




ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie 49 (2009) 189–192

Place de la désensibilisation spécifique dans la prise en charge d'une allergie croisée

Place of specific immunotherapy in the field of cross allergy

A. Didier^{a,*}, M.-A. Postigo^a, G. Prévot^a, L. Têtu^a, G. Dutau^b

^aService de pneumologie-allergologie, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 24, chemin de pourville, 31059 Toulouse, France

^b9, rue Maurice-Alet, 31400 Toulouse, France

Disponible sur Internet le 26 février 2009

Résumé

Dans le cadre de la prise en charge d'une allergie croisée l'ITS doit être considérée dans deux situations cliniques où elle peut être indiquée du fait de l'existence d'une allergie respiratoire. D'une part chez les patients qui présentent une ou des allergies croisées pollen/aliment, situation clinique fréquente mais où les manifestations d'allergie alimentaires sont généralement peu sévères. D'autre part chez les patients présentant des allergies croisées entre pneumallergènes domestiques (essentiellement acariens) et aliment (essentiellement crustacés et/ou autres invertébrés). Il s'agit d'une situation clinique plus rare mais souvent assortie de manifestations cliniques d'allergie alimentaire potentiellement sévères. Dans le premier cas, les données actuellement disponible dans la littérature ne permettent pas de valider l'efficacité de cette technique sur les symptômes d'allergie alimentaire des patients présentant ce type de syndrome et, à plus forte raison de recommander l'ITS dans ce cadre spécifique. Il est toutefois probable que les progrès dans la compréhension des mécanismes immunologiques de ces réactions et l'amélioration des extraits utilisés pour l'ITS permettront de progresser significativement dans ce domaine dans les années à venir. Néanmoins, il n'y a pas d'élément dans la littérature permettant de penser que l'ITS au pollen est délétère chez ces patients en termes d'apparition ou d'aggravation des manifestations d'allergie alimentaire. L'ITS ne doit donc pas être contre-indiquée en cas d'allergie croisée pollen/aliment lorsqu'il existe une indication en raison des symptômes respiratoires de pollinose. Dans le second cas les résultats des publications sont contradictoires. Néanmoins, au vu de certaines observations rapportées, il semble logique de ne pas effectuer une ITS aux acariens chez des sujets allergiques à ces micro-organismes et ayant des antécédents d'allergie alimentaire aux crustacés ou à d'autres aliments d'origine animale.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie ; Allergie croisée ; Allergie alimentaire ; Allergie au pollen ; Allergie aux acariens

Abstract

Specific immunotherapy (IT) might be considered in patients with cross allergy in two types of clinical settings. The first one concern patients with food allergy related to pollen allergy particularly birch allergy. In this case careful analysis of the literature doesn't permit to validate an efficacy of IT on food allergy symptoms. Rapid improvement in knowledge about immunologic mechanisms responsible of such syndrome and progress in allergen extract engineering should rapidly lead to significant changes in this situation the next forthcoming years. On the other hand there is no indication that IT is deleterious in-patient with food allergy related to pollen sensitizations. So, in such patients IT remains indicated on the basis of nasal and or respiratory symptoms. The second one-concern patients with mite allergy and food allergy to shrimp or other invertebrate foods. In this case the literature is sparse and confusing. However, due to report of some case of severe reaction, it seems reasonable to avoid IT in patients with mite allergy and previous symptoms of food allergy to shrimp or other related food.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Immunotherapy; Cross-reactivity; Food allergy; Pollen allergy; Mite allergy

La désensibilisation ou immunothérapie spécifique (ITS) est une thérapeutique reconnue efficace chez les patients présentant des manifestations allergiques respiratoires (rhinite et/ou asthme) et chez les patients présentant une allergie au venin des

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : didier.a@chu-toulouse.fr (A. Didier).

hyménoptères [1]. Elle n'est actuellement pas validée dans d'autres types de manifestations IgE dépendante même s'il existe des travaux préliminaires dans le domaine de l'allergie alimentaire ou de l'allergie au latex.

Dans le cadre de la prise en charge d'une allergie croisée l'ITS doit donc être considérée dans deux situations cliniques où elle peut être indiquée du fait de l'existence d'une allergie respiratoire :

- d'une part chez les patients qui présentent une ou des allergies croisées pollen/aliment, situation clinique fréquente mais où les manifestations d'allergie alimentaires sont généralement peu sévères même si elles peuvent être très gênantes ;
- d'autre part chez les patients présentant des allergies croisées entre pneumallergènes domestiques (essentiellement acariens) et aliment (essentiellement crustacés et/ou autres invertébrés). Il s'agit d'une situation clinique plus rare mais souvent assortie de manifestations cliniques d'allergie alimentaire potentiellement sévère.

