. Chez l'adulte, de 13 à 58% et chez l'enfant, de 5 à plus de 20% des allergies alimentaires sont liées à une allergie aux pollens [5]. Ainsi, les sensibilisations croisées entre des pollens et certains aliments sont de plus en plus fréquentes, étendant ainsi le profil symptomatique du respiratoire (rhino-conjonctivite, bronchospasme, asthme...) au digestif (œdème et prurit buccopharyngés, nausées, crampes, vomissements, diarrhées...) voire à la réaction anaphylactique en présence de cofacteurs. L'exercice physique, la consommation d'alcool et la prise d'AINS sont associés respectivement à 10, 15 et 20% des chocs anaphylactiques. Ces trois cofacteurs agiraient en augmentant l'absorption des allergènes. De plus l'aspirine pourrait altérer la barrière épithéliale gastrique. La combinaison de l'exercice physique et de l'absorption d'alcool ou d'aspirine augmente considérablement le risque d'anaphylaxie chez les patients allergiques aux aliments. Les symptômes peuvent aussi être provoqués au repos par l'absorption de quantités importantes de l'aliment en cause, associée à la prise de cofacteur comme l'alcool ou l'aspirine [6].

Trente à 60% des allergies alimentaires chez les adultes et les adolescents sont associées à une allergie au pollen désignées alors par le terme de « syndrome associé pollen-aliment » (*pollen-food allergy syndrome* : PFAS) [5,7]. L'identification et la caractérisation moléculaire des allergènes ainsi que leur obtention à l'état purifié permettent de mettre en œuvre des tests biologiques précisant les diagnostics et la prise en charge des patients. Ainsi a été récemment documenté le syndrome pêche-cyprès grâce à la mise en évidence dans le pollen de cyprès d'un allergène de la famille des protéines régulées par la gibbérelline (*Gibberellin-regulated proteins* : GRP) très probablement responsable de la primo-sensibilisation chez de nombreux patients allergiques à la pêche.

2. Le syndrome pollen-aliment

2.1 Définition

Le syndrome pollen-aliment est une réaction allergique IgE-dépendante vis-à-vis des fruits et des plantes due principalement à la sensibilisation initiale à un allergène de pollen de structure suffisamment proche de celle d'un allergène de l'aliment, souvent un fruit, pour entraîner une réaction croisée. Les sources allergéniques respiratoires les plus communément rencontrées sont les pollens d'arbre, tels que le bouleau, l'olivier, le cyprès et le platane, et moins communément rencontrées, le pollen d'armoise et le latex. Parmi les principaux PFAS décrits, il est possible de distinguer le syndrome pollen-fruit qui concerne le plus fréquemment la pêche, la pomme et le kiwi [8].

2.2 Principaux allergènes impliqués

Sur les 151 familles de protéines allergisantes décrites seules quelques-unes contiennent des allergènes croisants dont certaines sont bien caractérisées du point de vue moléculaire et clinique, dont une proportion importante appartient aux familles des protéines en lien avec une pathologie de la plante ou *pathogenesis related (PR) proteins*. Les protéines PR sont produites par les plantes en réponse à une agression, microbienne, par les insectes, physique, chimique ou climatique [9]. Les principales familles moléculaires d'allergènes impliquées dans le syndrome pollen/aliment sont les PR-10, les profilines et les lipotransférases non spécifiques (nsLTP) ou PR-14, les protéines Thaumatin-like (TLP) ou PR-5. Les conséquences cliniques d'autres allergènes comme les isoflavones réductases, les β -1,3 glucanases ou PR-2, les oléosines ou les polygalacturonases doivent être confirmées. Enfin, les protéines régulées par la gibbérelline (GRP), décrites récemment comme allergènes dans certains fruits et dans le seul pollen de cyprès méritent une attention particulière [10].

2.2.1 Les *Pathogenesis Related proteins 10 (PR-10)*

L'allergène majeur du pollen de bouleau, Bet v 1, est le prototype des protéines PR-10. Bet v 1 est produit de façon constitutive dans le pollen de bouleau [11]. De très nombreux allergènes de la famille des PR-10 ayant une forte homologie de séquence avec Bet v 1 ont été identifiés dans des aliments, tels que Mal d 1 dans la pomme, Pru ar 1 dans l'abricot, Pru p 1 dans la pêche, Api g 1 dans le cèleri, Gly m 4 dans le soja, Ara h 8 dans l'arachide, Cor a 1 dans la noisette, Act d 8 dans le kiwi et Sola l 4 dans la tomate [12]. Dans les grains de pollen, les

