

Allergènes et allergies croisées : implications présentes et futures

G. PAULI

RÉSUMÉ

La mise en évidence de plus en plus nombreuse d'allergies croisées a un intérêt primordial en allergologie, à la fois sur le plan clinique, biologique et thérapeutique. Dès à présent, leur connaissance enrichit la séméiologie des maladies allergiques : par exemple en confirmant le diagnostic étiologique d'une allergie respiratoire par l'existence d'une allergie croisée associée, ou encore par une meilleure identification d'un allergène alimentaire du fait d'une sensibilisation concomitante à certains pneumallergènes. La notion d'allergènes croisés est essentielle pour l'interprétation des tests cutanés et des tests biologiques : les communautés de familles pour des allergènes d'origine végétale ou animale, très proches sur le plan taxonomique, peuvent expliquer certaines polysensibilisations. Des discordances peuvent exister entre sensibilisations immunologiques aux allergènes croisés et manifestations cliniques, ce qui souligne la nécessité absolue de confronter les résultats biologiques à la clinique. En cas d'allergie alimentaire, la substitution par des produits ne contenant pas l'allergène croisé peut être intéressante. Sur le plan fondamental, les allergènes croisés sont parfois des protéines ayant des fonctions communes : cystéines protéases, protéines de transport, protéines du cytosquelette. Les allergènes croisés ont en général une forte homologie de séquences d'acides aminés. Dans le futur, la production d'allergènes recombinants correspondant aux allergènes croisés peut avoir des conséquences intéressantes pour le diagnostic de certaines sensibilisations ; elle devrait permettre un dosage quantitatif des IgE spécifiques dirigées contre les allergènes croisés. Elle pourrait également modifier les techniques de désensibilisation en n'ayant qu'à un nombre limité d'allergènes croisés recombinants.

MOTS-CLÉS : Allergènes – Allergie croisée.

Tout allergène contient un mélange de protéines allergisantes différentes, dont les poids moléculaires s'étendent de 3 à 80 kDa. Des protéines identiques peuvent être présentes dans des substances végétales ou animales taxonomiquement proches, et expliquent l'existence d'allergies croisées vis-à-

Communication présentée à la 25^e Journée Parisienne d'Immunologie Allergologie Infantile, novembre 1997.

Tirés à part : Dr G. Pauli, Service de Pneumologie, Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, 67091 STRASBOURG.

SUMMARY

Allergens and cross-allergies: present and future implications. – The demonstration of increasing numbers of cross-allergies has an essential value in allergology, both clinically, and in terms of laboratory parameters and treatment. Knowledge of such reactions now enriches the range of signs of allergic diseases: for example, by confirming the aetiological diagnosis of a respiratory allergy by the presence of an associated cross-allergy, or by improved identification of a food allergen due to concomitant sensitization to certain respiratory allergens. The concept of cross-allergens is essential for interpretation of skin tests and laboratory tests: family resemblances for plant or animal allergens, with very similar taxonomy, can explain certain polysensitizations. Discrepancies can exist between immunological sensitizations to cross-allergens and clinical features, emphasizing the absolute necessity to interpret laboratory results in the light of clinical findings. Substitution by products not containing the cross-allergen can be useful in the case of food allergy. More fundamentally, cross-allergens are sometimes proteins sharing common functions: cysteine proteases, transport proteins, cytoskeleton proteins. Cross-allergens generally have a marked homology of amino acid sequences. In the future, the production of recombinant allergens corresponding to cross-allergens could have useful consequences for the diagnosis of certain sensitizations; it should allow quantitative assay of specific IgE directed against cross-allergens. It could also modify desensitization techniques by allowing the use of only a limited number of recombinant cross-allergens.

KEY-WORDS : Allergens – Cross-reactivity.

vis de certains allergènes d'origine végétale ou animale. Mais à côté de ces allergies croisées aisément explicables par la parenté taxonomique, il existe des réactions croisées plus surprenantes où les protéines sensibilisantes ont une grande homologie de structure, mais sont issues de

PAULI G. – Allergènes et allergies croisées : implications présentes et futures. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, 38 (1), 13-19.

sources d'allergènes a priori très différentes. À partir des années 80, les structures d'un certain nombre d'allergènes croissants ont été identifiées ; les résultats de ces travaux font envisager de nouvelles classifications des allergènes, et devraient dans le futur avoir une implication dans l'amélioration du diagnostic et du traitement de certains syndromes allergiques.

