



HAL
open science

Allergies aux fruits

S. Lefevre, M. Gregori, C. Astier, Pierre Rougé, G. Kanny

► **To cite this version:**

S. Lefevre, M. Gregori, C. Astier, Pierre Rougé, G. Kanny. Allergies aux fruits. Revue française d'allergologie, 2020, 60, pp.585 - 594. 10.1016/j.reval.2020.08.002 . hal-03493803

HAL Id: hal-03493803

<https://hal.science/hal-03493803>

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Allergies aux fruits

S.LEFEVRE¹, M. GREGORI², C. ASTIER³, P. ROUGÉ⁴, G. KANNY⁵

¹ *Institut Régional des Pathologies Allergologiques, Environnementales et Immunologie Clinique
CHR Metz-Thionville - site de Mercy, 1 allée du Château, 57085 Metz, France*

² *Atmo Grand Est, 5, rue de Madrid, 67300 Schiltigheim*

³ *École Nationale Supérieure d'Agronomie et des Industries Alimentaires de Nancy (ENSAIA) 2 avenue
de la Forêt de Haye, BP 20163, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy - France*

⁴ *UMR 152 Pharma-Dev, Institut de Recherche et Développement (IRD), Faculté des Sciences
Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier, 35 Chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse, France*

⁵ *Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie, CHRU de Nancy - Laboratoire d'Hydrologie
et Climatologie Médicales, Faculté de Médecine, 9 rue de la Forêt de Haye, 54505 Vandœuvre-lès-
Nancy, France.*

Auteur correspondant : S. Lefevre

Allergies aux fruits

Fruit allergies

Résumé

Les allergies aux fruits sont fréquentes, représentant pour les fruits de Rosacées 14 % des allergies rapportées et 5% pour les fruits croisant avec le latex. Elles peuvent être liées à une sensibilisation primaire aux pollens ou isolées.

Le concept d'allergie aux fruits est complexe pour le praticien en raison des difficultés de définition du fruit variable selon les classifications, l'évaluation du risque d'allergie croisée et les particularités des expressions cliniques de l'allergie alimentaire en fonction des allergènes impliqués.

Cette mise au point précise les définitions botanique, culinaire et allergologique du fruit, les principales familles d'allergènes responsables d'allergies alimentaires, les particularités cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de l'allergie aux fruits.

La sensibilisation peut survenir par sensibilisation respiratoire (réactivité croisée pollens-fruits) ou par sensibilisation primaire aux fruits par voie digestive ou par contact.

Les épitopes végétaux peuvent être continus ou discontinus. Le comportement thermique des allergènes, leur résistance à la digestion, leur stabilité en milieu acide permettent de caractériser leur risque. L'allergénicité varie souvent avec le cultivar, le mode de conservation, les technologies agro-alimentaires utilisées (cuisson, appertisation, fermentation, texturisation, hydrolyse, filtration, ...).

Le diagnostic s'établit sur la base d'un algorithme basé sur l'anamnèse, les prick-tests aux aliments natifs, la recherche d'IgE spécifiques, le test de réintroduction. Il convient de souligner l'importance d'utiliser les aliments natifs pour la réalisation des tests cutanés en raison de la sensibilité particulière des allergènes végétaux à la dénaturation.

Le traitement se base sur l'éviction des fruits incriminés. Des essais d'immunothérapie aux allergènes de fruits sont à l'étude. Les protocoles de tolérance utilisant des fruits à différents temps de cuisson sont prometteurs pour les allergènes thermolabiles.

Mots-clés

fruits – allergie alimentaire – syndrome oral – réactivité croisée pollen aliment – allergènes végétaux

Summary

Fruit allergies are frequent, representing for Rosaceae fruits 14% of reported allergies and 5% for fruits crossing with latex. They can be linked to a primary sensitization to pollens or isolated.

The concept of fruit allergy is complex for the practitioner because of the difficulties in defining the fruit, variable according to classifications, the evaluation of the risk of cross-allergy and the particularities of the clinical expressions of a food allergy according to the allergens involved.

This review specifies the botanical, culinary and allergological definitions of fruit, the main families of allergens responsible for food allergies, and the clinical, diagnostic and therapeutic particularities of fruit allergy.

Sensitization can occur by respiratory sensitization (pollen-fruit cross-reactivity) or by primary sensitization to fruit by the digestive tract or by contact.

Plant epitopes may be continuous or discontinuous. The thermal behaviour of allergens, their resistance to digestion and their stability in an acidic environment make it possible to characterise their risk. Allergenicity often varies with the cultivar, the method of preservation, the food processing technologies used (cooking, canning, fermentation, texturisation, hydrolysis, filtration, etc.).

The diagnosis is established on the basis of an algorithm based on anamnesis, prick-tests with native foods, the search for the specific IgE, the reintroduction test. The importance of using native foods for skin testing should be stressed because of the particular sensitivity of plant allergens to denaturation.

The treatment is based on the removal of the offending fruit. Immunotherapy trials with fruit allergens are under study. Tolerance protocols using fruits at different cooking times are promising for thermolabile allergens.