protéines de la famille de Bet v 1 sont spécifiques de l'ordre des Fagales (*Betulaceae* [bouleau, charme, aulne] et *Fagaceae* [hêtre, chêne, châtaignier]). Bet v 1 est l'allergène de la famille des PR-10 le plus souvent impliqué dans le syndrome pollen-aliment sur la Terre entière et l'allergie croisée pollen de bouleau – pomme est la plus étudiée. De nombreuses études ont montré que la sensibilisation à Bet v 1 est retrouvée fréquemment dans les pays nordiques, mais aussi en Italie, région dépourvue de bouleau [13]. Plusieurs études ont montré que 70 % des patients présentant une pollinose au bouleau ont développé une allergie à la pomme ou à d'autres aliments (Biedermann T et al 2019). La réactivité croisée entre Bet v 1 et Mal d 1, est mise en évidence au niveau des IgE, mais aussi au niveau des cellules T-helper spécifiques de l'allergène, *via* 8 épitopes T [15].

Les protéines PR-10 sont détruites par les sucs gastriques et la chaleur si bien que les aliments cuits sont en général bien tolérés par les patients allergiques à ces mêmes aliments crus. Les patients allergiques à ces protéines PR-10 des aliments présentent le plus souvent un syndrome oral avec un œdème labial et un prurit bucco-pharyngé dans les minutes qui suivent l'ingestion d'une faible quantité d'aliment. Cependant dans de rares cas, des réactions systémiques, voire anaphylactiques, peuvent survenir, en particulier avec la noisette, le soja, les carottes et le cèleri [11].

2.2.2 Les lipotransférases non spécifiques (nsLTP)

Les lipotransférases non spécifiques appartiennent à la super famille des prolamines et à la famille des PR-14. Elles ont été nommées ainsi du fait de leur capacité de transporter des lipides à travers les membranes cellulaires et jouent un rôle de défense contre les agressions bactériennes et fongiques et aussi environnementales comme la sécheresse, le froid, la chaleur ou le sel [16]. Leurs propriétés allergéniques 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 disulfure, ces allergènes sont capables d'atteindre le système immunitaire gastro-intestinal et d'induire une sensibilisation IgE et des réactions cliniques sévères.

Pru p 3, l'allergène majeur de la pêche, a été la première nsLTP à être identifiée comme un allergène alimentaire d'intérêt. Les nsLTP ont entre elles des degrés d'identité de séquences allant de 25 à 67 % entre allergènes de différentes espèces de plantes et des identités très élevées, et supérieures à 70 %, dans des espèces de plantes très proches comme par exemple

dans les fruits des rosacées [17]. Dans les fruits comme la pêche ou la pomme, la nsLTP est plus concentrée dans la peau que dans la pulpe [18].

Les trois épitopes reconnus par les IgE identifiés sur la molécule de Pru p 3 sont retrouvés dans les nsLTP d'autres fruits tels que la pomme, abricot, la prune, la cerise, l'orange, la fraise et le raisin [19]. Les nsLTP sont à l'origine d'allergies alimentaires surtout dans les pays méditerranéens avec un pourcentage de 20 à 30 % d'accidents systémiques sévères [20]. Les nsLTP sont aussi présentes dans les pollens d'arbre, olivier et platane, et d'herbacées, ambroisie, pariétaire et armoise. Des réactions croisées pollen-aliment ont aussi été décrites dans les pays d'Europe du nord-ouest entre la pariétaire et la pomme ou la pêche [21]. Ainsi Pru p 3 peut être utilisé comme marqueur de sensibilisation aux nsLTP de pollen chez les patients d'Europe centrale et réciproquement la sensibilisation primaire à Pru p 3 peut entraîner des allergies respiratoires par réaction croisée [22]. Soulignons enfin que des cofacteurs tels que l'exercice physique, la consommation d'alcool, les médicaments anti-acide et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent favoriser des réactions sévères [23].

2.2.3 Les profilines

Les profilines sont des protéines ubiquitaires présentes dans toutes les cellules eucaryotes. Elles sont impliquées dans l'organisation du cytosquelette et la transduction du signal [24]. Les profilines des plantes supérieures ont des séquences peptidiques très conservées, jusqu'à 70 à 85% d'homologie, même entre des plantes de familles taxonomiquement éloignées. En conséquence, les réactions croisées entre profilines sont très fréquentes et concernent potentiellement toutes les sources végétales. Ainsi les profilines peuvent être considérées comme le pan-allergène archétypal [25] que l'on retrouve dans de nombreux aliments végétaux comme les fruits (banane, ananas, melon, tomate, pomme, poire, cerise, pêche, litchi etc ...), certains légumes (céleri, courgette...), des légumineuses (arachide, soja), et des fruits à coque comme la noisette. Les profilines le plus souvent impliquées dans une réaction pollen-aliment sont Bet v 2, du bouleau et Phl p 12 de la fléole. Dix à 40% des sujets sensibilisés au pollen de bouleau sont sensibilisés à Bet v 2 et 14 à 24% des sujets sensibilisés à l'allergène majeur de la fléole, Phl p 1/5 sont sensibilisés à Phl p 12 [26].