INTÉRÊT ACTUEL DE LA CONNAISSANCE DES ALLERGÈNES CROISSANTS

Confirmation du diagnostic étiologique d'une allergie respiratoire par l'existence d'une allergie croisée associée

L'interrogatoire peut permettre à lui seul de poser un diagnostic allergologique précis par la mise en évidence d'une sémiologie typique telle qu'un syndrome oral (prurit bucco-pharyngé et œdème labial) qui, associé à une symptomatologie de pollinose précoce, constitue un signe quasi pathognomonique d'une allergie alimentaire aux fruits associée à une pollinose aux bétulacées [1].

La fréquence de l'association clinique d'une allergie respiratoire à une allergie alimentaire est variable selon les allergènes considérés. Elle peut être fréquente lorsqu'il s'agit d'un allergène majeur sensibilisant une grande partie d'une population donnée (par exemple Bet v 1, allergène majeur du bouleau, qui sensibilise 95 p. cent des patients ayant une pollinose aux bétulacées). Dans ce cas, les pourcentages d'allergie concomitante aux pollens de bouleau et aux rosacées rapportés par différents auteurs, sont de l'ordre de 50 p. cent [2, 3]. Par contre, lorsque l'allergène croissant est un allergène mineur, le pourcentage de chance de retrouver une réaction clinique croisée sera faible. C'est le cas de l'association allergie respiratoire aux acariens et allergie alimentaire aux escargots, où les allergènes croissants (la tropomyosine dans de rares cas) sont des allergènes mineurs des acariens [4, 5]. L'allergène majeur Der p 1 est une cystéine protéase qui a de fortes homologues de structure avec des cystéines protéases d'origine végétale (papaïne, broméline) ; cependant, aucune réaction clinique n'a été rapportée jusque-là, alors que des réactions croisées ont pu être démontrées *in vitro* [6].

Ainsi, lorsqu'il existe un seul allergène croissant, l'efficacité d'un interrogatoire portant sur les signes cliniques d'une allergie alimentaire associée à l'allergie respiratoire, sera fonction du caractère majeur ou mineur de l'allergène croissant. Lorsqu'il existe plusieurs allergènes croissants potentiels, la fréquence de l'association augmente. Ceci est illustré par l'asthme au latex sou-

vent associé à une allergie alimentaire à la banane, à la châtaigne, à l'avocat, à la papaye, où les allergènes croissants pourraient être pour partie des enzymes végétales (papaïne, hevamine) et la profiline [7].

Meilleure connaissance des manifestations allergiques pouvant être induites par un allergène alimentaire : manifestations respiratoires et anaphylactiques

Les associations de pollinose et d'allergies alimentaires ont attiré l'attention sur la possibilité d'induction d'un asthme ou d'une rhinite par un allergène alimentaire. Bien que le tableau clinique des allergies alimentaires comporte le plus fréquemment des signes cutanéomuqueux, dans environ 20 p. cent des cas, les allergènes alimentaires sont capables de provoquer une rhinite et/ou de l'asthme. D'après Thiel [8], plus de 90 p. cent des patients ayant une allergie à des aliments d'origine végétale sont sensibilisés aux pollens. Dans certains cas, cette sensibilisation peut ne pas avoir de traduction clinique. Devant un choc anaphylactique susceptible d'être secondaire à une allergie alimentaire, la mise en évidence de cosensibilisations à certaines pneumallergènes lors du bilan allergologique, peut fournir une piste pour détecter l'allergène alimentaire responsable. À titre d'exemple, une cosensibilisation au pollen d'armoise orientera vers une allergie alimentaire aux ombellifères (céleri, fenouil, carotte...), une sensibilisation aux pollens de bétulacées fera plutôt suspecter une allergie alimentaire aux fruits de la famille des rosacées (pomme, pêche, poire...). Plus exceptionnellement, la sensibilisation à des pollens permettra de conforter l'étiologie de manifestations anaphylactiques liées à l'absorption de miel [9], d'aliments diététiques [10], de tisanes [11]. Une sensibilisation aux allergènes des mammifères peut orienter vers une allergie alimentaire à la viande ; l'albumine est un allergène croissant candidat pouvant expliquer le syndrome porc-chat [12], ou certaines observations rares de chocs anaphylactiques induits par le sérum-albumine bovine lors de protocoles de fertilisation *in vitro* [13]. Une sensibilisation respiratoire aux antigènes aviaires chez un adulte peut conforter une allergie alimentaire à l'œuf, d'apparition tardive, réalisant le classique syndrome œuf-oiseau où les alpha-livetines sont vraisemblablement les allergènes croissants [14]. La connaissance de la profession est également fondamentale dans certaines manifestations anaphylactiques inexplicables, un pneumallergène inhalé au travail pouvant également être ingéré : à titre d'exemple, citons dans les professions paramédicales l'ingestion de laxatifs (psyllium), d'enzymes pancréa-

