

Revue générale

Allergies alimentaires croisées : quelle stratégie de recherche ?

RÉSUMÉ : Les allergies alimentaires augmentent dans le monde et il n'est pas rare, de nos jours, de voir des enfants en ayant plusieurs. Certains aliments ont des épitopes allergéniques similaires, ce qui explique certaines sensibilisations multiples et les allergies croisées. Les allergies alimentaires croisées les plus répandues concernent les laits de mammifères (vache, brebis, chèvre), l'arachide et les légumineuses, certains fruits à coque, certains pollens et végétaux, etc.

L'interprétation des IgE spécifiques anti-recombinants permet de mieux comprendre les polysensibilisations et de prédire la sévérité des allergies. L'objectif de la démarche allergologique est de limiter les évictions alimentaires aux seuls aliments auxquels le patient est réellement ou très probablement allergique.



A. LEMOINE

Service de Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, Sorbonne Université, PARIS.

Il n'est pas rare de voir en consultation des patients avec des polysensibilisations et des polyallergies aux aliments ou aux pneumallergènes. Certaines protéines appartenant à des mêmes familles moléculaires (ex : PR10) sont présentes dans plusieurs allergènes différents et sont reconnues par des IgE spécifiques similaires chez les patients sensibilisés et allergiques.

L'allergologie a beaucoup évolué depuis ces dix dernières années. Nous sommes ainsi passés d'une approche macromoléculaire (ex : IgE anti-arachide, arachide = extrait de l'allergène entier) à une approche moléculaire, plus précise (ex : IgE anti-rAra h2, rAra h2 = recombinant de la protéine albumine 2S présente dans l'arachide). Cette analyse des IgE spécifiques reconnaissant des épitopes similaires communs à plusieurs allergènes permet de mieux interpréter les polysensibilisations grâce à un raisonnement par famille moléculaire et peut prédire le profil allergique du patient (ex : tolérance de l'allergène cuit mais pas cru, risque de réaction sévère ou non) [1].

De nouveaux tests biologiques ont également vu le jour plus récemment, simulant la réaction allergique des basophiles et des mastocytes du patient *in vitro* en présence de l'allergène. On retiendra cependant que les tests allergologiques sont toujours à interpréter avec prudence selon le contexte et qu'il faut bien distinguer une sensibilisation allergénique d'une allergie vraie symptomatique.

Allergies croisées associées à l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV)

La caséine, représentant 80 % des protéines du lait de vache, a une grande homologie avec les protéines du lait de chèvre et de brebis (> 85 %). L'alpha-lactalbumine et la bêta-lactoglobuline sont également présentes dans le lactosérum des autres laits de mammifères [2]. Un patient allergique au lait de vache doit respecter un régime d'éviction des laits de chèvre et brebis car le taux d'allergie associée est d'environ 92 % [3]. Les laits d'autres mammifères comme

I Revues générales

celui des chamelles et des juments sont le plus souvent bien tolérés (allergie croisée < 5 %) [3], mais sont rarement disponibles à l'achat et n'existent pas sous forme de laits infantiles.

Lorsque l'allergie au lait de vache est guérie, le patient tolère dans 75 % des cas les autres laits de mammifères [3]. Le dosage des IgE spécifiques du lait de chèvre et de brebis peut toutefois être justifié une fois que la tolérance au lait de vache est acquise, avant d'autoriser leur consommation au domicile.

L'albumine sérique bovine (Bos d6) et les immunoglobulines (Bos d7), protéines solubles thermosensibles, sont présentes dans le lait de vache et dans la viande de bœuf, expliquant une réactivité croisée dans 10-20 % des cas avec le bœuf chez les patients avec une APLV (et de 93 % avec le lait quand le patient est allergique au bœuf) [2]. Il n'est pas nécessaire de faire une éviction systématique du bœuf

et du veau dans un contexte d'APLV, mais on peut conseiller aux parents une introduction prudente et en petites quantités de cette viande bien cuite lors des premières tentatives.