Keywords: fruits – food allergy – oral syndrome – pollen food cross reactivity - vegetal allergens

1. Introduction

La prévalence de l'allergie alimentaire dans la population générale française est estimée à 3,52 %. Les allergies aux fruits sont fréquentes représentant pour les fruits de Rosacées 14 % des allergies rapportées et pour les fruits croisant avec le latex 5% dans l'enquête SOFRES réalisée en 2001 (1). La revue systématique de la littérature réalisée par Zuidmeer et coll. estime la prévalence de l'allergie aux fruits de 0,1% à 4,3% (2). En 1978, Eriksson et coll. attirent l'attention sur l'association entre l'allergie alimentaire à certains fruits (noix, Rosacées, carotte) et au pollen de bouleau (3). En 1987, Amlot et coll. décrivent le syndrome oral allergique qu'ils caractérisent comme une atteinte du tractus gastro-intestinal supérieur dont les symptômes les plus fréquents sont une irritation de la bouche et une oppression de la gorge (4). En 1988, Ortolani et coll. soulignent le lien entre le syndrome oral et le rhinite pollinique (5). L'hypothèse d'une sensibilisation primaire aux pollens induisant une allergie alimentaire à certains aliments végétaux par réactivité croisée est développée et confirmée par Valenta et coll. en 1996 (6). Les fruits les plus souvent incriminés sont ceux de Rosacées (pomme, pêche ...). Plus récemment, ont été décrites en Espagne des formes d'allergie alimentaire sévère aux fruits de Rosacées sans pollinose associée (7). Les LTP (Lipid Transfer Protein), dont le rôle a été démontré pour la première fois par Pastorello et coll. en 1999 sont impliquées dans ces réactions (8).

Le concept d'allergie aux fruits est complexe pour le praticien en raison des difficultés de définition du fruit, variable selon les classifications avec en toile de fond le questionnement quant au risque d'allergie croisée et les particularités des expressions cliniques de l'allergie alimentaire en fonction des allergènes impliqués. Cette mise au point se propose de préciser les définitions botanique, culinaire et allergologique du fruit, les principales familles d'allergènes responsables d'allergies alimentaires, les particularités cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de l'allergie aux fruits.

2. Définitions du terme « fruit »

La définition du fruit et sa classification est variable selon la discipline : botanique, culinaire ou allergologique.

2.1. Définition botanique

Caractéristique des plantes à fleurs, le fruit est une structure destinée, d'une part à protéger la graine lors de sa maturation, d'autre part à contribuer à la reproduction de celle-ci. Il succède à la fleur suite à la maturation de l'ovaire. La paroi de l'ovaire forme le péricarpe du fruit et l'ovule donne la graine (figure 1).

Le fruit au sens botanique du terme peut être comestible ou non. Il convient de souligner que des fruits renfermant des molécules allergènes impliquées dans des réactivités croisées, peuvent appartenir à différentes catégories dans la classification botanique.

Il convient de souligner que des fruits renfermant des molécules allergènes impliquées dans des réactivités croisées

La classification botanique des fruits permet de distinguer :

- Les fruits charnus, dont le mésocarpe se gorge en particulier de glucides (saccharose, glucose, fructose) attractifs pour de nombreux animaux :
 - Les baies, où les graines appelées pépins, sont directement noyées dans la pulpe : raisin, tomate, avocat, orange, banane (baie polycarpique), etc.
 - Les drupes, où les graines sont contenues dans un noyau dur (constituant la partie interne du fruit : prune, pêche, olive, cerise, framboise (polydrupe), noix, amande, pistache, noix de macadamia, noix de coco, etc. Le noyau dur correspond à l'endocarpe scléreux des *tree-nuts* ou « fruits à coque ».
- Les fruits secs, dont l'ensemble du péricarpe devient rigide et cassant :
 - Les fruits secs déhiscent, dont le péricarpe s'ouvre spontanément à maturité libérant les graines. On distingue :
 - Les follicules : hellébore, pivoine, etc ;
 - Les gousses : fruits caractéristiques des Fabacées, appelées aussi Légumineuses : arachide, petit pois, soja, robinier, luzerne, etc ;
 - Les siliques : chou, radis, moutarde, colza ;
 - Les capsules :
 - Capsule à déhiscence par fentes (septicide) : colchique, tabac, gentiane, etc.
 - Capsule loculicide : tulipe, lys, violette, etc.
 - Pyxide, à déhiscence circulaire : mouron rouge, etc.
 - Capsule à déhiscence apicale : œillet, pavot, etc.
 - Les fruits secs indéhiscent, qui ne s'ouvrent pas spontanément à maturité et qui contiennent une seule graine :
 - Akène : pissenlit, valériane, noisette, fraise (une fraise est un faux fruit parsemé d'akènes brunâtres), etc.
 - Caryopse : fruit caractéristique des Poacées (Graminées) : blé, maïs, etc.
 - Samare : érable, frêne, orme, etc.
 - Schizocarpe, composé de plusieurs akènes : carotte, menthe, etc.

2.2. Définition culinaire

Au sens culinaire, le terme « fruit » désigne des fruits charnus, mais parfois aussi d'autres parties de la plante, qui sont à la fois comestibles, de goût agréable, que l'on peut généralement consommer crus et qui conviennent à la préparation de plats sucrés et de desserts.

La classification culinaire des fruits permet de distinguer :

- Les agrumes : citron, orange, pamplemousse, lime
- Les baies : fraise, groseille, raisin
- Les fruits à pépins : pomme, poire
- Les fruits à noyau : abricot, cerise, pêche
- Les fruits à coque : noisette, noix qui sont en fait des graines
- Les fruits exotiques : banane, ananas, kiwi, mangue ...

Certains fruits botaniques comestibles, tels que la tomate, le concombre, l'aubergine, le haricot vert ou le poivron sont considérés comme des légumes en cuisine. Alors que certains fruits au sens culinaire ne sont pas des fruits au sens botanique. Ainsi, la fraise n'est pas un fruit au sens botanique du terme : les fruits pluriels sont en fait les akènes disposés régulièrement sur le réceptacle charnu.