tiques (trypsine) chez des sujets exposés à ces substances sur les lieux du travail [15] ; d'autres exemples ont été rapportés dans des professions agricoles (exposition à l'ail [16], à la chicorée [17], et réaction généralisée lors de l'absorption de ces végétaux sous forme d'aliments). Dans ces derniers cas, il existe une identité complète entre l'allergène inhalé et l'allergène ingéré.

Indication et interprétation des tests cutanés et des tests biologiques

La connaissance des réactions croisées permet de mieux choisir les investigations complémentaires et permet également de mieux interpréter les résultats des tests cutanés et des dosages d'IgE spécifiques. Cependant, il faut au préalable mettre en exergue certaines caractéristiques spécifiques des allergènes croissants, ainsi que les discordances qui peuvent exister entre réaction clinique et sensibilisation immunologique à un allergène croissant.

Spécificité de certains allergènes croissants

Les allergènes croissants peuvent être des allergènes labiles, et le stockage prolongé, la cuisson, peuvent en atténuer et en supprimer l'allergénicité. La qualité de certains allergènes va dépendre de la source de production et de la méthode d'extraction utilisée. C'est le cas en particulier de la pomme, où différents types de préparation d'extraits ont été récemment comparés [3] : préparation d'un jus rapidement congelé à -20°C , préparation des extraits à partir de pommes préalablement lyophilisées à -70°C , préparation d'extraits par précipitation avec de l'acétone à -60°C . De Groot et coll. [3] montrent une excellente performance dans le dépistage des allergies aux pommes par des pricks tests avec des extraits de jus de pommes utilisés immédiatement après leur décongélation. De plus, ces auteurs obtiennent une meilleure efficacité des extraits préparés à partir de pommes Granny Smith par rapport aux pommes Golden Delicious. Ces résultats complètent les travaux originaux de Vieth et coll. [18] montrant la variabilité du contenu de l'allergène majeur de 18 kDa de la pomme selon les espèces de pommes et leur degré de maturité.

Discordance entre les sensibilisations immunologiques et les manifestations cliniques d'allergie croisée

Les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques permettent de détecter une sensibilisation immunologique à deux allergènes croissants introduits dans l'organisme par des voies différentes. Mais

l'expression clinique de cette sensibilisation peut être absente. Différentes hypothèses ont été récemment proposées par D. Vuitton [19] pour tenter d'expliquer ces circonstances : dénaturation et/ou neutralisation de l'allergène alimentaire (par action du suc gastrique, des IgA sécrétoires), différence dans le pontage de l'allergène aux IgE présentes à la surface des basophiles et des mastocytes *in vivo* (rôle de l'avidité et de l'affinité des anticorps, de la présence ou de l'absence d'épitopes bivalents), importance de la quantité minimale d'allergène nécessaire à l'induction d'une réaction clinique, rôle de facteurs adjuvants (effort, influences hormonales, stress...).

L'intégration des données ci-dessus exposées permet de comprendre la nécessité absolue de confronter les résultats biologiques à la clinique, de s'assurer que la qualité des extraits utilisés pour les tests cutanés et les tests *in vitro* est satisfaisante. De nombreux travaux ont montré la supériorité des tests cutanés effectués avec des aliments frais par rapport à l'utilisation d'extraits commerciaux [1].

