



Les allergies alimentaires

Dr. Franck GODESKY

Praticien Attaché

Service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique

CHLS

Les différentes familles d'allergènes

Changement d'échelle

- ▶ « Mon fils est allergique à l'arachide docteur »
- ▶ Phrase devenue obsolète en 2022
- ▶ Quelle protéine est responsable de l'allergie chez cet enfant?
- ▶ Passage d'une vision macromoléculaire à moléculaire
- ▶ Transformation du diagnostic, du pronostic et de la prise en charge
- ▶ Phénotypage des patients

Changement d'échelle

► Quelle échelle?



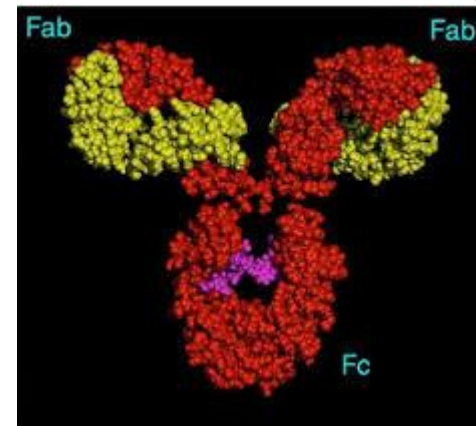
Centimètre
cm



Micromètre
 μm

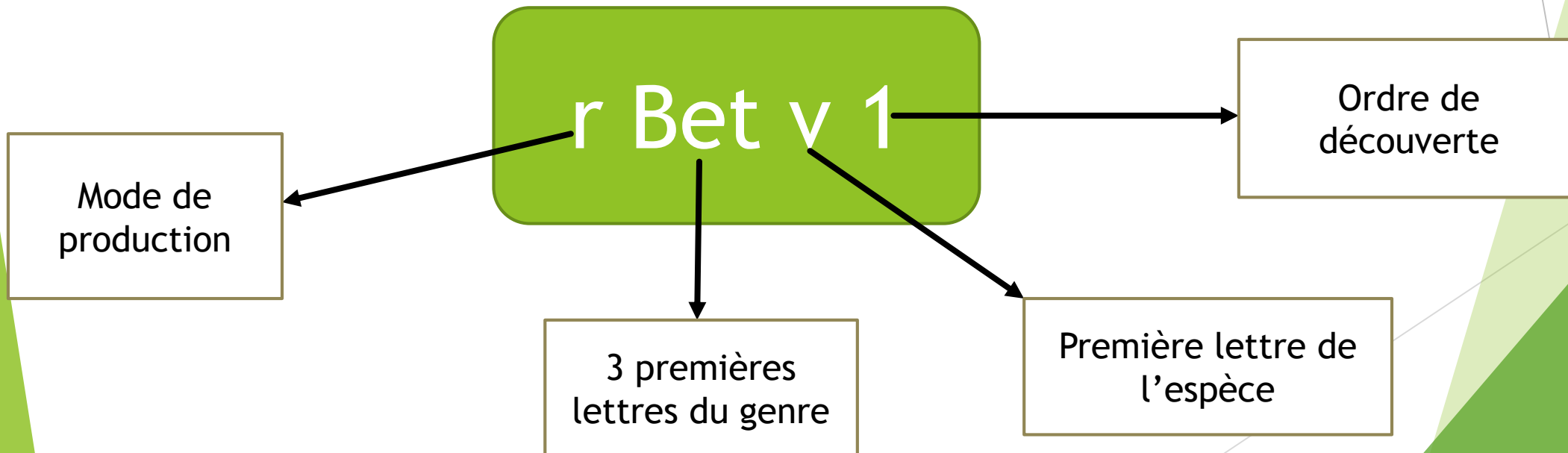


Nanomètre
nm



Quel langage?

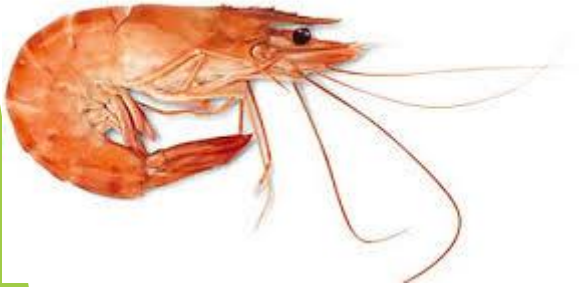
- ▶ Nécessité d'une nomenclature précise
- ▶ L'allergie moléculaire nécessite la reconnaissance d'IgE spécifiques
- ▶ Les allergènes sont donc répertoriés de la façon suivante:



Des exemples!