2.3. Définition allergologique

D'un point de vue allergologique, les fruits vont être classés en famille en fonction des réactivités croisées. Ces réactivités sont décrites pour différents allergènes végétaux présents dans les pollens, fruits, légumes et latex. Ainsi, les fruits croisant avec le pollen de bouleau sont les fruits dits de la famille des Rosacées : pommes, pêches, poires, amande, etc. mais aussi la noisette qui est un akène. Les principaux fruits croisant avec le latex sont l'avocat, le kiwi, la banane, le melon.

Le terme de fruits à coque très utilisé par les allergologues mérite d'être explicité : il provient de la traduction approximative de *tree-nut* (arbre à noix) mais ne recouvre pas une réalité botanique car ce ne sont pas des fruits qui sont consommés mais des graines. Certes, les graines sont partie intégrante des fruits, mais dans ce cas il s'agit d'entités consommées indépendamment des fruits (on ne consomme pas le fruit de l'arachide, de la noix de cajou ou de la pistache mais leurs graines). Ce terme de fruits à coque introduit beaucoup de confusion dans la définition des allergies aux fruits qui ne sont pas toujours liées à la consommation de leurs graines. Une particularité, la noix de cajou est une drupe à endocarpe scléreux, rattaché à un faux fruit, la pomme de Cajou qui est l'évolution du réceptacle floral et non de celui de l'ovaire comme c'est le cas pour les fruits au sens botanique. L'endocarpe est riche en résine contenant des urushiols pouvant provoquer des dermatites de contact lorsqu'ils contaminent les graines. Une autre particularité concerne l'arachide qui a une fructification particulière : la gousse se développe dans le sol suite à l'enterrement de l'ovaire porté par le gynophore.

Sont distingués les syndromes pollens-fruits et les allergies aux fruits sans sensibilisation aux pollens. Les réactivités croisées entre les fruits et/ou les pollens sont dues à des homologies de séquence de protéines végétales présentes dans les pollens et les fruits, souvent sans lien avec leur classification botanique. Des réactions allergiques sans sensibilisation aux pollens sont décrites. Ces réactions peuvent survenir avec les fruits de la famille des Rosacées le plus souvent en lien avec un allergène de la famille des LTP ou avec certaines graines comme la pistache, l'arachide.

3. Allergènes des fruits

Les caractéristiques étudiées pour apprécier le risque allergénique des protéines alimentaires sont leur comportement thermique, leur résistance à la digestion et leur stabilité en milieu acide (9).

Les allergènes végétaux sont des protéines fonctionnellement indispensables et conservées au cours de l'évolution. Les principaux allergènes des fruits correspondent à des protéines de défense (*Protein pathogenesis-related* – PR). Il s'agit de protéines très répandues dans le règne végétal. Elles jouent un rôle de défense contre les phytopathogènes, notamment les champignons. Elles augmentent en réponse à une infection de la plante s'accumulent au cours de la maturation. Plusieurs allergènes appartiennent à cette famille : 1-3 β glucanases, chitinases de classe 1, germines, protéines Bet v 1-like, thaumatin-like (TLP), lipid transfer protein (LTP) (tableau 1).

D'autres protéines allergéniques sont décrites, telles que :

- Les profilines qui sont des protéines cytoplasmiques se liant aux filaments d'actine et participant au cytosquelette des cellules végétales
- La pectate lyase qui est une enzyme assurant la transformation des pectines durant la maturation des fruits charnus

Dans les « fruits à coques », sont décrits également comme allergènes les protéines de réserve de la graine (seed storage proteins), parmi lesquelles les globulines (vicilines et légumines) et les albumines 2S. Ces protéines se localisent dans le corps protéique des graines où elles s'accumulent au cours de la croissance des graines.

Les principaux allergènes identifiés dans les fruits et les graines sont présentés dans le tableau 2 et leurs structures tridimensionnelles dans la figure 2.

3.1. Protéines pathogenesis-related

Les protéines PR représentent un ensemble de protéines produites par les végétaux dont la production est fortement induite par l'infection. Elles ont été détectées pour la première fois dans des feuilles de tabac réagissant à l'infection par le virus de la mosaïque du tabac. L'accumulation de ces protéines a été observée après infection par différents pathogènes mais aussi dans d'autres situations de stress dans de nombreuses espèces végétales. Différents polluants anthropiques, en particulier industriels et automobile pourraient augmenter leur expression dans les végétaux (10). Les protéines PR sont classées en 17 groupes distincts selon leur structure, leurs fonctions et leurs propriétés biologiques. Les protéines allergéniques appartiennent à 6 de ces groupes (11).

a. PR-10 (protéines Bet v 1 like)

La sensibilisation aux fruits, en Europe du Nord et du Centre, est fréquemment liée à la pollinose aux pollens de Bétulacées, dans lesquels est présente une PR-10, Bet v 1 (12). De nombreux fruits de la famille des Rosacées, comme la pomme, la pêche, l'abricot, ou encore la poire expriment des PR-10. Elles sont localisées dans la peau et la pulpe. Les PR-10 sont labiles lors d'une exposition à des pH extrêmes ou à la chaleur. Elles sont surexprimées en cas de stress environnemental (pollution, sécheresse, micro-organismes, etc...). Elles ont été identifiées dans la pomme (*Mal d 1*) (13) et dans la pêche (*Pru p 1*) (14), la noisette (*Cor a 1*) (15) et l'arachide (*Ara h 8*) (16). L'expression clinique la plus fréquente est le syndrome oral du fait de la fragilité de ces protéines à la chaleur et à l'acidité (digestion gastrique). La présence d'IgE spécifiques de Gly-m 4 (autre PR-10) a été démontrée dans un cas

d'anaphylaxie au lait de soja sans que son rôle puisse être toutefois clairement établi dans la réaction systémique eu égard aux sensibilisations du sujet à d'autres protéines de stockage (17).