1. ITS et allergie croisée pollen/aliment

Dans ce cadre, les manifestations d'allergie alimentaire surviennent chez des patients présentant des symptômes cliniques d'allergie respiratoire saisonnière au pollen, rhinite et/ou asthme. Elles sont liées à la présence de protéines allergisantes ayant des fonctions communes et partageant de fortes homologues structurales et conformationnelles dans le monde végétal [2]. Elles sont regroupées en grande famille de « panallergènes » mais leur importance respective en clinique n'est pas équivalente. Les molécules les plus fréquemment impliquées dans ce type de manifestations sont des protéines de défense de la famille des PR-10 dont l'exemple type est BetV1, allergène majeur du bouleau, qui partage de très fortes homologues avec des protéines équivalentes présentes dans des fruits et légumes (Mal d1 pour la pomme, Pru p1 pour la pêche, Cor a1 pour la noisette, api g1 pour le céleri, pour n'en citer que quelques-unes). Une autre famille de protéines dont le rôle clinique est plus controversé est celle des profilines. Ces protéines qui sont essentielles au maintien de la structure cellulaire sont des allergènes mineurs de la plupart des espèces polliniques et présentent de très fortes homologues de structure y compris avec des espèces végétales botaniquement très éloignées. BetV2, profiline du bouleau, est sûrement la plus connue suivie par Phl p 12, profiline de la phléole. Mais les profilines ont été identifiées dans la plupart des aliments d'origine végétale. Cor a2 pour la noisette, Mal d4 pour la pomme, Pru p4 pour la pêche, Api g4 pour le céleri, Ara h5 pour l'arachide en sont quelques exemples. Même si la sensibilisation aux profilines joue indiscutablement un rôle moindre que la sensibilisation aux homologues de BetV1 au cours des allergies croisées pollen/aliment, la possibilité d'authentiques manifestations cliniques d'allergie alimentaire existent chez les patients sensibilisés à ces panallergènes [3]. La sensibilisation aux protéines de transfert lipidique (LTP), allergènes majeurs des fruits et légumes en cas d'allergie alimentaire non associée

à une pollinose et responsables des réactivités croisées entre aliments de différentes familles ne paraît pas jouer de rôle important dans le cadre des allergies croisées pollen/aliment encore que la possibilité de sensibilisation à des LTP de la pomme ou de la noisette ait été récemment décrite chez des patients sensibilisés au bouleau [4,5]. Il en va de même de la sensibilisation aux déterminants carbohydrates (CCD), présente chez 20 % des patients sensibilisés au pollen mais dont la relevance clinique reste discutée [6].

Ces données immunologiques expliquent que la plupart des patients présentant des manifestations d'allergie alimentaire dans le cadre d'allergies croisées pollen/aliment ont des symptômes peu sévères le plus souvent de type syndrome oral et beaucoup plus rarement des signes d'anaphylaxie [7]. En effet les deux grandes familles d'allergènes impliqués, PR 10 et profilines, sont relativement fragiles, sensibles à la chaleur et aux protéases. Néanmoins, si les signes cliniques d'allergie alimentaire sont le plus souvent sans gravité, ils peuvent être extrêmement gênant pour la qualité de vie, d'autant qu'ils sont, à l'inverse des symptômes d'allergie respiratoire, perannuels et non exclusivement saisonniers [7].

2. Résultats de l'ITS chez les patients présentant une allergie croisée pollen/aliment

En dehors de l'éviction des aliments concernés il n'existe pas de traitement médicamenteux satisfaisant à proposer aux patients présentant ce type d'allergie croisée. Il est donc logique de s'intéresser au devenir des manifestations d'allergie alimentaire chez des patients recevant une ITS au pollen. C'est essentiellement dans le domaine de l'allergie croisée bouleau/fruit qu'il existe des publications. À côté de rapport d'observations isolées non rapportés ici, la plupart des travaux concernant des séries de patients sont, dans l'ensemble, de qualité méthodologique critiquable et les résultats indiscutablement discordants.