Noisette = *Corylus avellana* = Cor a



Crevette = *Penaeus aztecus* = Pen a



Phléole = *Phleum praetensis* = Phl p



Chat = *Felis domesticus* = Fel d



Cacahuète = *Arachis hypogaea* = Ara h



Noix = *Juglans regia* = Jug r



Acariens = *Dermatophagoides pteronyssinus* = Der p

Le jeu des 7 familles...

- ▶ Les allergènes moléculaires sont classés en familles
- ▶ Les allergènes qui composent une même famille sont porteurs d'homologies de séquence et donc de ressemblances tridimensionnelles
- ▶ Ces ressemblances tridimensionnelles sont responsables des réactions croisées
- ▶ Ces familles nous permettent de phénotyper nos patients et de :
 - Prédire la sévérité des réactions allergiques
 - D'adapter le régime alimentaire (réactions croisées)
 - Prédire l'évolution de l'allergie alimentaire

La famille PR-10 (Pathogenesis-Related)

- ▶ Très fréquente en France et dans le nord de l'Europe
- ▶ Chef de famille: rBet v 1 : allergène majeur du bouleau
- ▶ Le patient se sensibilise via les pollens puis devient allergique alimentaire
- ▶ Protéines fragiles (thermolabiles et détruites par la digestion)
- ▶ Allergie aux aliments crus uniquement (attention celeri et soja...)
- ▶ Responsables de Syndromes oraux souvent bénins
- ▶ Réactions croisées: rosacées - apiacées - fruits à coque

Exemples de réactions croisées PR-10

► Classique Sd Pomme-Bouleau



La famille LTP (lipid Transfert Protein ou PR-14)

- ▶ Plus fréquente en Europe du Sud (Italie - Espagne)
- ▶ Chef de file: rPru p 3 (Prunus persica, la pêche)
- ▶ Généralement sensibilisation primaire
- ▶ Protéines thermostables et résistantes à la digestion
- ▶ Responsables de réactions systémiques parfois sévères
- ▶ Les LTP sont des panallergènes: nombreuses réactions croisées!

Exemple de réactions croisées LTP



La famille des protéines de stockage (storage proteins)

- ▶ Allergènes redoutés des allergologues
- ▶ Très stables à la chaleur
- ▶ Sensibilisation primaire dès la tendre enfance
- ▶ Responsables des réactions sévères et parfois létales
- ▶ Multiples réactions croisées dans la famille des fruits à coque (Sd pistache, cajou...)
- ▶ Multiples réactions croisées chez les légumineuses (soja, arachide, lentilles, lupin...)

Exemple de réactions croisées SP



La famille des tropomyosines

- ▶ Protéines des cellules musculaires et cérébrales de tous les vertébrés et invertébrés
- ▶ Forte homologie de séquence chez les mammifères
- ▶ Responsables de réactions parfois sévères avec thermostabilité importante
- ▶ Classiquement: allergie à la crevette: rPen a 1
- ▶ Forte homologie de séquence chez les crustacées, coquillages bivalves et gastéropodes

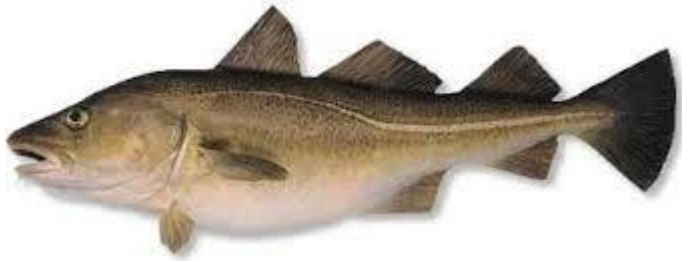
Exemple de réactions croisées tropomyosine