b. PR-14 (Protéines de transfert lipidique non spécifiques – LTP)

Les protéines de transfert lipidique non spécifiques (nsLTP) des plantes appartiennent à la superfamille des prolamines et sont des protéines basiques, hydrophobes, présentes de façon ubiquitaire dans le monde végétal (18). Elles sont extracellulaires, localisées sur la paroi de la cellule végétale. Elles ont une structure tridimensionnelle, caractérisée par un domaine compact de 4 hélices alpha, solidement liées par 4 ponts disulfures, une région C flexible et présente une cavité interne pouvant recevoir différents lipides, assurer le transport de nombreuses molécules lipidiques (acides gras et dérivés) très différentes les unes des autres, d'où le terme de « non spécifique ». Ces protéines sont impliquées dans les mécanismes de défense vis-à-vis des bactéries et champignons pathogènes et probablement dans l'élaboration de la barrière hydrophobe des polymères de surface telle que la cutine. Elles présentent une haute résistance à la dénaturation thermique et à la protéolyse digestive et sont surexprimées en cas de stress environnemental (froid, salinité). Elles ne sont pas modifiées par les variations du pH. Elles sont responsables d'une sensibilisation primaire par voie orale avec une forte prévalence dans les pays méditerranéens : 20% des patients sensibilisés aux LTP n'ont pas de sensibilisation aux pollens (19–22).

Des allergènes de cette famille ont été identifiés dans la pomme, la pêche, l'abricot, ou encore la cerise. Ces protéines sont localisées, en fonction des fruits dans la peau et/ou dans la chair (23). La LTP de la pomme (Mal d 3) est principalement située dans la peau du fruit, celle de la pêche (Pru p 3) dans les poils formant le revêtement duvetéux du fruit (24). L'épluchage permet de réduire la teneur en LTP. Par contre, pour la prune (Pru d 3) ou l'abricot (Pru ar 3), les LTP sont présentes aussi bien dans la peau que dans la chair. Les LTP sont exprimées dans des pollens comme ceux de l'armoise (Art v 3) ou du platane (Pla a 3) (19). Les LTP sont également présentes dans la famille des graines noisette (Cor a 8) (25), noix (Jug r 3) (26), arachide (Ara h 9) (27). Du fait de leur stabilité, de leur résistance à la chaleur et à la protéolyse, les LTP sont responsables de réactions anaphylactiques systémiques (28).

c. PR-5 (Thaumatine like Proteins)

Ces protéines possèdent une structure tridimensionnelle très stable, rigide formée de 8 ponts disulfure, ce qui explique leur résistance à la digestion (29). Elles sont exprimées dans les fruits mûrs et sont surexprimées en cas de stress. Elles jouent un rôle de protection antifongique (30). Elles sont responsables de réactions croisées entre pollens et fruits (31) et sont présentes dans de nombreux fruits comme la pêche, la cerise, la pomme, la banane... (32). Une sensibilisation au pollen de cyprès a été incriminée dans l'allergie à la pêche. Cortegano et coll. ont montré que l'expression de la PR-5 (Cup a 3) dans le pollen de cyprès (*Cupressus Arizona*) était augmentée par la pollution industrielle et automobile (33).

d. PR-2 (1-3-bêta glucanases)

Les gènes des 1,3- β -glucanases s'expriment en réponse à une attaque par des pathogènes. L'allergène majeur du pollen d'olivier (Ole e 9) appartient à cette famille. La 1-3-bêta glucanase est également présente dans le latex. Elle a été identifiée dans certains fruits comme la banane.

3.2. Profilines

Les profilines sont une famille de protéines de 15 kDa se liant aux filaments d'actine. Il s'agit de protéines ubiquitaires dans le règne végétal. Elles sont thermolabiles. Dix à vingt pour cent des patients présentant une sensibilisation aux Bétulacées sont sensibilisés aux profilines (34).

L'allergie aux profilines est la plus fréquente pour les fruits ne contenant de protéines Bet v 1-like (banane, melon, litchi) (35). Les sujets sensibilisés aux profilines, n'ont le plus souvent pas de symptôme ou un syndrome oral. De rares observations d'anaphylaxie sont décrits, notamment avec le litchi (36).

3.3. Protéines de stockage

Les protéines de stockage ou de réserve (*seed storage proteins*) correspondent à de nombreuses protéines (légumine, vicilines, albumines 2S, lectines,...) qui s'accumulent dans les corps protéiques de la graine et fourniront ultérieurement des acides aminés indispensables au développement et à la croissance de la jeune plante issue de la germination de la graine. Elles augmentent durant la maturation du fruit pour atteindre un maximum à maturité. Il s'agit d'allergènes qui peuvent être responsables de réactions sévères. Elles sont résistantes à la chaleur et à la digestion.

a. 2S albumines

Les 2S albumines sont présentes dans différents fruits à coque : noix de cajou (Ana o 3) (37), noisette (Cor a 14) (38), noix du Brésil (Ber e 1) (39), arachide (Ara h 2 et 6) (40).

b. Vicilines 7S

Ces protéines sont présentes dans la noix de cajou (Ana o 2) (41), la noisette (Cor a 11) (42), la noix (Jug r 2) (43), l'arachide (Ara h 1) (44).

c. Globulines 11S

Ces protéines sont identifiées dans la noix de cajou (Ana o 1) (45), la noisette (Cor a 9) (46) et l'arachide (Ara h 3) (47).