Allergies croisées arachide-légumineuses

L'arachide et les légumineuses font partie du top 10 des allergènes responsables d'allergie IgE-médiée chez l'enfant [4]. La prévalence de l'allergie à l'arachide varie de 0,5 à 3 % selon les origines géographiques des cohortes [5]. La prévalence de l'allergie aux légumineuses est d'environ 0,5 % en Europe [6] et va jusqu'à 6 % parmi les enfants avec une ou plusieurs allergies alimentaires [4]. Les allergies aux légumineuses les plus communes concernent l'arachide, les graines de soja, le lupin, les pois chiches, les lentilles et les pois. Il existe une grande homologie de séquences protéiques

expliquant des polysensibilisations fréquentes entre légumineuses, mais sans allergie clinique systématique [3].

La sensibilisation au lupin est fréquente chez les patients allergiques à l'arachide (jusqu'à 89 % selon les cohortes). Elle est principalement due aux protéines de stockage (**tableau I**). Mais la prévalence de l'allergie vraie au lupin est de 4-35 % chez les patients allergiques à l'arachide [3, 5]. L'arachide et le soja ont un haut degré de réactivité croisée d'un point de vue moléculaire (rAra h1, Ara h2, Ara h3 et Gly m5, Gly m8, Gly m6 respectivement; **tableau I**) et la prévalence de l'allergie au soja est de 3 à 15 % chez les individus allergiques à l'arachide [3, 5].

Le risque d'allergies croisées entre plusieurs légumineuses (lentilles, pois chiches, petits pois, soja) dépend des cohortes étudiées, mais augmente dans les pays méditerranéens où la prévalence de ces allergies est plus élevée [3].

	Protéines de stockage Thermostables				LTP Thermostables	PR10 et profiline Thermolabiles	
	Légumine	Viciline	Albumine 2S	Oléosine	LTP	PR10	Profiline
Arachide	Ara h3 Ara h4	Ara h1	Ara h2 Ara h6 (Ara h7)	(Ara h10, 11, 14, 15)	Ara h9 (Ara h16, 17)	Ara h8	(Ara h5)
Amande	(Pru du6)				(Pru du3)	(Pru du1)	(Pru du4)
Lupin		(Lup a1) (Lup a vicilin) (Lup a11S)					(Lup a5)
Noisette	Cor a9	(Cor a11)	Cor a14	(Cor a12) (Cor a13)	Cor a8	Cor a1	(Cor a2)
Noix	(Jug r4)	(Jug r2) (Jug r6)	Jug r1		Jug r3	(Jug r5)	(Jug r7)
Noix de cajou	(Ana o2)	(Ana o1)	Ana o3				
Noix du Brésil	(Ber e2)		Ber e1				
Noix de pécan	(Car i4)	(Car i2)	(Car i1)				
Pistache	(Pis v2) (Pis v5)	(Pis v3)	(Pis v1)				
Sésame	(Ses i6) (Ses i7)	(Ses i3)	Ses i1 (Ses i2)	(Ses i4) (Ses i5)			
Soja	Gly m6	Gly m5	(Gly m8)		(Gly m1)	Gly m4	(Gly m3)

(xxx): non disponibles en dosage unitaire en 2021.

Tableau I: Allergènes principaux parmi les légumineuses et les fruits à coque (d'après [5]).

Revue générale

Allergies croisées arachide-fruits à coque

La co-sensibilisation arachide-fruits à coque est très fréquente puisqu'elle concerne jusqu'à 97 % des cohortes [5]. Les allergies aux fruits à coque touchent 0,05 à 4,9 % de la population [5]. Les allergies croisées arachide-fruits à coque et sésame coexistent dans une proportion de 12 à 61 % et le risque augmente avec l'âge [3, 5, 7]. Bien que certaines protéines soient proches, l'arachide et les fruits à coque appartiennent en fait à des familles taxonomiques différentes (**fig. 1**).

Il est suggéré que la sensibilisation à l'arachide et aux fruits à coque se développe de manière indépendante [3]. Cependant, du fait des anaphylaxies à l'arachide de plus en plus fréquentes chez l'enfant [8], les parents peuvent appréhender l'introduction des fruits à coque par eux-mêmes. Une évaluation

allergologique se discute alors au cas par cas, avec des introductions encadrées médicalement si besoin, afin de ne pas surdiagnostiquer des allergies aux fruits à coque, ne pas retarder inutilement leur consommation et améliorer la qualité de vie des patients en limitant le nombre d'aliments en éviction [5, 7].