Les profilines sont sensibles à la chaleur et aux enzymes digestives. Ainsi les signes cliniques le plus fréquemment observés sont des syndromes oraux avec des aliments crus. Cependant les profilines sont aussi capables d'induire des réactions systémiques sévères, comme par

exemple avec le litchi ingéré en grande quantité par un patient allergique au pollen d'armoise [27], ou en cas d'exposition massive aux pollens de graminées chez des patients présentant une réaction allergique alimentaire au melon, à la tomate ou à l'orange [28]. Les profilines doivent donc être considérées comme un allergène alimentaire potentiellement sévère et un marqueur de sévérité de l'allergie aux graminées [8].

2.2.4 Les protéines thaumatin-like (TLPs)

Les protéines thaumatin-like appartiennent à la famille des protéines PR-5 qui ont une homologie de séquence avec la thaumatine au goût sucré, bien qu'aucune de ces protéines n'ait été décrite comme ayant un goût sucré. Elles ont des propriétés antifongiques. Elles sont fortement synthétisées en réponse à un stress biologique ou environnemental comme la sécheresse ou la pollution. Elles renferment huit ponts disulfure ce qui leur confère une résistance à la chaleur et aux enzymes digestives [10].

Les allergènes de cette famille sont principalement retrouvés dans les pollens de platane, de bouleau, de cyprès, mais aussi d'armoise et d'ortie et dans de nombreux fruits comme la pêche, la pomme, la cerise, la prune, le kiwi ou la banane [16]. Les TLPs peuvent être responsables de réactions croisées entre ces pollens et ces fruits mais sont considérées comme des allergènes mineurs sur la base des études sur la pomme, la pêche et la cerise [29]. Cependant il a été rapporté qu'un patient sensibilisé à une TLP du pollen d'ortie a eu une réaction anaphylactique en consommant de la soupe d'ortie [30].

2.2.5 Les Gibberellin-Regulated Proteins (GRP)

L'expression des GRP est augmentée par les gibbérellines. Les gibbérellines, tirent leur nom d'un champignon, *Gibberella fujikuroi*, dont elles ont été isolées en 1935. Ce sont des hormones végétales di-terpéniques tétracycliques qui contrôlent l'expression de nombreuses protéines impliquées dans différentes voies métaboliques de la plante, la maturation des graines, la croissance du tube pollinique, l'équilibre redox, la transmission du signal hormonal ou la réponse de la plante au stress biologique (infection fongique, bactérienne ou virale) ou non biologique (chaud/froid, déshydratation, stress osmotique...) [31].

Les GRP ont été récemment identifiées comme des marqueurs allergéniques de réactions systémiques. La première décrite, la *snakin-1* (SN1) de la pomme de terre, présente des propriétés antibactériennes et antifongiques [32] mais n'est pas ou très peu allergénique.

Le premier allergène de la famille des *snakin*/GRP, la péamacléine ou Pru p 7, a été décrit en 2013 dans la pêche par une équipe italienne puis confirmée par une équipe japonaise qui a, par la suite, montré l'existence d'un allergène à 100 % identique, Pru m 7, dans l'abricot japonais. L'équipe japonaise a aussi décrit une troisième GRP dans l'orange, Cit s 7. Entre temps l'équipe italienne avait révélé l'existence d'une quatrième GRP allergénique dans la grenade, Pun g 7.

Un allergène de pollen de cyprès de la famille des GRP (Cup s 7) décrit en 2010 a été mentionné une première fois en 2017 dans une revue sur la pollinose au cyprès et l'article scientifique princeps, dans lequel des réactivités croisées avec d'autres GRP étaient rapportées, est daté de 2018 [33].

Les GRP sont des petites protéines de masse moléculaire d'environ 7 kDa, de point isoélectrique basique et riches en cystéines formant six ponts disulfure leur conférant une conformation rigide et résistante à la chaleur et à la protéolyse (Figure 1). Leurs épitopes IgE sont en conséquence conformationnels et très sensibles aux mutations ponctuelles, ce qui explique pourquoi des GRP ayant des séquences primaires en acides aminés très proche n'ont pas systématiquement de réactions croisées [10]. Il est donc important que le repliement des protéines GRP recombinantes lors de leur production à des fins de diagnostic ou de traitement soit maîtrisée et contrôlée [34].