3.4. Autres protéines

Dans la poire, une isoflavone réductase a été identifiée. Celle-ci présente des homologies avec un allergène du bouleau Bet v 6 (48).

Une cystéine protéase, l'actinidine est présente de manière importante dans le kiwi vert et de façon moindre dans le kiwi jaune (49).

Les oléosines ont été associées à des réaction anaphylactiques sévères (50). Elles représentent 2 à 8% des protéines des graines. Il s'agit d'allergènes lipophiles présents dans l'arachide (Ara h 10, Ara h 11, Ara h 14, Ara h 15), la noisette (Cor a 12, Cor a 13) et le sésame (Ses i 4, Ses i 5) (51). Le potentiel allergénique est probablement sous-estimé du fait de leur faible hydrosolubilité et de leur absence dans les extraits aqueux. Il est postulé que l'allergénicité de ces protéines est favorisée par leur association à des lipides qui les protègent de la dégradation gastro-intestinale et favorise leur absorption (52)

4. Influence des technologies agro-alimentaires sur l'allergénicité des fruits

4.1. Variabilité d'allergénicité selon les cultivars

Plusieurs études se sont intéressées à la teneur en protéines allergéniques selon les cultivars. Ainsi, Sancho et coll. ont montré que la teneur en LTP de la pomme pouvait varier d'un facteur 100 selon les cultivars (53). L'actinidine est présente de manière importante dans le kiwi vert et de façon moindre dans le kiwi jaune (49). Son taux dépend des cultivars (54).

4.2. Variabilité selon le mode de culture

Les principaux allergènes des fruits de Rosacées (Prunoïdés) sont des protéines de défense (*Pathogenesis-Related proteins*) qui sont exprimées en réponse à une agression de la plante, principalement par des champignons phytopathogènes. Les fruits issus de l'agriculture biologique peuvent contenir de plus forte teneur en ces protéines, notamment les LTP, que les fruits issus de l'agriculture traditionnelle en fonction des conditions de culture (23). Après cueillette, certains fruits poursuivent leur maturation avec des modifications du contenu protéique et allergénique.

4.3. Variabilité selon le mode de conservation

a. Congélation

La congélation altère les qualités organoleptiques et texturales des fruits de la famille des Rosacées mais ne modifie pas leur allergénicité (55,56). Begin et coll ont montré que les prick-tests aux fruits frais et aux fruits décongelés après 6 mois de congélation avaient une sensibilité équivalente respectivement de 81% et 82 % alors que celle des extraits commerciaux n'était que de 12 % (55).

b. Appertisation

L'appertisation correspond au procédé de conservation des aliments par stérilisation à la chaleur, dans des récipients hermétiquement clos (bocaux de verre, boîtes de conserve). Par ce procédé, les allergènes thermolabiles sont détruits, mais pas les allergènes thermostables comme les LTP. Ainsi, un allergique aux PR10 ou profilines de fruits de la famille des Rosacées pourra consommer les fruits en conserve mais pas après congélation.

c. Stockage

Certains patients allergiques déclarent pouvoir consommer la pomme fraîchement cueillie mais plus après quelques semaines de conservation. Le stockage induit des modifications de teneur en protéines des fruits. Ainsi, une augmentation de l'allergène Mal d 1 de la pomme est montrée au cours de la maturation et varie selon les conditions de conservation, les taux maximaux étant observés lorsqu'elles sont stockées à température ambiante (57). Le traitement par le 1-méthylcyclopropène (1-MCP), substance utilisée pour la conservation des fruits qui bloque l'action de l'éthylène et la maturation conduit à des fruits contenant moins de Mal d 1 (58). Inversement, l'éthylène qui est utilisé pour le murissement des bananes, des avocat, des pommes et des tomates augmente la teneur en chitinases de classe 1 du fruit (59).

4.4. Variabilité selon le mode de préparation

a. Cuisson

Les PR-10 et les profilines sont dénaturées par le chauffage et les enzymes digestives. Les LTP sont quant à elles résistantes à des température de plus de 100°C et à la protéolyse (28). Le chauffage peut créer des néo-allergènes comme cela a été démontré pour la noix de pécan (60)

b. Hydrolyse

L'hydrolyse est un procédé utilisé pour modifier l'allergénicité des protéines. Franck et coll. ont montré qu'une formule infantile à base d'un hydrolysate de protéines de soja ne contenait plus de protéines reconnues par 9 sérums de patient allergiques (61).

c. Texturisation

La texturisation modifie les protéines des végétaux. Elle confère une structure fibreuse aux globulines conduisant à la perte des structures secondaires, tertiaires et quaternaires. Il a été montré que le soja texturisé ne contenait plus un des allergènes majeurs Gly m Bd 30 (61).

d. Fermentation

Les LTPs résistent à la fermentation et ont été incriminées dans des observations d'allergie à la bière et au vin (62,63). Le processus de fermentation induit une baisse d'immunoréactivité du soja (64).

e. Épluchage

La peau des fruits de Rosacées est plus riche en allergènes (65). Il a été montré que l'épluchage chimique de la pêche induit la disparition des LTP (66).

f. Ultrafiltration

L'ultrafiltration des jus avec un point de coupure de 10 kDa réduit la teneur en Pru p 1 (67)

5. Les différents modes de sensibilisation

5.1. Allergie secondaire à une sensibilisation par voie respiratoire ou par contact

Différentes associations pollens – fruits ont été décrites. L'élément constituant de cette association est l'existence d'anticorps IgE dirigés contre des protéines de pollens et celles du fruit, les panallergènes. Le caractère ubiquitaire de ces protéines induit de nombreuses réactions croisées.