Choix des tests à visée diagnostique pour les allergènes d'origine végétale ou animale très proches sur le plan taxonomique : communauté de famille

Les allergènes de pollens de graminées sont un exemple très démonstratif où l'on sait que les allergènes majeurs trouvés dans une espèce sont présents dans les autres [20] ; ceci est particulièrement vrai pour les festuceae (ivraie, phléole, dactyle) et les hordeae (blé, orge, seigle...). Ces réactions croisées majeures font qu'il est logique d'utiliser en routine pour les tests cutanés, un mélange de 3 ou 5 graminées, et que la recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis d'une espèce de graminées est habituellement suffisante. Pour les arbres, les allergènes majeurs des bétulacées (charme, noisetier, bouleau, aulne) ont de grandes homologues structurales, et en France, dans les régions situées au Nord de la Loire, un test cutané effectué avec un extrait de bouleau permet de détecter cette sensibilisation.

Dans la famille des oléacées, un allergène majeur Ole e 1 du pollen d'olivier, a une forte homologie de structure avec les allergènes majeurs des autres oléacées (frêne, lilas, troène...) [21]. Ainsi, lors du développement des multitest permettant le dosage d'IgE spécifiques (Matrix, DHS-Cla), il est apparu que les résultats de ces tests mettaient en évidence chez des patients habitant dans l'Est de la France, une sensibilisation inattendue au pollen d'olivier ; en fait, ces malades étaient sensibilisés au pollen de frêne régulièrement retrouvé dans les comptes polliniques aux mois de mars-avril dans cette région.

Des tests cutanés concomitamment positifs aux acariens *Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae* n'indiquent pas obligatoirement que les patients ont été sensibilisés par les deux espèces d'acariens présents tous deux dans leur environnement. Ils peuvent être la conséquence d'une très forte homologie entre les allergènes majeurs de ces deux espèces d'acariens : 78 p. cent d'homologie entre les allergènes majeurs du groupe 1 (Der p 1 et Der f 1), et 88 p. cent d'homologie entre les allergènes majeurs du groupe 2 (Der p 2 et Der f 2) [20]. Les similitudes antigéniques expliquent également les cosensibilisations fréquemment retrouvées avec *Euroglyphus maynei*, acarien plus fréquemment rencontré en semi-altitude. Pour les acariens de stockage, les allergènes croissants sont plutôt des allergènes mineurs : ainsi, pour *Blomia tropicalis*, qui dans les pays tropicaux devient un acarien domestique, les tests cutanés concomitamment positifs vis-à-vis de *Blomia tropicalis* et de *Dermatophagoides pteronyssinus* sont observés en raison d'une forte homologie entre un allergène de *Blomia* (Blo t 5) et un allergène *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 5) qui sensibilise plus de 50 p. cent des patients allergiques aux acariens [22].

Interprétation des résultats des tests positifs en l'absence de corrélation clinique

• *Tests positifs à plusieurs pneumallergènes sans corrélation clinique.*

Les manifestations saisonnières des pollinoses constituent un exemple typique où la corrélation entre maladie et tests cutanés positifs et/ou IgE spécifiques positives est attendue. Certains patients ayant des tests cutanés positifs aux pollens de bétulacées et de graminées présentent des pollinoses purement estivales (à partir du mois de mai) sans symptômes en mars-avril, période de pollinisation des bétulacées. Ils sont cependant sensibilisés à la fois aux graminées et aux bétulacées. Nous avons pu démontrer en testant ces patients avec des protéines recombinantes des allergènes du bouleau (Bet v 1 et la profiline), qu'ils étaient en fait sensibilisés à l'extrait de bouleau par le biais de la profiline (Bet v 2) (fortes homologies entre les différentes profilines des pollens) et ne répondaient pas à un test cutané effectué avec l'allergène majeur Bet v 1 [23].

Il est également fréquent de mettre en évidence une cosensibilisation aux allergènes des animaux domestiques (chat, chien), et plus rarement à l'ensemble des allergènes des mammifères. Les patients peuvent n'avoir une sensibilisation clinique que vis-à-vis d'un seul animal. L'albumine sérique, allergène qui sensibilise 40 p. cent des patients allergiques au chien, peut constituer l'un des allergènes croissants expliquant ces cosensibilisations [20].