Ainsi en 1995, Herrmann et al. [8] ont effectué chez 20 patients une ITS au pollen de bouleau pendant deux à trois saisons consécutives. Les symptômes d'allergie à la pomme diminuèrent chez neuf patients (45 %). Dans quatre cas, il n'y eut pas d'amélioration. Dans trois cas, l'allergie à la pomme devait apparaître après le début de l'ITS. En 1998, Asero [9] a comparé 49 patients traités pendant trois ans par ITS sous-cutanée à 36 patients témoins non désensibilisés. L'évolution fut évaluée par l'importance des symptômes d'allergie orale, les prick-tests et le TPO en ouvert. La fréquence de disparition du syndrome oral à la pomme fut hautement significative (80 % versus 0 % chez les témoins) ($p < 0,001$). De même l'ITS sous-cutanée réduisit la réactivité cutanée à la pomme fraîche (88 %), le taux d'IgE spécifique du pollen de bouleau, mais l'évolution des IgE dirigées contre la pomme était variable. Le syndrome oral des patients qui avaient une réactivité cutanée élevée était amélioré de façon inconstante. Le même auteur, de loin le plus favorable à l'ITS au cours du syndrome bouleau-pomme, considère que les effets bénéfiques sont durables, persistants dans 78 % des cas au bout de 30 mois [10]. En 2004, Hansen et al. [11] utilisant des données disponibles à partir d'un

essai destiné à comparer ITS au pollen de bouleau par voie sublinguale et par voie injectable ont obtenu des résultats décevants avec les deux techniques. À l'inverse, la même année, avec une ITS par voie sous-cutanée au bouleau, Bucher et al. [12] ont obtenu des résultats encourageants caractérisés par une augmentation significative de la quantité d'aliment tolérée, noisette ou pomme, de 87 % dans le groupe traité contre 8 % dans le groupe témoin (il ne s'agit cependant pas d'un vrai groupe placebo). Les auteurs signalent, toutefois, que la quantité d'aliment tolérée reste faible. Toujours en 2004, avec une ITS par voie sous-cutanée au bouleau, Bolhaar et al. [13] ont obtenu des résultats considérés comme positifs : diminution de la réactivité cutanée à r BetV1 et à r Mal d1, augmentation des IgG4 dirigées contre r BetV1, amélioration de l'échelle visuelle analogique du score des symptômes cliniques au test de provocation à l'aliment en double insu par rapport à un groupe témoin non traité. Mais l'étude la plus soignée a été effectuée en 2007 par Kinaciyan et al. [14]. Elle porte malheureusement sur un petit nombre de malades (15 patients évaluables en fin d'étude) mais a sélectionné des patients allergiques exclusivement à l'allergène BetV1 et présentant à la fois des signes d'allergie pollinique et un syndrome oral à la pomme. Les patients ont été désensibilisés par voie sublinguale au pollen de bouleau pendant un an. Seuls les patients présentant une amélioration significative du test de provocation nasale au pollen de bouleau (9/15) ont été pris en compte pour l'évolution de leur allergie à la pomme. Aucune amélioration de la tolérance à la pomme vérifiée par test de provocation contrôlé en double insu et par test de provocation ouvert n'a été observée. Cette étude apporte surtout des éléments immunologiques qui pourraient être importants pour l'amélioration des extraits utilisés pour l'ITS chez ce type de malades. En effet chez les patients désensibilisés avec succès au bouleau, les auteurs ont observé une augmentation significative des IgE et des IgG4 pour BetV1 alors que pour l'allergène Mal d1 (homologue de BetV1 chez la pomme) cette augmentation n'était pas significative. De plus, toujours chez les patients désensibilisés avec succès au bouleau, la prolifération des T lymphocytes en présence de BetV1 était significativement réduite après un an de traitement alors qu'elle n'était pas modifiée en présence de Mal d1. Enfin la prolifération des clones de T lymphocytes spécifiques de BetV1 était significativement réduite en présence de l'allergène après un an alors que celle des clones de T lymphocytes spécifiques de Mal d1 était significativement augmentée.

En synthèse, malgré les fortes homologues de structures entre les deux allergènes, Mal d1 et BetV1, l'ITS au bouleau s'avérait capable de moduler favorablement la réponse immunologique (en particulier celle dépendante des lymphocytes T) à BetV1 mais pas celle à Mal d1. Cette étude est fondamentale car elle indique que les réactions croisées observées au niveau humoral concernant les IgE sont différentes de celles observées au niveau de la réponse lymphocytaire T. Elle pourrait emmener à envisager la mise au point d'extraits spécifiques pour les patients présentant une allergie croisée pollen/aliment en se fondant sur l'identification précise des allergènes impliqués dans les réactions croisées.