a. Syndrome pollen-fruit

Allergie croisée pollen de bouleau - fruit

En Europe centrale et du nord, environ 70% des patients présentant une allergie au pollen de bouleau ont également une allergie alimentaire aux aliments végétaux, principalement la pomme et la noisette en lien principalement avec une réactivité croisée avec Bet v 1 (68). Les aliments appartenant à la famille botanique des Rosacées (69), qui comprennent la pomme, la poire, la pêche, l'abricot, la prune, la fraise mais également certaines graines comme la noisette (70), l'amande ou l'arachide (71), induisent des réaction allergiques par réactivité croisée chez les patients allergiques au pollen de bouleau. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome oral (5). La sensibilisation aux aliments apparaît dans ce cas être liée à une sensibilisation initiale au pollen de bouleau.

Autres associations décrites

De nombreuses réactivités croisées entre pollens et fruits (72) ont été rapportées : allergie aux pollens de composées (armoise, ambroisie) et céleri ; aux pollens de graminées et à la tomate ; aux pollens de cyprès et à la pêche ; aux pollens de plantain et de graminées et au melon ; ...

b. Syndrome fruits-latex

Le syndrome fruits-latex a été décrit pour la première fois par M'Raihi et coll. (73) qui ont publié une réaction à la banane chez un patient allergique au latex. Des réactivités croisées entre le latex et différents fruits (banane, avocat, kiwi, châtaigne, papaye, ...) ont ensuite été décrites (74). Il est rapporté que jusqu'à 88% des adultes allergiques au latex présentent des signes d'allergie IgE dépendante à des fruits ou des légumes (75,76). Plusieurs protéines présentes dans les fruits et dans le latex peuvent expliquer ces réactivités croisées : Hev b 2 (β -1,3-glucanase), Hev b 11 (chitinase de classe 1) et Hev b 8 (profiline). Hev b 6 (hévéine) est un allergène majeur du latex et le plus fréquemment en cause dans le syndrome fruits-latex (77), bien qu'une étude récente remette en question son rôle (78). Le ficus est responsable d'allergie croisée avec le latex et peut être responsable d'allergie alimentaire à la figue (79).

5.2. Allergie primaire aux fruits par sensibilisation par voie digestive ou par contact

Ainsi, les LTP sont considérées comme des allergènes alimentaires qui sont responsables de la sensibilisation primaire aux fruits, sans sensibilisation associées aux pollens, principalement sur le pourtour méditerranéen. Les réactions sont induites par les LTP et sont en général plus sévères. Fernandez-Rivas et coll. montrent que les patients allergiques aux fruits de la famille des Rosacées sans allergie aux pollens présentent 82 % des réactions systémiques contre 45 % chez ceux présentant une pollinose et 36 % un choc anaphylactique versus 9 % (22). Les protéines lipidiques de transfert non spécifiques (nsLTP) qui sont résistantes à la chaleur et à la digestion sont capables d'induire une sensibilisation par voie orale. La nsLTP de la pêche, Pru p 3, semble être l'allergène sensibilisant primaire (19,80,81). Une sensibilisation par voie cutanée a été envisagée, appuyée par le fait que Pru p 3 se situe principalement au niveau de la peau des fruits (80). La sensibilisation primaire aux LTP de fruits peut être responsable de symptômes respiratoire par réactivité croisée aux LTP de pollen (82).

Le noyau des fruits de la famille des Rosacées renferme d'autres allergènes majeurs : les cupines et les albumines 2S (83). Les cupines correspondent à trois familles de protéines de réserve : les germines (globulines <7S), les vicilines (globulines 7S) et les légumine (globulines 11S). Ces allergènes présents dans les noyaux et les pépins des fruits peuvent être responsables de manifestations allergiques sévères.

En ce qui concerne les « fruits à coque », les allergies primaires sont liées à des sensibilisations à des protéines de stockage, stables à la cuisson. Il s'agit des albumines 2S, des vicilines 7S, des légumine 11S et également des LTP (84,85).

Certains aliments comme le kiwi sont responsables d'allergie alimentaire isolée chez des patients monosensibilisés.

6. Diagnostic

Un algorithme publié par l'EAACI (86) est proposé pour le diagnostic et la prise en charge de l'allergie aux fruits des Rosacées (figure 1).

6.1. Anamnèse

L'interrogatoire précisera les réactions antérieures au fruit incriminé et à des fruits présentant des réactivités croisées. Elle recherche la disparition ou non des symptômes lors de la consommation des fruits sous forme cuite, une allergie aux pollens ou au latex connue, des cofacteurs notamment médicamenteux ou effort.

6.2. Tableaux cliniques

Les tableaux cliniques les plus fréquents sont le syndrome oral associant prurit bucco-pharyngé et œdème labial. D'autres tableaux cliniques sont décrits : choc anaphylactique, asthme, rhinite, otite, urticaire, dermatite atopique. L'épluchage et la manipulation des fruits peut déclencher des réactions d'hypersensibilité au contact. L'allergie pollinique précède habituellement l'allergie alimentaire. La prévalence de l'allergie alimentaires aux allergènes végétaux augmente avec l'âge de façon concomitante avec l'allergie au pollens (9).