Cup s 7 et Pru p 7 sont à l'origine de réactions croisées permettant d'expliquer les syndromes cyprès-pêche et cyprès-agrumes [35,36]. La sensibilisation au seul allergène Pru p 7 de la pêche est retrouvée chez plus de la moitié des patients allergiques à la pêche et est associée à une exposition au pollen de cyprès méditerranéen (*Cupressus sempervirens*) [37]. De plus les expériences d'inhibition réciproque et de stimulation *ex vivo* des polynucléaires basophiles de patients allergiques sont en faveur d'un rôle déterminant de la pollinose au cyprès dans l'allergie sévère à la pêche [38].

L'allergie aux GRP se manifeste habituellement par un syndrome oral lors de l'ingestion du fruit incriminé (en été) avec prurit et angio-œdème, en plus des symptômes provoqués par l'inhalation du pollen de cyprès (en hiver) qui comprennent en plus de la rhinite, une toux sèche associée à une hyperréactivité bronchique chez un tiers des patients environ [39]. Des cofacteurs tels que l'activité physique ou la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent aggraver les symptômes jusqu'au choc anaphylactique [40,41]. Ceci est plus souvent observé avec Pru m 7 qu'avec Pru p 7, probablement parce que la quantité d'abricot ingéré est moins

importante [42]. De plus l'œdème de la paupière serait un facteur clinique prédictif de la sensibilisation à Pru p 7 dans l'allergie à la pêche [43].

La pulvérisation de gibbérellines synthétiques sur les cultures dans le but d'augmenter les récoltes est largement pratiquée et en conséquence la quantité de GRP dans certaines plantes destinées à l'alimentation humaine et dans certains pollens est artificiellement augmentée [44], ce qui pourrait favoriser la sensibilisation et la survenue de réactions allergiques [42].

3. Influence de la pollution et du changement climatique

L'effet global du réchauffement climatique induit une redistribution des espèces allergisantes comme les Cupressacées vers les régions du nord, ce qui entraînera la sensibilisation de plus d'individus. De plus, le réchauffement climatique augmente la production de pollen et allonge la période de pollinisation du cyprès [45]. Par ailleurs le changement climatique est un facteur important favorisant les pollutions atmosphériques qui augmentent le pouvoir allergisant des pollens et la sensibilité des personnes atopiques. Il est maintenant bien établi que l'exposition chronique à la pollution de l'air (trafic routier, industries par exemple), microparticules (PM10, PM2,5) et oxydes d'azote (NO, NO₂...), affecte la fonction pulmonaire et exacerbe l'asthme chez les enfants et les adultes [46]. Les polluants peuvent avoir aussi un effet direct sur les pollens en modifiant leurs caractéristiques physicochimiques de surface ou en favorisant l'oxydation ou la nitration des allergènes, modifiant ainsi leur conformation et leur stabilité. L'association entre l'allergie au pollen de cyprès et la pollution atmosphérique a été rapportée pour la première fois au Japon dans les années 1980 où il a été montré que les populations qui vivaient à côté de cèdres japonais dans des zones urbaines souffraient plus souvent d'allergie au pollen de cet arbre que les populations vivant dans des zones rurales [47]. Par la suite, il a été montré que l'exposition de grains de pollen de *cupressaceae* aux polluants atmosphériques fragilise l'enveloppe externe du pollen, l'exine, favorisant ainsi la libération des allergènes [48]. Il a été aussi montré dans des villes du pourtour méditerranéen, que certains allergènes du cyprès comme Cup a 3, une TLP, étaient plus exprimés dans les pollens d'arbres exposés au trafic routier que dans ceux situés dans des jardins [49]. La pollution pourrait agir sur les fractions submicroniques de pollen, granules et orbicules, qui peuvent se fixer aux particules de diesel et créer des complexes d'aérosols potentiellement pathogènes. Ce phénomène augmenterait la concentration de particules allergéniques respirables dans l'atmosphère. Ces corps complexes, transportés sur de grandes distances du fait de leur faible densité, pourraient même être présents avant et après la

pollinisation des végétaux, prolongeant la période d'exposition des sujets allergiques aux allergènes polliniques [45]. Cependant les conséquences cliniques de telles modifications sont encore mal évaluées [50].