Les données actuellement disponible concernant l'ITS et les allergies croisées pollen/aliment ne permettent donc pas de valider l'efficacité de cette technique sur les symptômes d'allergie alimentaire des patients présentant ce type de syndrome et, à plus forte raison de recommander l'ITS dans ce cadre spécifique. Il est toutefois probable que les progrès dans la compréhension des mécanismes immunologiques de ces réactions et l'amélioration des extraits utilisés pour l'ITS permettront de progresser significativement dans ce domaine dans les années à venir.

D'un autre côté, on retiendra qu'il n'y a pas d'élément dans la littérature permettant de penser que l'ITS au pollen est délétère chez ces patients en termes d'apparition ou d'aggravation des manifestations d'allergie alimentaire. L'ITS ne doit donc pas être contre-indiquée en cas d'allergie croisée pollen/aliment lorsqu'il existe une indication en raison des symptômes ORL ou respiratoires de pollinose.

3. ITS et allergie croisée pneumallergène non pollinique/aliment

Dans ce domaine, moins fréquent en clinique que le cadre précédent, c'est essentiellement l'allergie croisée acariens/crustacés et/ou escargot et/ou fruit de mer qui a fait l'objet de publication. On sait que la protéine allergisante impliquée dans ce syndrome est la tropomyosine [15]. Il s'agit d'une protéine ubiquitaire dans le monde animal qui joue un rôle essentiel dans la contraction cellulaire. La tropomyosine des vertébrés ne paraît pas être un allergène. En revanche celle des invertébrés peut être considérée comme un véritable panallergène et il existe de fortes homologues de structure entre les tropomyosine d'espèces très différentes, crustacés, mollusques marins et terrestres, insectes et acariens. C'est un allergène majeur des crustacés mais, selon les études, 50 à 95 % des patients sensibilisés aux acariens ont aussi des IgE spécifiques de la tropomyosine de ces organismes (Allergènes du groupe 10) [16]. Fort heureusement, malgré cette fréquence potentiellement élevée de sensibilisation à la tropomyosine, l'association allergie aux acariens et aux crustacés ou autres aliment d'origine animale reste relativement rare.

Néanmoins, certaines études suggèrent que l'apparition ou l'aggravation d'une allergie alimentaire à l'escargot pourrait être favorisée par la mise en œuvre d'une immunothérapie spécifique aux acariens [17–19]. Ainsi, Van Ree et al. [17] ont mis en évidence une élévation des IgE spécifiques pour l'escargot et parfois pour la crevette chez 17 patients désensibilisés depuis 14 à 24 mois par voie injectable aux acariens. Cette élévation s'est parfois accompagnée de manifestations cliniques. Curieusement dans cette étude le taux d'IgE spécifiques pour Der p1 et Der p2 n'a pas été modifié par l'ITS ce qui amène à se poser quelques questions sur la qualité de l'extrait utilisé pour le traitement. Peroni et al. [18] ont rapporté une observation de choc anaphylactique au bulot survenue chez une fillette de 12 ans en cours de désensibilisations aux acariens. Pajno et al. [19] ont rapporté également quatre observations troublantes. Un garçon et trois filles, âgés de neuf à 13 ans ayant à la fois une allergie alimentaire à

l'escargot et un asthme aux acariens ont reçu une immunothérapie spécifique sous-cutanée. Huit à 25 mois après le début de l'immunothérapie, ils développèrent une réaction allergique anaphylactique (choc et/ou détresse respiratoire) après l'ingestion accidentelle d'escargots. À l'inverse Asero [20] n'a observé aucune apparition de sensibilisation chez 31 patients désensibilisés pendant trois ans aux acariens. Contrairement aux autres études déjà citées, cet auteur avait pris la précaution de vérifier, par la réalisation de tests cutanés, qu'aucun de ses patients ne présentait une sensibilisation à la crevette préalablement à la mise en route du traitement. Dans le même sens, Meglio et al. [21] vont jusqu'à rapporter un effet protecteur de l'ITS aux acariens sur le développement d'une sensibilisation aux escargots dans un groupe de 82 enfants par comparaison à un groupe contrôle de 101 enfants allergiques aux acariens mais n'ayant pas reçu ce traitement. La situation est donc loin d'être claire, mais il est probable qu'interviennent dans ces disparités, d'une part la qualité des extraits utilisés et leur contenu plus ou moins important en allergène du groupe 10 des acariens, d'autre part l'existence ou pas d'une sensibilisation à la crevette ou à d'autres aliments. À la lecture de ces résultats contradictoires il est donc difficile de proposer une attitude pratique. Néanmoins, il semble logique de ne pas effectuer une ITS aux acariens chez des sujets allergiques à ces micro-organismes et ayant des antécédents d'allergie alimentaire aux crustacés ou à d'autres aliments d'origine animale.