6.3. Tests cutanés

Les tests cutanés utilisant des extraits commerciaux ont un intérêt limité du fait des difficultés de préparation et d'extraction de la plupart des allergènes des fruits. Les allergènes végétaux sont sensibles à la dégradation lors des processus d'extraction. Les prick-tests utilisant des aliments natifs sont plus performants que ceux utilisant des extraits commerciaux (87). La

technique prick-in-prick développée par Dreborg est recommandée (88). La congélation n'altère pas l'allergénicité des fruits, le fruit peut être utilisé sous forme congelé pour réaliser les tests en dehors de la saison (55,89). Vlieg-Boerstra et coll. soulignent la variabilité en teneur allergénique selon la partie du fruit utilisée pour le prick-test et recommande pour la pomme d'utiliser la partie proche de la tige (90). Pour explorer la thermolabilité, il est possible de tester les fruits crus et cuits

6.4. Dosage des IgE spécifiques

Les tests biologiques positifs aux fruits pour 70% des sérums de patients allergiques aux pollens, par réactivité croisée sans allergie alimentaire rend compte de la fréquence d'homologie entre les protéines végétales (91). La dénaturation de certains composés moléculaire dans les extraits allergéniques commerciaux explique la faible pertinence diagnostique du dosage des IgE spécifiques aux fruits. Du fait de la faible stabilité de Bet v 1 et de ses homologues, des faux négatifs sont possibles. Une positivité de Bet v 1 ou de ses homologues ne permet pas d'affirmer une allergie au fruit incriminé, du fait des réactivités croisées biologiques sans pertinence clinique (13,92,93).

Les IgE dirigées contre les nsLTP (Pru p 3, Mal d 3) peuvent être associées à des réactions systémiques. Une positivité de Pru p 3 permet, du fait d'homologie de séquence importante, d'orienter le diagnostic d'allergie aux fruits à la pêche, à la noisette, à l'arachide ou encore à la pomme. Cependant, ce seul allergène ne permet pas le diagnostic de toutes les sensibilisations aux LTP (94,95). Il apparaît essentiel à ce jour d'évaluer la pertinence diagnostique des différents tests allergéniques disponibles sur le marché.

Act d 1 peut être utilisé comme marqueur d'une monosensibilisation et de risque de réactions sévères au kiwi (96). Une positivité d'Hev b 6.02 et Hev b 11 est rapportée lors d'un syndrome fruits-latex (77).

6.5. Tests de provocation orale

Ils sont utiles pour confirmer l'allergie si l'histoire clinique n'est pas suffisamment informative (97) et déterminer le seuil de réactivité dans l'objectif de mise en place d'un protocole de tolérance orale (98).

6.6. Diagnostic différentiel

Les fraises ont été incriminées comme étant responsables d'accidents d'histaminolibération non-spécifique, : ces observations sont exceptionnellement observées de nos jours. Seule la tomate, en particulier le concentré de tomate qui est riche en histamine, peut induire une réaction le plus souvent limitée à un érythème péribuccal (99).

7. Traitement

Le traitement repose sur l'éviction du ou des fruit(s) incriminé(s) après le bilan allergologique. La consommation sous forme cuite pourra être autorisée en cas de thermolabilité. Le patient sera prévenu du risque de réactivité croisée lié aux fruits partageant des homologies de structure protéique. Une trousse d'urgence comprenant un dispositif auto-injectable d'adrénaline sera prescrite en cas de réaction anaphylactique sévère, en particulier chez les patients sensibilisés aux nsLTP .

L'immunothérapie, principalement aux pollens de Bétulacées en cas de symptômes liés à une sensibilisation à Bet v 1 montre des résultats contradictoires (104,105). Les études d'immunothérapie par voie orale et sublinguale sont rares (106). Des résultats encourageants ont été obtenus par désensibilisation à Mal d1 (107). L'immunothérapie sublinguale avec un

extrait de Pru p 3, dans le cadre d'une allergie à la pêche liée aux nsLTP entraîne à 6 mois une diminution de la taille des prick-tests, une augmentation des taux d'IgG4 et une baisse du seuil réactogène à la pêche dans une étude randomisée portant sur 37 sujets dans le groupe traitement et 19 dans le groupe placebo (108)

Kopak et coll. proposent l'induction d'une tolérance orale à la pomme de façon concomitante à la désensibilisation (109). Bouvier et coll. ont montré l'intérêt d'un protocole de tolérance à la pomme Golden crue permettant la tolérance d'une demi-pomme à 6 mois (110). Van der Brempt et coll. rapportent l'efficacité d'un protocole de tolérance orale d'une durée de deux mois chez 128/132 patients par consommation de quantités croissantes de pomme golden crue avec la peau avec maintien de la tolérance chez les patients qui poursuivent la consommation régulière de pomme et fruits apparentés avec un recul de 4,5 ans (111). L'intérêt d'un protocole de tolérance orale consistant en la consommation de fruits à différents temps de cuisson a été souligné (112).

8. Conclusion

L'allergie aux fruits est de description récente datant 1978 pour l'association avec l'allergie pollinique, 1987 pour le syndrome oral et 1997 pour les formes d'allergie alimentaire sévère aux fruits de la famille des Rosacées sans pollinose associée. Ce constat conduit à s'interroger sur le *primum movens* de la sensibilisation. Si de nouvelles allergies à des fruits exotiques, comme le kiwi ou le kaki par exemple sont décrites (113), les sensibilisations sont souvent orientées vers des protéines ancestrales d'espèces indigènes. Ce constat justifie la conduite d'études visant à évaluer le rôle des facteurs environnementaux et de l'exposome dans la genèse des allergies aux fruits (114).