Allergies croisées entre fruits à coque

Les allergies aux fruits à coque touchent 0,5 à 1,2 % de la population. Les fruits à coque concernés dépendent des pays : noix en Europe, noix et noix de cajou aux États-Unis, noix du Brésil, amande et noix au Royaume-Uni [3]. La sévérité des allergies dépend du profil de sensibilisation allergénique du patient. Les protéines de stockage et les LTP (protéines de transfert des lipides) sont thermostables, résistantes aux enzymes digestives et le

plus souvent responsables de réaction sévère en cas d'allergie. *A contrario*, les patients allergiques aux protéines de type PR10 et aux profilines auront des symptômes plus limités, à type de syndrome oral, et pourront tolérer les fruits à coque sous forme cuite.

Les patients sont rarement allergiques à un seul fruit à coque et le risque de co-sensibilisation augmente avec l'âge [3]. On peut s'aider de la classification botanique des fruits à coque pour comprendre les co-sensibilisations et les allergies croisées (**fig. 1**) [9] : la noix et la noix de pécan font partie des Juglandaceae (allergènes homologues parmi les protéines de stockage : Jug r1 et Jug r4 dans la noix, et Car i1 et Car i4 dans la noix de pécan), la noix de cajou et la pistache appartiennent à la famille des Anacardiaceae (allergènes homologues parmi les protéines de stockage : Ana o3 et Ana o2 dans la noix de cajou, et Pis v1