4. Prise en charge et traitement du syndrome allergique pollen-aliment

Un programme de prise en charge incluant les conseils d'éviction des aliments en cause et une formation à l'administration de médicaments en cas de réaction anaphylactique, comme l'adrénaline, doivent être établis avec le patient. L'identification précise des allergènes moléculaires auxquels est sensibilisé le patient grâce aux tests cutanés allergologiques, aux dosages des IgE spécifiques d'allergènes moléculaires et au test de stimulation *ex vivo* des polynucléaires basophiles du patient pourra aider à prendre les mesures d'éviction et à mettre en route une immunothérapie allergénique spécifique (AIT) par voie sous-cutanée, orale ou sublinguale. Cependant il n'est pas clairement établi que l'AIT avec des extraits de pollen par voie sous-cutanée soit efficace sur les réactions croisées vis-à-vis des aliments comme par exemple dans le cas du syndrome bouleau-pomme [51]. En revanche chez des patients souffrant du syndrome bouleau-pomme, l'AIT par voie sublinguale avec Mal d 1 recombinante, la PR-10 de la pomme, s'est montrée cliniquement efficace, sans effets secondaires majeurs, tandis que l'AIT avec Bet v 1 était sans effet [52]. Cet effet de Mal d 1 en sublingual s'accompagne d'une augmentation des anticorps bloquants de type IgG₄ et IgG₁ spécifiques de l'allergène [53]. Cependant une tolérance vis-à-vis de la pomme peut être obtenue chez des patients présentant un syndrome bouleau-pomme, associé à une sensibilisation aux PR-10 Bet v 1 et Mal d 1, par une consommation progressivement croissante de pomme, tolérance rapidement perdue à l'arrêt de consommation de pomme [54]. Une éviction totale de l'aliment en cause n'est donc pas toujours recommandée et un test de tolérance oral permet de déterminer la quantité d'aliment tolérée à consommer par le patient. Dans les cas les plus sévères, l'administration d'omalizumab, un anticorps monoclonal anti IgE, permet une meilleure tolérance et sécurité de l'AIT, en particulier par voie sous-cutanée [55]. L'administration d'un probiotique pendant l'AIT pourrait être aussi une voie de recherche à explorer [56]. Enfin le choix de la variété de pomme à la teneur la plus faible en Mal d 1 permet une meilleure maîtrise de l'induction de tolérance pour atténuer les symptômes induit par l'inhalation du pollen de bouleau [57], les teneurs les plus fortes en Mal d 1 ont été trouvées dans les variétés Gala et Rubens et les plus faibles dans les variétés Greenstar, Baebum et Topaz, en soulignant qu'il y a une grande variabilité au sein d'une même

variété, que Mal d 1 est surtout présent dans la peau et que la teneur en Mal d 1 augmente au cours de la maturation du fruit [58].

5. Conclusion

De nombreuses avancées ont été récemment réalisées dans l'analyse des allergènes responsables du syndrome pollen-aliment. Elles permettent aujourd'hui de prédire la sévérité du syndrome allergique chez les patients. En effet si le syndrome pollen-aliment se manifeste le plus souvent par des signes cliniques du type syndrome oral, il peut cependant aussi induire des symptômes plus sévères et systémiques de type anaphylaxie.

La récente identification et caractérisation moléculaire de l'allergène Cup s 7 du pollen de *Cupressus sempervirens* comme allergène sensibilisant dans le syndrome cyprès-pêche a mis en évidence une nouvelle classe d'allergènes croisant entre pollens et aliments, un syndrome allergique qui affecte 5 à 8 % des patients sensibilisés au pollen. De plus il est important de considérer l'impact de l'environnement, pollution de l'air et réchauffement climatique, sur l'évolution de la prévalence et la gravité de ces allergies, et en particulier pour les GRP de considérer l'impact de l'utilisation de gibbérelline dans la production des aliments végétaux.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références :

[1] Charpin D, Ramadour M, Lavaud F, Raheison C, Caillaud D, de Blay F et al. Climate and allergic sensitization to airborne allergens in the general population: data from the French Six Cities Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172: 236-41.

[2] Sasso F, Izard M, Beneteau T, Rakotozandry T, Ramadour M, Annesi-Maesano I et al. 18-year evolution of asthma and allergic diseases in French urban schoolchildren in relation to indoor air pollutant levels. *Respiratory Medicine* 2019;148: 31-6.

[3] Bjerg A, Ekerljung L, Middelveld R, Dahle'n S-E, Forsberg B, Franklin K et al. Increased Prevalence of Symptoms of Rhinitis but Not of Asthma between 1990 and 2008 in Swedish Adults: Comparisons of the ECRHS and GA2LEN Surveys. *PLoS ONE* 2011;6: e16082.