D'une manière plus générale, les observations, rapportées dans ce paragraphe, d'aggravation ou d'apparition sous ITS, de nouvelles sensibilisations à certains groupes d'allergènes posent le problème de la signification clinique de ces acquisitions. En effet des faits identiques ont été rapporté au cours de l'ITS au pollen par Ball et al. [22] au cours de l'ITS au pollen de graminées et par Moverare et al. [23] au cours de l'ITS au pollen de bouleau. Il s'agissait cependant dans les deux études de sensibilisations purement biologiques (présence d'IgE spécifiques) à de nouveaux groupes d'allergènes des pollens concernés fort heureusement sans conséquence clinique évidente.

4. Conclusion

L'ITS peut être proposée au patient présentant une allergie croisée pollen/aliment si les signes cliniques ORL ou respiratoires liés à l'allergie le justifie. L'amélioration de l'allergie alimentaire par l'ITS est aléatoire du moins avec les extraits actuellement disponibles pour le traitement. Dans le cadre de l'allergie croisée acariens/crustacés ou autres invertébrés, la prudence vis-à-vis de l'indication de l'ITS doit être recommandée chez les patients ayant des antécédents de manifestations cliniques d'allergie alimentaire. L'intérêt de la recherche systématique d'une sensibilisation aux allergènes du groupe 10 des acariens (tropomyosine) avant la mise en place de l'ITS ou en suivi de celle-ci reste à évaluer.

Références

- [1] Têtu L, Didier A. Traitements des maladies allergiques : thérapeutiques classiques et nouvelles. *Rev Prat* 2007;57:1339–48.
- [2] Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:821–30.
- [3] Ghunaim N, Grönlund H, Kronqvist M, Grönneberg R, Söderström L, Ahlstedt S, et al. Antibody profiles and self-reported symptoms to pollen-related food allergens in grass pollen-allergic patients from northern Europe. *Allergy* 2005;60:185–91.
- [4] Cudowska B, Kaczmarek M, Restani P. Lipid transfer protein in diagnosis of birch-apple syndrome in children. *Immunobiology* 2008;213:89–96.
- [5] 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* 2008;121:423–8.
- [6] Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:137–44.
- [7] Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy* 2007;62:3–10.
- [8] Herrmann D, Henzgen M, Frank E, Rudeschko O, Jager L. Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995;5:259–67.
- [9] Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368–73.
- [10] Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003;58:435–8.
- [11] Hansen SK, Sondergaard Khinchi M, Stahl Skov P, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling HJ. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:441–8.
- [12] Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004;59:1272–6.
- [13] Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004;34:761–9.
- [14] Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovic A, Zwolfer B, Schreiber C, Francis JN, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the BetV1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:937–43.
- [15] Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate Pan-Allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:247–58.
- [16] Thomas WR, Smith WA, Hales BJ, Mills KL, O'Brien RM. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:1–18.
- [17] Van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996;51:108–13.
- [18] Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Boner AL. Snail anaphylaxis during house dust mite immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:260–1.
- [19] Pajno GB, La Grutta S, Barberio, Canonica GW, Passalacqua G. Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:627–9.
- [20] Ball T, Sperr WR, Valent P, Lidholm J, Spitzauer S, Ebner C, et al. Induction of antibody responses to new B cell epitopes indicates vaccination character of allergen immunotherapy. *Eur J Immunol* 1999;29:2026–36.
- [21] Asero R. Lack of de novo sensitization to tropomyosin in a group of mite-allergic patients treated by house dust mite-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:62–5.
- [22] Meglio P, Plantamura M, Arabito E, Falagiani P, Torre A, Rossi P. Does SIT to Der p protect from snail sensitization? *Allergy* 2002;57:868–9.
- [23] Moverare R, Elfman L, Vesterinen E, Metso T, Haahtela T. Development of new IgE specificities to allergenic components in birch pollen extract during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP System. *Allergy* 2002;57:423–30.