• *Tests positifs à plusieurs trophallergènes sans corrélation clinique*

Il est fréquent de mettre en évidence des tests cutanés positifs vis-à-vis des fruits ou des légumes d'une même famille, sans qu'il y ait une corrélation clinique, certaines espèces de la famille pouvant être bien tolérées. L'exemple des rosacées est là encore démonstratif, avec présence en premier lieu de manifestations allergiques vis-à-vis de la pomme, mais qui peuvent s'étendre progressivement vers d'autres membres de cette famille (poire, abricot, amande, cerise, pêche, prune). Dans la famille des ombellifères, les tests cutanés peuvent être positifs à différents légumes, mais l'allergie alimentaire clinique peut être limitée à une seule étiologie (céleri le plus souvent, par contre les allergies à la carotte, au fenouil, à l'anis, au persil, à la coriandre sont plus rares). Il en est de même dans la famille des légumineuses (pois, arachide, haricot, soja, lentille), et dans celle des solanacées (tomate, pomme de terre, poivron, aubergine, piment).

• *Tests concomitamment positifs à un pneumallergène et à un trophallergène reconnus comme possédant des allergènes communs ou des allergènes avec une forte homologie structurale, sans traduction clinique pour l'un des deux (le plus souvent pour le trophallergène).*

Plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

– une sensibilisation immunologique concomitante est démontrée, mais aucune observation clinique d'allergie croisée n'a été rapportée : c'est le cas du pollen de graminées et des protéines du blé [24] ;

– une sensibilisation immunologique concomitante est démontrée pour une association classique (par exemple pomme-bouleau, armoise-céleri, latex-banane) : la cosensibilisation peut rester purement sérologique pour un malade donné, ou elle peut précéder l'apparition ultérieure de manifestations cliniques. À l'heure actuelle, en l'absence d'études prospectives, les facteurs prédictifs d'une allergie clinique apparaissant secondairement, n'ont pas été définis.

Intérêt de l'identification de produits équivalents ne contenant pas d'allergènes croissants en cas d'allergie alimentaire

Il est important pour le malade d'avoir la possibilité de recourir à des aliments de substitution ne contenant pas les allergènes auxquels il est sensibilisé. Ainsi, certains patients sont allergiques aux protéines du lait de brebis, mais pas aux protéines du lait de vache. Ils peuvent donc manger sans inconvénient des produits à base de lait de vache [25]. Le tableau inverse a également été

décrit (observation personnelle), nécessitant cette fois-ci l'éviction du lait de vache. De même, l'allergène responsable des allergies croisées pomme-bouleau, Bet v 1, est présent en très faible quantité dans certaines espèces de pommes seulement : Gloster, Jamba, Ellisons orange, Hammerstein), ce qui en rend la consommation éventuellement possible chez des sujets allergiques [18].

Intérêt de la connaissance des allergènes croissants lors de la mise en route d'une désensibilisation spécifique

Une étude récente [26] portant sur 17 patients désensibilisés aux acariens de la poussière domestique, a montré l'augmentation des taux d'IgE spécifiques dirigés contre un extrait d'escargot chez 13 d'entre eux, et des anticorps anti-crustacés chez 3 autres, ces derniers correspondant dans 2 cas sur 3 à des anticorps antitropomyosine ; 2 patients présentaient en outre un syndrome oral qui s'est accentué progressivement lors de l'ingestion de crevettes. L'induction d'IgE spécifiques ayant de nouvelles spécificités, lors de l'injection d'allergènes au cours des désensibilisations, a déjà été observée antérieurement lors de désensibilisations effectuées avec *Vespula germanica* chez des patients sensibilisés aux polistes [27]. L'amélioration dans le futur des extraits utilisés pour la désensibilisation (dont la composition en allergènes majeurs et mineurs serait mieux connue), la possibilité de suivre les paramètres biologiques en utilisant pour les tests *in vitro* des allergènes recombinants des allergènes majeurs et mineurs, devraient permettre une meilleure compréhension des effets entraînés par la désensibilisation spécifique.

INTÉRÊT FUTUR RÉSULTANT DE LA CONNAISSANCE DES ALLERGÈNES CROISSANTS

Nouvelle classification des allergènes

Allergènes croissants ayant une même fonction

Les allergènes croissants peuvent avoir des fonctions voisines correspondant à des structures voisines. Ces fonctions communes permettent de rapprocher des allergènes apparemment très différents. Parmi les fonctions biologiques reconnues aux allergènes, les activités enzymatiques sont prédominantes, les fonctions de protéines de transport et de protéines régulatrices sont égale-