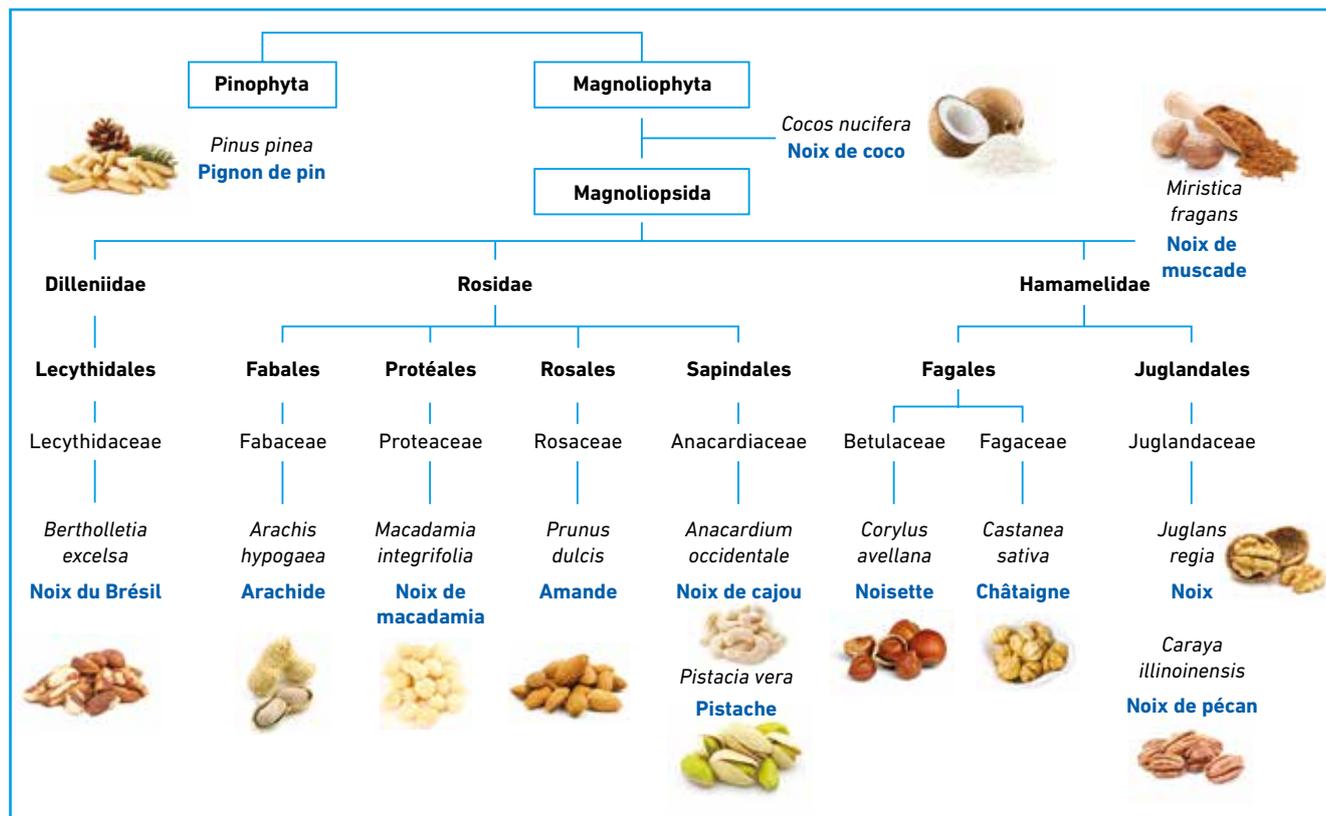


Fig. 1 : Classification botanique des fruits à coque.

		Autres allergies aux fruits à coque				
		Noix	Noix de pécan	Noix de cajou	Pistache	Noisette
Allergies aux fruits à coque	Noix	-	64 %	38 %	21 %	21 %
	Noix de pécan	100 %	-	41 %	18 %	29 %
	Noix de cajou	50 %	35 %	-	65 %	15 %
	Pistache	42 %	23 %	100 %	-	12 %
	Noisette	79 %	79 %	43 %	21 %	-

Tableau II : Taux de co-allergies parmi les fruits à coque (d'après l'étude NUTCRACKER [10]).

et Pis v2 dans la pistache; **tableau I**) [3]. En pratique, les patients allergiques à la noix sont allergiques à la noix de pécan dans 64 % des cas et les patients allergiques à la noix de pécan sont allergiques à la noix pour 100 % d'entre eux. 65 % des patients allergiques à la noix de cajou sont allergiques à la pistache et 100 % des patients allergiques à la pistache sont allergiques à la noix de cajou (**tableau II**) [10].

Allergies croisées pollens-aliments

Le syndrome pollen-aliment le plus connu concerne la sensibilisation envers les PR10. Les patients ont généralement une allergie primitive au pollen du bouleau (Bet v1), puis une

allergie aux fruits et légumes crus (pomme [rMal d1], pêche [rPru p1], kiwi [rAct d8], fraise, cerise, carotte, céleri cru, soja...) et aux fruits à coque non cuits comme la noisette (Cor a1), la noix (Jug r5) et l'amande (Pru du1) (**tableau III**) [2, 3, 5]. Les symptômes sont généralement limités à l'oropharynx, avec un prurit buccal et un œdème modéré des lèvres, d'où le nom de syndrome oral [5].

D'autres syndromes pollens-aliments sont également décrits (**tableau III**).

Sensibilisation LTP

Les patients allergiques aux protéines de type LTP sont souvent sensibilisés à l'arachide et aux fruits à coque (ara-

chide Ara h9, noisette Cor a8, noix Jug r3, amande Pru du3), mais aussi à la pêche (Pru p3), aux pollens d'arbres comme l'armoise (Art v3) et le platane (Pla a3), et parfois au cannabis (Can s3). Ces allergies sont prédominantes dans le pourtour méditerranéen [5]. Cliniquement, l'expression majoritaire est le syndrome oral, mais les LTP peuvent également être responsables de réactions systémiques plus sévères et anaphylactiques [2, 5]. Plusieurs auteurs rapportent que les patients sensibilisés à la fois envers les LTP et les PR10 ont des symptômes allergiques plus modérés [5].