La famille des parvalbumines

- ▶ Parvalbumine = allergène majeur du poisson (>90% des allergiques)
- ▶ Protéines présentes en grande quantité dans le muscle blanc des poissons
- ▶ Thermorésistantes et volatiles (attention aux vapeurs de cuisson+++)
- ▶ Teneur en parvalbumine variable d'un poisson à l'autre.
- ▶ Responsable de réactions souvent sévères
- ▶ Pronostic médiocre avec allergie souvent persistante (80% des cas)

Exemple de réactions croisées parvalbumines



La famille des défensines

- ▶ Allergène majeur de l'armoise : nArt v 1
- ▶ Primo-sensibilisation souvent pollinique puis allergie alimentaire
- ▶ Réactions souvent sévères (choc anaphylactiques inexpliqués)
- ▶ Responsable du syndrome armoise-céleri-épices
- ▶ Chez les patients sensibilisés nArt v 1, toujours vérifier l'absence d'allergie à:
 - Céleri rave et branche
 - Fenouil
 - Aneth, persil, coriandre, cumin...



Les allergènes de l'œuf



- ▶ Les principaux allergènes sont retrouvés dans le blanc:
 - Ovalbumine: thermolabile, bon pronostic, tolérance acquise rapidement (<3ans)
 - Ovomucoïde: thermostable, mauvais pronostic, facteur de sévérité et de retard de tolérance
 - Conalbumine
 - Lysozyme
- ▶ L'allergène majeur du jaune d'œuf est l'alpha-livétine:
 - Responsable d'un Sd œuf-oiseau-poulet
 - Allergie alimentaire aux volailles et aux œufs par exposition prolongée aux oiseaux
 - Rarissime

Les allergènes du lait

- ▶ Les protéines du lactosérum: protéines thermolabiles, bon pronostic, acquisition de tolérance rapide (<18 mois), réactions souvent bénignes
 - Bêta-Lactoglobuline
 - Alpha-Lactalbumine
- ▶ La caséine
 - Protéine thermostable
 - Mauvais pronostic, retard ou absence d'acquisition de tolérance
 - Réactions sévères
- ▶ Serum-albumine bovine
 - Réaction croisée avec la viande de bœuf crue



Et tant d'autres...

- ▶ Famille des profilines (responsables des multiples positivités végétales - quasi aucune pertinence clinique)
- ▶ Famille des polcalcines (idem profilines)
- ▶ Famille des albumines-sériques (syndrome porc-chat)
- ▶ Famille des cystéine-protéases (kiwi, acariens, ambroisie...)

Pour complexifier l'affaire:

- ▶ Chaque aliment végétal et animal possède évidemment des protéines de plusieurs familles
- ▶ Il existe parfois des sensibilisations à deux protéines différentes du même aliments
- ▶ Comment faire la part des choses?
- ▶ Le TPO reste le Gold-Standard dans l'allergie

Exemple de l'arachide

Protéines thermostables
Protéines de stockage
Réactions systémiques graves
Risque vital