ment importantes [28]. Ainsi, parmi les cystéines protéases on retrouve des allergènes des acariens (Der p 1) et des allergènes végétaux (actinidine du kiwi, papaine de la papaye et broméline de l'ananas). Parmi les glutathions S. transférases, on retrouve des allergènes des blattes (Bla g 5) et des allergènes des acariens (Der p 8). La fonction protéine de transport rapproche également des allergènes importants appartenant à des espèces différentes : l'hémoglobine, assurant le transport de l'oxygène, est un allergène croissant (Chi t 1) dans la famille des chironomidae (insectes diptères : mouches), les albumines sériques provenant de différentes espèces animales sont aussi des allergènes croissants ; il en est de même des cytochromes C assurant le transport d'électrons, allergènes croissants de la famille des graminées. Parmi les protéines régulatrices, les profilines sont des protéines du cytosquelette capables de se lier à l'actine. Elles sont présentes dans la plupart des allergènes d'origine végétale (pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées, fruits, légumes) ; cette large répartition leur a valu la dénomination de panallergènes. Les tropomyosines, autres protéines du cytosquelette, rapprochent les allergènes des acariens de ceux des crustacées et des gastéropodes [29].

Allergènes croissants déterminés par leur forte homologie structurale [30]

Le clonage des allergènes permet le séquençage de l'ADN complémentaire et la détermination de la séquence des acides aminés (structure primaire) de nombreuses protéines allergéniques. La comparaison avec des banques de données permet d'identifier des protéines ayant un degré d'homologie plus ou moins élevé, c'est-à-dire une plus ou moins grande concordance entre les acides aminés. À titre d'exemple, Bet v 1 (allergène majeur du bouleau) a plus de 80 p. cent d'homologie avec Aln g 1 (allergène majeur de l'aulne), 73 p. cent avec Car b 1 (allergène majeur du charme), 72,8 p. cent avec Cor a 1 (allergène majeur du noisetier), 56 p. cent avec Mal d 1 (allergène majeur de la pomme), 48,1 p. cent avec Api g 1 (allergène majeur du céleri). La profiline de bouleau a 79,4 p. cent d'homologie avec la profiline des graminées, et 74,8 p. cent d'homologie avec la profiline de haricot [30]. Certaines protéines peuvent cependant avoir de fortes homologies de séquences d'acides aminés et ne pas être des allergènes croissants. La démonstration d'une réaction croisée *in fine* doit être confirmée par des expériences d'inhibition croisée ; la preuve de l'allergie croisée ne pourra elle, être obtenue que par l'apparition de symptômes cliniques ou d'une réponse positive aux tests de provocation en réponse aux allergènes croissants

Production d'allergènes recombinants correspondant aux allergènes croissants

Le clonage de l'ADN de certains des allergènes croissants permet d'envisager leur introduction dans des vecteurs d'expression et la production des allergènes recombinants correspondants [31].

* L'utilisation de certains allergènes recombinants dans le cadre du *diagnostic* peut être particulièrement intéressante dans le cas d'allergènes croissants labiles ; c'est le cas de l'allergène de la pomme où l'utilisation de l'allergène recombinant Bet v 1 permet de diagnostiquer une allergie alimentaire associée (rosacées, ombellifères, noisettes) en raison de la forte homologie en séquences d'acides aminés existant entre les deux allergènes majeurs de Bet v 1, Mal d 1 et Api g 1.

* L'utilisation d'allergènes croissants recombinants peut améliorer la standardisation des *extraits allergéniques* par l'obtention d'extraits à activité stable, ayant la même composition en allergènes majeurs et reproductibles de lot à lot.

* Quelques allergènes croissants recombinants bien choisis peuvent suffire pour détecter une allergie aux graminées. Dans une étude récente [32], l'allergie aux pollens de graminées a été détectée avec un mélange de 4 allergènes recombinants de la phléole chez 94,5 p. cent des patients sensibilisés aux graminées et originaires de pays différents (Europe, Japon, Canada). L'extension de telles méthodes de diagnostic nécessite au préalable d'établir l'identité de l'allergène croissant recombinant avec l'allergène naturel par des techniques *in vitro* et *in vivo* [33].

* *Le dosage quantitatif des IgE spécifiques dirigées contre les allergènes croissants* recombinants est envisageable. La réponse immunologique vis-à-vis d'un allergène complexe est polyclonale. L'utilisation d'allergènes croissants recombinants permettra d'évaluer le pourcentage d'IgE spécifiques dirigées contre l'allergène croissant. Il est probable que la réponse clinique aura d'autant plus de chance de se manifester que le taux d'IgE spécifiques vis-à-vis de l'allergène croissant sera élevé.