Allergies croisées entre protéines animales

L'un des allergènes majeurs du poisson est la parvalbumine. L'homologie de cette protéine est d'au moins 85 % entre la carpe, le thon, la truite et le saumon. Plusieurs facteurs influencent son allergénicité comme la chaleur, la mise en conserve et la portion anatomique du poisson consommée. La majorité des patients sont allergiques à plusieurs poissons, mais certains poissons alternatifs peuvent tout de même être tolérés pour les raisons citées précédemment. De plus, la plupart des patients aller-

Syndrome pollen-aliment	Pollen de bouleau (PR10)	Fruits crus (pomme, cerise, pêche, poire, fraise, kiwi), fruits à coque (amande, noisette, noix), légumes (carotte, céleri, pomme de terre), légumineuses (soja, haricot, arachide)
	Pollen d'olivier	Pêche, poire, melon, kiwi, olive, latex
	Pollen de platane	Noisette, pêche, pomme, kiwi, arachide, maïs, pois chiche, laitue
	Pollen de cyprès	Pêche
	Pollen de ficus	Latex, figue, kiwi, papaye, avocat, ananas, banane
	Pollen d'armoise	Céleri, moutarde, tournesol, carotte, persil, carvi, fenouil, coriandre, anis, paprika, poivre, ail, oignon, poireau, chou, raisin, mangue
Syndrome LTP	Pêche, pomme, asperge, orge, chou, châtaigne, maïs, fenouil, baies de goji, raisin, haricot vert, noisette, kiwi, lentille, laitue, graines de lin, melon, moutarde, orange, cacahuète, grenade, riz, graines de tournesol, tomate, noix, blé...	
Allergie au latex	Banane, kiwi, avocat, châtaigne	
Syndrome porc-chat	+ bœuf (Sus s6, Fel d7 lipocaline)	
Allergie croisée acarien-crevette	+ escargot (rPen a1 tropomyosine)	
Allergie croisée œuf-volaille	(nGal d5)	

Tableau III : Synthèse des allergies croisées (autres que fruits à coque, d'après [2, 3]).

I Revues générales

giques aux poissons osseux ne réagissent pas lors de la consommation des poissons cartilagineux (requins, raies) [3].

L'allergène majeur des fruits de mer (crustacés [crevette, homard...], mollusques [calamars, bulots...] et bivalves [moules, huîtres]) est la tropomyosine. Les allergies multiples poissons- fruits de mer sont donc peu fréquentes (moins de 10 %) et correspondraient plutôt à des co-allergies qu'à des allergies croisées. Environ 75 % des patients ont des allergies croisées entre crustacés, mais environ 50 % d'entre eux peuvent tolérer les mollusques. Inversement quand le patient est allergique aux mollusques, il existe une allergie croisée avec les crustacés dans plus de 70 % des cas [3].

On peut également citer le syndrome porc-chat chez des patients sensibilisés au chat, qui présentent des réactions allergiques dans l'heure suivant la consommation de viande de porc. Seulement 1-3 % des individus allergiques au chat risquent de devenir allergique à la viande de porc [2]. D'autres allergies croisées sont décrites entre le latex et les fruits exotiques, les crevettes, les acariens et les escargots, les œufs et les volailles (**tableau III**) [3].

■ Démarche diagnostique

La démarche diagnostique repose toujours sur la notion d'une symptomatologie évocatrice d'allergie IgE-médiée, à savoir des symptômes allergiques comme de l'urticaire, un œdème, des étouffements, une rhinite, un bronchospasme, une douleur abdominale, des vomissements ou une anaphylaxie dans les 2 heures après la consommation d'un aliment en particulier.

Les *prick tests* et les IgE spécifiques (envers l'extrait allergénique entier ou envers les composants allergéniques principaux de l'allergène) vont conforter la présomption diagnostique. Il est préférable de réaliser des *prick tests* avec l'ali-

ment natif (ex : purée ou poudre de fruits à coque solubilisée dans l'eau) plutôt que d'utiliser les extraits commerciaux pourvoyeurs de faux négatifs, car ils ne contiennent pas d'oléosines. Pour le dosage des IgE spécifiques, la démarche consiste à doser en premier lieu les IgE dirigées contre l'allergène entier (ex : IgE arachide) puis, en cas de positivité, de doser les IgE anti-recombinants (ex : IgE rAra h1, rAra h2, rAra h8, rAra h9). En cas de doute diagnostique, le test de provocation orale (en double aveugle de préférence) permettra de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

La difficulté de la prise en charge est de pouvoir distinguer une sensibilisation d'une allergie vraie lorsque le patient n'a jamais consommé l'allergène en question. Il existe des abaques de valeurs prédictives positives pour les *prick tests* et les IgE spécifiques, mais elles sont très variables selon les allergènes, l'âge des patients et selon les publications [5, 11]. On peut proposer une réintroduction supervisée médicalement en évaluant le rapport bénéfice-risque pour le patient en consultation ou en hôpital de jour selon les antécédents du patient (asthme, dermatite atopique...), le profil de sensibi-