Ara h 1

Ara h 2

Ara h 3

Ara h 6



Ara h 5

Sensibilisation non pertinente
(Profiline)
Pas de réaction clinique

Ara h 8

Protéine thermolabile
PR-10
Syndrome oral
Caractère bénin
Patient pollinique

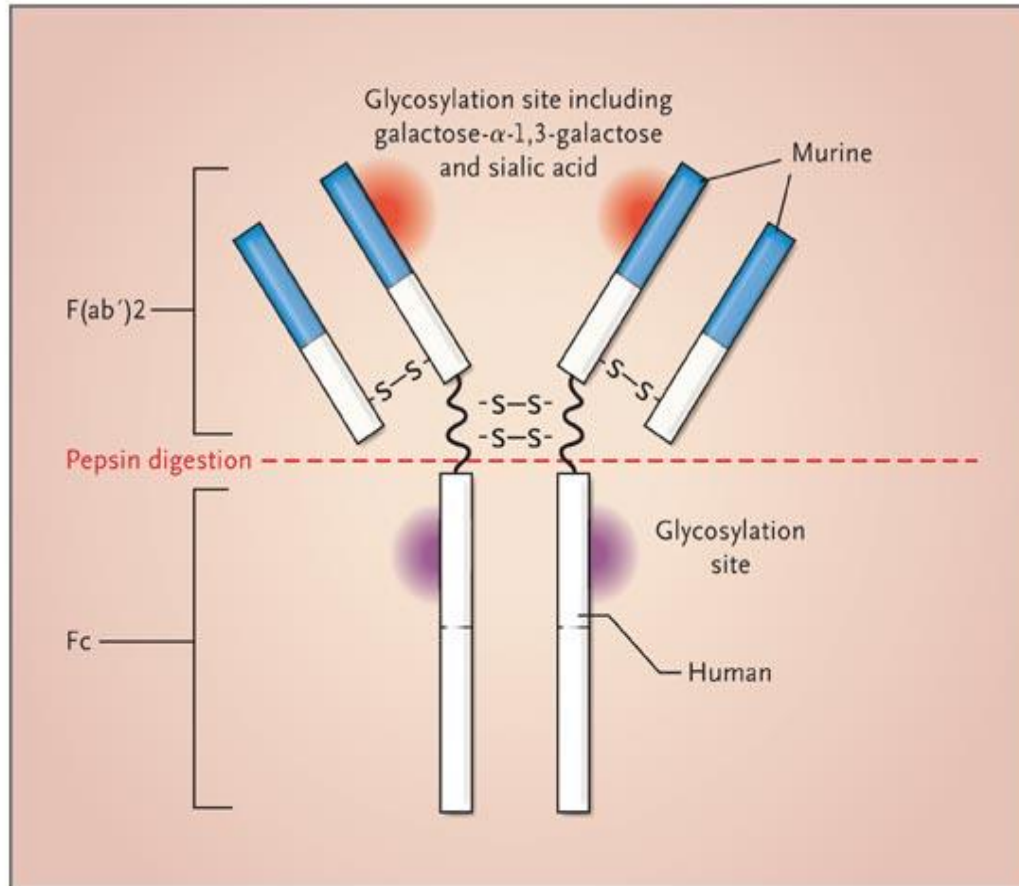
Ara h 9

Protéine thermostable
LTP
Réactions systémiques
Patient méditerranéen
(Italie-Espagne)

L'allergie alimentaire IgE-médiée: une exclusivité des protéines?

- ▶ Cetuximab = IgG1 monoclone chimérique (souris/homme) anti-EGFR (Kc colorectaux et ORL)
- ▶ HSI sévères jusqu'à 22% dans certaines régions des USA
- ▶ HSI sévères dès la 1^{ère} administration
- ▶ Anaphylaxie IgE médiée avec IgE pré-existantes.
- ▶ Quel rapport avec l'allergie alimentaire?
- ▶ Comment se sensibiliser à cet épitope sans avoir reçu l'anticorps monoclonal?

Épitope alpha-gal



- ▶ Épitope alpha-gal présent sur la partie murine variable des chaînes lourdes du Cétuximab.
- ▶ Associé à des protéines (thyroglobuline...) et des lipides.
- ▶ Présent chez tous les mammifères (vache et porc ++), absent chez les primates.
- ▶ Absent chez oiseaux, poissons et homme.
- ▶ **Galactose- α -1,3-galactose-B-1,4-N acétylglucosamine.**
- ▶ Proche de l'antigène du groupe sanguin B;



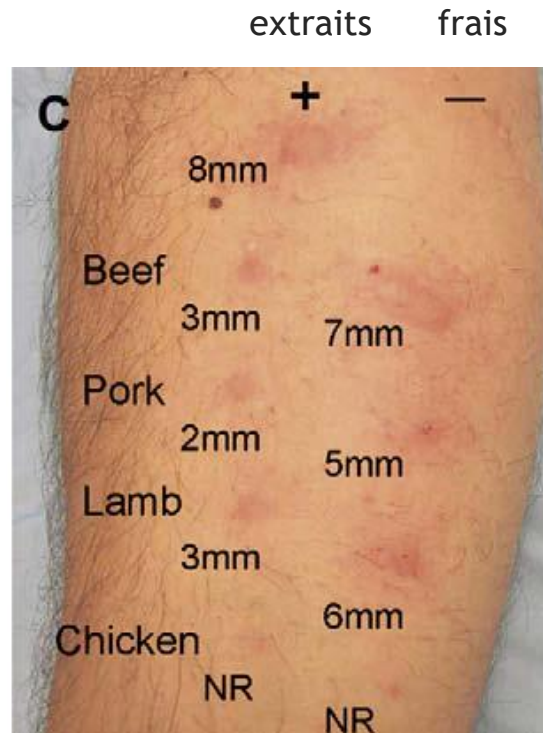
Chung et al (2008, N England J Med) - Macher et Galili (2008, BBA)
Takahashi et al (2014, Allergy) - Apostolovic et al (2014, Allergy)
Commins et al (2009, JACI) - Rispens et al (2013, PLoS one)