L'établissement du spectrotype à l'aide d'allergènes recombinants, présente également un intérêt pour l'indication de désensibilisations plus ciblées prenant en compte les quantités d'IgE spécifiques vis-à-vis des différentes molécules allergéniques.

Nouvelles formes de désensibilisation

Grâce au progrès de la recherche fondamentale on devrait s'orienter dans un proche futur vers des essais cliniques utilisant de nouvelles approches : celles-ci pourront être basées sur l'utilisation de peptides synthétiques correspondant à des épitopes T immunodominants, ou à des stratégies basées sur l'utilisation d'allergènes recombinants visant à bloquer les réactions antigènes-anticorps.

CONCLUSION

Les descriptions de plus en plus nombreuses d'allergies croisées ont un intérêt primordial dans la pratique de l'allergologie. Les conséquences sont importantes, à la fois sur le plan clinique, biologique et thérapeutique. Leur connaissance enrichit la sémiologie des maladies allergiques et permet souvent un diagnostic plus efficace. Le nombre important d'allergènes croissants va à l'encontre de la spécificité des dosages biologiques utilisant des extraits allergéniques classiques. Ces examens devront être interprétés en tenant compte des allergènes croissants et des classes d'IgE spécifiques. Des progrès importants seront réalisés lorsque des allergènes croissants recombinants seront disponibles. À l'heure actuelle, seuls des dosages sériques d'anticorps anti-Bet v 1 et anti-Bet v 2 peuvent être réalisés. Dans le futur, il est possible d'imaginer que les traitements de désensibilisation n'auront recours, pour un individu donné, qu'à un nombre limité d'allergènes croissants recombinants.

RÉFÉRENCES

1. Pauli G., Bessot J.C., de Blay F., Dietemann A. – Associations d'allergies alimentaires et d'allergies polliniques. *Rev. Fr. Allergol.*, 1993, 33, 43-48.
2. Bessot J.C., Dietemann-Molard A., Braun P.A., Pauli G. – Les associations de pollinose aux bétulacées et d'allergie alimentaire aux pommes et autres végétaux. *Rev. Fr. Allergol.*, 1984, 24, 29-33.
3. De Groot H., de Jong N.W., Vuijk M.H., Gerth van Wijk R. – Birch pollinosis and atopy caused by apple, peach, and hazelnut; comparison of three extraction procedures with two apple strains. *Allergy*, 1996, 51, 712-718.
4. Van Ree R., Antonicelli L., Akkerdaas J.H., Pajno G.B., Barberio G., Corbetta L., Ferro G., Zambito M., Garritani M.S., Aalberse R.C., Bonifazi F. – Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 51, 387-393.
5. Vuitton D.A., Lagier A., Guilloux L. *et al.* – Cross-reactivity between *Dermatophagoides pteronyssinus* (D.pter) and *Helix* sp. snails: *in vivo* and *in vitro* analysis. *ACI News* 1994, Suppl. 2, 447.