[4] Johannessen A, Verlato G, Benediktsdottir B, Forsberg B, Franklin K, Gislason T et al. Longterm follow-up in European respiratory health studies – patterns and implications. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;14: 63-72.

- [5] Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123: 359-65.
- [6] Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, M. J. Goikoetxea M, Valero A, Picado C et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol* 2017;8: 1193-200.
- [7] Mastroilli C, Cardinale F, Giannetti A, Caffarelli C. Pollen-Food Allergy Syndrome: a not so rare disease in childhood. *Medicina* 2019 ;55: 641-52.
- [8] Yagami A, Ebisawa M. New findings, physiopathology, and antigen analysis in pollen-food allergy syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19: 218–23.
- [9] Sinha M, Singh R, Kushwaha G, Iqbal N, Singh A, Kaushik S et al. Current Overview of Allergens of Plant Pathogenesis Related Protein Families. *The Scientific World Journal* 2014; Article ID 543195, 1-19.
- [10] Poncet P, Sénéchal H. Actualités des réactions croisées pollen-aliment. *Rev Fr Allergol* 2019;59: 643-54.
- [11] Breiteneder H, Kleine-Tebbe J. EAACI molecular allergology user's guide-PR-10 like allergens. *Pediatric Allergy and Immunology* 2016; 27 (suppl 23): 176-83.
- [12] Wangorsch A, Jamin A, Foetisch K. Identification of Sola l4 as Bet v 1 homologous pathogenesis related-10 allergen in tomato fruits. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 582–92.
- [13] Scala E, Abeni D, Cecchi L. Molecular recognition profiles and clinical patterns of PR-10 sensitization in a birch-free Mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;173: 138–46.
- [14] Biedermann T, Winther L, Till SJ, Panzner P, Knulst A, Valovirta E. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy* 2019;74: 1237-48.
- [15] Fritsch R, Bohle B, Vollmann U, Wierdermann U, Jahn-Schmid B, Krebitz M et al. Bet v 1, the major birch pollen allergen, and Mal d 1, the major apple allergen, cross react at the level of allergen specific T helper cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 679–86.
- [16] Sinha M, Singh RP, Kushwaha GS, Iqbal N, Singh A, Kaushik S, et al. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families. *Sci World J* 2014: article ID 543195.
- [17] Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121: 847–52.
- [18] Borges JP, Jauneau A, Brule C, Culerrier R, Barre A, Didier A, et al. The lipid transfer proteins (LTP) essentially concentrate in the skin of Rosaceae fruits as cell surface exposed allergens. *Plant Physiol Biochem* 2006;44: 535–42.
- [19] Salcedo G, Sanchez-Monge R, Barber D, Diaz-Perales A. Plant non-specific lipid transfer proteins: an interface between plant defence and human allergy. *Biochim Biophys Acta* 2007;1771: 781–91.
- [20] Asero R, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13: 379-85.

- [21] Faber MA, Van Gasse AL, Decuyper II, Uyttbroek A, Sabato V, Hagendorens MM, et al. IgE-reactivity profiles to nonspecific lipid transfer proteins in a northwestern European country. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139: 679–82.
- [22] Sanchez-Lopez J, Tordesillas L, Pascal M, Munoz-Cano, Garrido M, Rueda M et al. Role of Art v 3 in pollinosis of patients allergic to Pru p 3. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1018–25.
- [23] Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacin 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* 2012;42 : 1529–39.
- [24] Santos A, Van Ree R. Profilins : mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:191–204.
- [25] Asero R, Barber D. EAACI molecular allergology user's guide-PR-10 like allergens. *Pediatric Allergy and Immunology* 2016; 27 (suppl 23): 173-6.
- [26] Moverare R, Kosunen TU, Haahtela T. Change in the pattern of IgE reactivity to timothy grass and birch pollen allergens over a 20-year period. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16: 274–8.
- [27] Fah J, Wuthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy* 1995;25: 1018–23.
- [28] Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, Boissy P, Rivas B, Lazaro MJ, et al. Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. *Allergy* 2014;69: 1610–6.
- [29] Ballmer-Weber B, Hoffmann-Sommergruber K. EAACI molecular allergology user's guide-PR-10 like allergens. *Pediatric Allergy and Immunology* 2016; 27 (suppl 23): 119-26.
- [30] Tiotiu A, Brazdova A, Longé C, Gallet P, Morisset M, Leduc V et al. *Urtica dioica* pollen allergy: Clinical, biological, and allergomics analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117: 527-34.
- [31] Daviere JM, Achard P. Gibberellin signaling in plants. *Development*. 2013;140: 1147-51.
- [32] Segura A, Moreno M, Madueno F, Molina A, Garcia-Olmedo F. Snakin-1, a peptide from potato that is active against plant pathogens. *Mol Plant-Microbe Interact* 1999;12: 16–23.
- [33] Sénéchal H, Šantrůček J, Melčová M, Svoboda P, Zídková J, Charpin D et al. A new allergen family involved in pollen food-associated syndrome: Snakin/gibberellin-regulated proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141: 411-4.
- [34] Mori Y, Okazaki F, Inuo C, Yamaguchi Y, Masuda S, Sugiura S, et al. Evaluation of serum IgE in peach-allergic patients with systemic reaction by using recombinant Pru p 7 (gibberellin-regulated protein). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;46: 482-90.
- [35] Hugues B, Didierlaurent A, Charpin D. Cross-reactivity between cypress pollen and peach: a report of seven cases. *Allergy* 2006;61: 1241-3.
- [36] Martinez S, Gouitaa M, Alter M, Longé C, Brazdova A, Couderc R, et al. The cypress/citrus syndrome. In: Paper presented at the 34th EAACI meeting, Barcelona, Spain. 2015.