POINTS FORTS

- En cas d'allergie au lait de vache, on recommande une éviction des laits de brebis et de chèvre (grande homologie protéique avec la caséine et les protéines du lactosérum) mais pas systématiquement du bœuf.
- L'arachide étant une légumineuse, en cas d'allergie à celle-ci, on peut rechercher des sensibilisations associées aux autres légumineuses comme les lentilles, le soja et le lupin, et proposer des introductions supervisées si le patient ne les a jamais consommées.
- Parmi les fruits à coque, les allergies croisées les plus fréquentes concernent la noix et la noix de pécan d'une part, et la noix de cajou et la pistache d'autre part.
- Une sensibilisation (*prick test*, IgE) ne justifie pas à elle seule une éviction alimentaire.

lisation IgE, les réactions précédentes à l'allergène primaire en cause et selon les compétences en allergologie du médecin.

Une nouvelle aide au diagnostic est le test d'activation des basophiles (TAB). Il permet de stimuler *in vitro* les basophiles du patient avec l'allergène que l'on veut tester et mime ainsi la réaction allergique sans risque pour le patient, avec une bonne corrélation entre le taux de réponse *in vitro* et le seuil de réactivité du patient [12, 13]. Ce test est cependant coûteux et sa prescription est limitée aux centres hospitaliers ayant des biochimistes formés à ce test spécialisé.

■ Conclusion

Les allergies croisées entre aliments proches par leur composition allergénique existent, et il faut savoir les rechercher à l'interrogatoire et à l'aide d'examens complémentaires. L'analyse des IgE spécifiques permet depuis quelques années de mieux comprendre les réactivités croisées et de prédire la sévérité des allergies. Il n'est pas toujours nécessaire de recommander des évictions alimentaires, selon l'allerg-

gène primaire en cause, et l'objectif est de maintenir un régime alimentaire le moins restrictif possible afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARBER D, DIAZ-PERALEZ A, ESCRIBESE MM *et al.* Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy*, 2021;76:3642-3658.
2. CALAMELLI E, LIOTTI L, BEGHETTI I *et al.* Component-resolved diagnosis in food allergies. *Medicina*, 2019;55:498.
3. COX AL, EIGENMANN PA, SICHERER SH. Clinical relevance of cross-reactivity in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:82-99.
4. HILDEBRAND HV, ARIAS A, SIMONS E *et al.* Adult and pediatric food allergy to chickpea, pea, lentil, and lupine: a scoping review. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:290-301.e2.
5. MIDUN E, RADULOVIC S, BROUGH H *et al.* Recent advances in the management of nut allergy. *World Allergy Organ J*, 2021;14:100491.
6. LYONS SA, CLAUSEN M, KNULST AC *et al.* Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pr*, 2020;8:2736-2746.e9.
7. ABRAMS EM, SICHERER SH. Tree nut introduction in a peanut-allergic child: To eat, to screen, or to avoid? *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;33:e13669.
8. MURARO A, SUBLETT JW, HASELKORN T *et al.* Incidence of anaphylaxis and accidental peanut exposure: A systematic review. *Clin Transl Allergy*, 2021; 11:e12064.
9. JUCHET A, CHEVALLIER M, CHABBERT-BROUÉ A. Allergie aux fruits à coque: L'indispensable! *Rev Fr Allergol*, 2013; 53:77-83.
10. ELIZUR A, APPEL MY, NACHSHON L *et al.* NUT Co Reactivity - ACquiring Knowledge for Elimination Recommendations (NUT CRACKER) study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 2018;73:593-601.
11. FOONG RX, SANTOS AF. Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32: 223-233.
12. SANTOS AF, ALPAN O, HOFFMANN HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*, 2021;76:2420-2432.
13. FOONG R, DANTZER JA, WOOD RA. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:71-80.
14. SANTOS AF, BERGMANN M, BROUGH HA *et al.* Basophil activation test reduces oral food challenges to nuts and sesame. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:2016-2027.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.