Allergie aux viandes de mammifères

- ▶ Adultes (premiers cas enfant en 2013 aux USA).
- ▶ Survient chez atopiques et non atopiques.
- ▶ **Réactions retardées** (3 à 6H après repas).
- ▶ **Viandes rouges** (bœuf, veau, porc, agneau, lapin, cheval, gibier, kangourou, élan).
- ▶ Pas de réaction aux volailles et poissons.
- ▶ Pas de réaction systématique à chaque repas contenant viande rouge.
Exception : réaction immédiate et plus sévère avec abats (rognons).
- ▶ Toujours **IgE spécifiques anti- alpha-gal**.
- ▶ **Antécédents de morsure de tique** dans plus de 90 % des cas.
- ▶ Facteurs associés (OH, effort, AINS...).

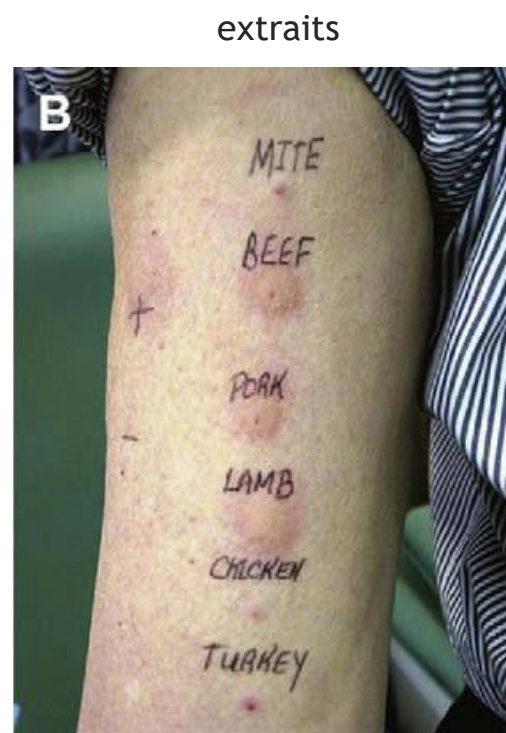
Tests cutanés

SPT viandes



Les tests cutanés aux viandes sont peu sensibles

IDR viandes



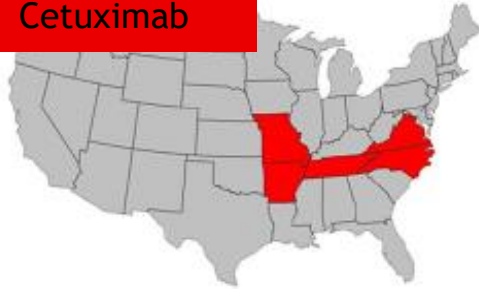
IDR cetuximab



Sensible et spécifique

Sensibilisation Alpha-gal

Anaphylaxie
Cetuximab



B



Rocky Mountain
Fever

C

Anaphylaxie Retardée
Viandes



D



Amblyomma americanus



► En France : *Ixodes ricinus*

Raisonnement moléculaire

- ▶ L'immuno-allergologue de 2020 se doit de porter un diagnostic d'allergie aux composants moléculaires
- ▶ Il n'est plus possible de parler d'allergie à l'arachide.
- ▶ On doit parler d'allergie aux protéines de stockage, aux PR-10, aux LTP, à la défensine...
- ▶ Il convient cependant de préciser de quel aliment vient l'allergie
- ▶ Exemple: « mon patient est allergique à la LTP de la pêche »
- ▶ Car bien que les homologues de séquence soient fortes, si les différences portent sur un épitope, il n'y aura pas d'allergie croisées!
- ▶ N'oubliez pas de revenir à la clinique et surtout:

SENSIBILISATION ne signifie pas ALLERGIE+++++

Un grand merci pour votre attention