- [37] Klingebiel C, Chantran Y, Arif-Lusson R, Ehrenberg A, Östling J, Poisson A et al. Pru p 7 sensitization is a predominant cause of severe, cypress pollen-associated peach allergy. *Clin Exp Allergy* 2019;49: 526-36.
- [38] Senechal H, Keykhosravi S, Couderc R, Selva MA, Shahali Y, Aizawa T et al. Pollen/Fruit Syndrome: Clinical Relevance of the Cypress Pollen Allergenic Gibberellin-Regulated Protein. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11: 143-51.
- [39] Pahus L, Gouitaa M, Sofalvi T, Alagha K, Gras D, Chanez P et al. Cypress pollen allergy is responsible for two distinct phenotypes of allergic rhinitis different from other pollinosis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50: 28-35.
- [40] Inomata N, Miyagawa M, Aihara M. High prevalence of sensitization to gibberellin-regulated protein (peamaclein) in fruit allergies with negative immunoglobulin E reactivity to Bet v 1 homologs and profilin: clinical pattern, causative fruits and cofactor effect of gibberellin-regulated protein allergy. *J Dermatol* 2017;44: 735-41.
- [41] Ando Y, Miyamoto M, Kato M, Nakayama M, Fukuda H, Yoshihara S. Pru p 7 predicts severe reactions after ingestion of peach in Japanese children and adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181: 183-190.
- [42] Inomata N. Gibberellin-regulated protein allergy: Clinical features and cross-reactivity. *Allergol Int* 2020;69: 11-8.
- [43] Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Eyelid edema as a predictive factor for sensitization to Pru p 7 in peach allergy. *J Dermatol* 2016;43: 900-5.
- [44] Hedden P, Sponsel V. A century of gibberellin research. *J Plant Growth Regul* 2015;34: 740-60.
- [45] Shahali Y, Poncet P, Sénéchal. Pollinose aux Cupressacées et pollution atmosphérique. *Rev Fr Allergol* 2013;53: 468-72.
- [46] Eguiluz-Gracia I, Mathioudakis A, Bartel S, Vijverberg S, Fuertes E, Comberati P. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2020;00: 1-15.
- [47] Behrendt H, Alessandrini F, Buters J, Krämer U, Koren H, Ring J. Environmental pollution and allergy: historical aspects. *Chem Immunol Allergy* 2014;100: 268-277.
- [48] Shahali Y, Pourpak Z, Moin M, Mari A, Majd A. Instability of the structure and allergenic protein content in Arizona cypress pollen. *Allergy* 2009;64: 1773-9.
- [49] Cortegano I, Civantos E, Aceituno E, del Moral A, Lopez E, Lombradero M et al. Cloning and expression of a major allergen from *Cupressus arizonica* pollen, Cup a 3, a PR-5 protein expressed under polluted environment. *Allergy* 2004;59: 485-90.
- [50] Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Baiz N, Simoni M et al. Allergy and asthma: effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med* 2015;109: 1089-104.