6. Musu T., Rabillon J., David B., Dandeu J.P., Guinnepain M.T., Looze Y. – IgE antibodies cross-reaction between Der p 1, the major allergen of *Dermatophagoides pteronyssinus* and Ananain, a cysteine proteinase from *Ananas comosus*, the pineapple plant. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 335-342.
7. Tomazic V.J., Withrow T.J., Hamilton R.G. – Characterization of the allergen(s) in latex protein extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 635-642.
8. Thiel C. – Nahrungsmittelallergien bei Pollenallergikern (sogenannte pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien). *Allergologie*, 1988, 10, S. 397-410.
9. Bousquet J., Dhivert H., Clauzel A., Hewitt B., Michel F. – Occupational allergy to sunflower pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 70-74.
10. Hutt N., de Blay F., Hoyet C., Leuschner R., Pauli G. – Allergie alimentaire par ingestion de pelotes de pollens. *Rev. Fr. Allergol.*, 1989, 29, 147-148.
11. Subiza J., Subiza J., Hinojosa M., Garcia R., Jerez M., Valdivieso R., Subiza E. – Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross-reactivity with other composite pollens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 353-358.
12. Drouet M., Lauret M.G., Sabbah A. – Le syndrome porc-chat : influence de la sensibilisation au chat sur celle de la viande de porc. À propos d'une observation. *Allergy Immunol.*, 1994, 26, 261-262.
13. De Blay F., Tomb C., Vouillot C., Thierry R., Grosshans E., Pauli G. – Urticaria and angioedema during insemination with fluid containing bovine serum albumine. *Contact Dermatitis*, 1993, 28, 199.
14. De Blay F., Hoyet C., Candolfi E., Thierry R., Pauli G. – Identification of alpha livetin as a cross reacting allergen in a bird-egg syndrome. *Allergy Proc.*, 1994, 15, 77-78.
15. Pauli G., de Blay F., Bessot J.C., Dietemann A. – The association between respiratory allergies and food hypersensitivities. *ACI News*, 1992, 4, 43-47.
16. Lybarger J., Gallagher J., Pulver D., Litwin A., Brooks A., Bernstein I. – Occupational asthma induced by inhalation and ingestion of garlic. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 448-454.
17. Cadot P., Kochuyt A.M., Deman R., Stevens E.A.M. – Inhalative occupational and ingestive immediate-type allergy caused by chicory (*Cichorium intybus*). *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 940-944.
18. Vieths S., Jankiewicz A., Schöning B., Aulepp H. – Apple allergy: the IgE-binding potency of apple strains is related to the occurrence of the 18-kDa allergen. *Allergy*, 1994, 49, 262-271.
19. Vuitton D. – Allergic cross-reactions: general and practical aspects. *Clin. Reviews in allergy* (in press).
20. Liebers V., Sander I., Van Kampen V., Raulf-Heimsoth M., Rozynek P., Baur X. – Overview on denominated allergens. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 494-516.
21. Deviller P., Pauli G. – Cross reactions involving plant allergens. *Clin. Reviews in Allergy* (in press).
22. Lee B.W., Chew F.T., Zhang L., Arruda L.K., Chapman M.D. – Sensitization to recombinant Blo t 5 and Der p 5 allergens in atopic subjects and the evaluation of their cross reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 99, 347-352.
23. Pauli G., Oster J.P., Deviller P., Heiss S., Bessot J.C., Susani M., Ferreira F., Kraft D., Valenta R. – Skin testing with recombinant allergens r Bet v 1 and birch profilin, r Bet v 2 : diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 100-109.
24. Jones S.M., Cooke S.K., Sampson H.A. – Immunologic cross-reactivity among cereal grain and grasses in children with food hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 341-351.
25. Wüthrich B., Johansson S.G.O. – Allergy to cheese produced from sheep's and goat's milk but not to cheese produced from cow's milk. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 96, 270-273.
26. Van Ree R., Antonicelli L., Akkerdaas J.H., Garritani M.S., Aalberse R.C., Bonifazi F. – Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy*, 1996, 51, 108-113.
27. Juarez C., Blanca M., Miranda A. et al. – Specific IgE antibodies to vespids in the course of immunotherapy with *Vespula germanica* administered to patients sensitized to *Polistes dominulus*. *Allergy*, 1992, 47, 299-302.
28. Stewart G.A., Thompson P.J. – The biochemistry of common aeroallergens. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 1020-1044.
29. Leung P.S.C., Chow W.K., Duffey S., Hoi Shan Kwan, Gerschwin E., Ka Hou Chu. – IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: Evidence for tropomyosin as the common allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 954-961.
30. Valenta R., Steinberger P., Duchêne M., Kraft D. – Immunological and structural similarities among allergens: prerequisite for a specific and component-based therapy of allergy. *Immunol. Cell Biol.*, 1996, 74, 187-194.
31. Scheiner O., Kraft D. – Basic and practical aspects of recombinant allergens. *Allergy*, 1995, 50, 385-391.
32. Laffer S., Spitzauer S., Susani M., Pairleithner H., Schweiger C., Gronlund H., Menz G., Pauli G., Ishii T., Noltse H., Ebner C., Schon A., Kraft D., Eichler H., Valenta R. – Evaluation of purified recombinant timothy grass (phleum pratense) pollen allergens for *in vitro* diagnosis of grass pollen allergy; a population study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 652-658.
33. Pauli G. – Les allergènes recombinants : le point de vue du clinicien. *Rev. Fr. Allergol.*, 1996, 36, 455-458.