- [51] Van der Valk JPM, Nagl B, van Wijk RG, Bohle B, Wilma de Jong N. The Effect of Birch Pollen Immunotherapy on Apple and rMal d 1 Challenges in Adults with Apple Allergy. *Nutrients* 2020;12: 519.
- [52] Kinaciyan T, Nagl B, Faustmann S, Frommlet F, Kopp S, Wolkersdorfer M et al. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen-related apple allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141: 1002-8.
- [53] Acosta GS, Kinaciyan T, Kitzmuller C, Möbs C, Pfützner W, Bohle B. IgE-blocking antibodies following SLIT with recombinant Mal d 1 accord with improved apple allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2020 Apr 4. Online ahead of print.
- [54] Kopac P, Rudin M, Gentinetta T, Gerber R, Pichler C, Hausmann O et al. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birchpollen-associated apple allergy. *Allergy* 2012;67: 280-5.
- [55] El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Feb; 50: 84-96.
- [56] Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol* 2015;135: 737-44.
- [57] Nothegger B, Reider N, Covaciu CE, Cova V, Ahammer L, Eidelpes R et al. Allergen-specific immunotherapy with apples: selected cultivars could be a promising tool for birch pollen allergy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 2020 Jan 17. Online ahead of print.
- [58] Matthes A, Schmitz-Eiberger M. Apple (*Malus domestica* L. Borkh.) Allergen Mal d 1: Effect of Cultivar, Cultivation System, and Storage Conditions. *J Agric Food Chem* 2009 ;57 : 10548-53.

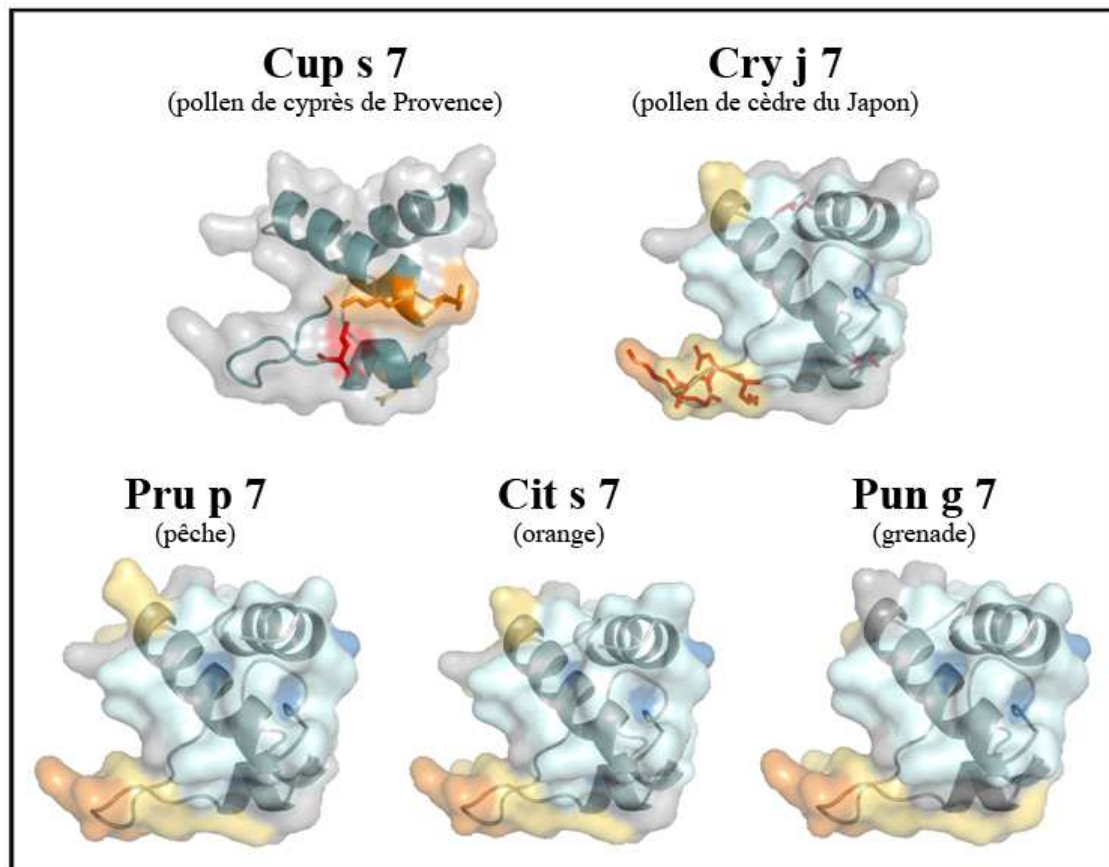


Figure 1 : Modélisation tri-dimensionnelle de 5 protéines régulées par la Gibérelline, allergène de pollen de cyprès de Provence (Cup s 7), de pollen de cèdre du Japon (Cry j 7), de pêche (Pru p 7), d'orange (Cit s 7) et de grenade (Pun g 7). Les protéines, très semblables au niveau structural, présentent certaines réactivités croisées. Sont représentées les surfaces et les structures secondaires en hélice alpha (données personnelles).