La fréquence de l'allergie aux fruits et à certaines graines, le régime restrictif qu'elle justifie, l'altération de la qualité de vie qu'elle implique nécessite que soit développé les études visant à adapter les technologies agro-alimentaires à la gestion de ce nouveau risque et à développer des traitements immunothérapeutiques. Les protocoles de tolérance orale aux fruits de la famille des Rosacées apparaissent prometteurs.

9. Bibliographie

1. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jul;108(1):133–40.
2. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1210–8.
3. Eriksson NE. Food Sensitivity Reported by Patients with Asthma and Hay Fever. *Allergy*. 1978;33:189–96.
4. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*. 1987;17:33–42.
5. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988;61:47–52.
6. Valenta R, Kraft D. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Apr;97(4):893–5.

7. Fernández-Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Dec;100(6 Pt 1):728–33.
8. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, Spano M, Monza M, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Mar;103(3 Pt 1):520–6.
9. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Rance F, Lemerdy Ph. Les allergènes végétaux alimentaires Allergies associées et réactions croisées. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1997;37:316–24.
10. Shahali Y, Dadar M. Plant food allergy: Influence of chemicals on plant allergens. *Food Chem Toxicol*. 2018;115:365–74.
11. Rougé P, Borges J-P, Culerrier R, Brulé C, Didier A, Barre A. Les allergies alimentaires aux fruits. *Rev Fr Allergol*. 2009;49:S23–7.
12. Anhoj C, Backer V, Nolte H. Diagnostic evaluation of grass- and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy*. 2001 Jun;56(6):548–52.
13. Kollmann D, Geroldinger-Simic M, Kinaciyani T, Huber H, Ebner C, Lidholm J, et al. Recombinant Mal d 1 is a reliable diagnostic tool for birch pollen allergen-associated apple allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):1008–10.
14. Pasini G, Curioni A, Vegro M, Pagani M, Masi A, Schievano E, et al. Extraction and mass spectrometry identification of a major peach allergen Pru p 1. *J Sci Food Agric*. 2012 Feb;92(3):570–6.
15. Hirschwehr R, Valenta R, Ebner C, Ferreira F, Sperr WR, Valent P, et al. Identification of common allergenic structures in hazel pollen and hazelnuts: a possible explanation for sensitivity to hazelnuts in patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Dec;90(6 Pt 1):927–36.
16. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker W-M, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;114(6):1410–7.
17. van Zuuren EJ, Terreehorst I, Tupker RA, Hiemstra PS, Akkerdaas JH. Anaphylaxis after consuming soy products in patients with birch pollinosis. *Allergy*. 2010;65:1348–9.
18. Salcedo G, Sánchez-Monge R, Barber D, Díaz-Perales A. Plant non-specific lipid transfer proteins: an interface between plant defence and human allergy. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771:781–91.
19. Palacín A, Gómez-Casado C, Rivas LA, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, et al. Graph based study of allergen cross-reactivity of plant lipid transfer proteins (LTPs) using microarray in a multicenter study. *PloS One*. 2012;7(12):e50799.
20. Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008 Nov;63(11):1550–8.
21. Barber D, de la Torre F, Lombardero M, Antépara I, Colas C, Dávila I, et al. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2009 Nov;39(11):1764–73.
22. Fernández-Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Dec;100(6 Pt 1):728–33.

23. Barre A, Brulé C, Borges J-P, Culerrier R, Jauneau A, Didier A, et al. Concentration des LTP dans la peau et la pulpe des fruits. *Rev Fr Allergol*. 2009 Apr 1;49(3):166–9.
24. Borges J-P, Jauneau A, Brulé 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.
25. Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V, Farioli L, Trambaioli C, Fortunato D, et al. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Mar;109(3):563–70.
26. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Robino AM, Scibilia J, Fortunato D, et al. Lipid transfer protein and vicilin are important walnut allergens in patients not allergic to pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;114(4):908–14.
27. Krause S, Reese G, Randow S, Zennaro D, Quaratino D, Palazzo P, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):771-778.e5.
28. Lavaud F, Fontaine J-F, Perotin J-M, Angelier A-S, Meirhaeghe D, Lebargy F. Manifestations cliniques de l'allergie aux protéines de transfert lipidique. *Rev Fr Allergol*. 2009;49:427–32.
29. Smole U, Bublin M, Radauer C, Ebner C, Breiteneder H. Mal d 2, the thaumatin-like allergen from apple, is highly resistant to gastrointestinal digestion and thermal processing. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147(4):289–98.
30. Liu J-J, Sturrock R, Ekramoddoullah AKM. The superfamily of thaumatin-like proteins: its origin, evolution, and expression towards biological function. *Plant Cell Rep*. 2010 May;29(5):419–36.
31. Breiteneder H. Thaumatin-like proteins – a new family of pollen and fruit allergens. *Allergy*. 2004;59(5):479–81.
32. Palacín A, Tordesillas L, Gamboa P, Sanchez-Monge R, Cuesta-Herranz J, Sanz ML, et al. Characterization of peach thaumatin-like proteins and their identification as major peach allergens. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;40(9):1422–30.
33. Cortegano I, Civantos E, Aceituno E, Moral AD, López E, Lombardero 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.
34. Pauli G. Allergènes végétaux alimentaires identifiés (en dehors de l'arachide). [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues18770320v51i1S1877032010001892](http://www.em-premium.com/data/revues/18770320v51i1S1877032010001892) [Internet]. 2011 Jan 18 [cited 2017 Aug 5]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/279256/resultatrecherche/1>
35. Pauli G, Metz-Favre C, Fontaine JF. Allergènes alimentaires croisant avec les allergènes des pollens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46:153–7.
36. Fäh J, Wüthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1995 Oct;25(10):1018–23.
37. Robotham JM, Wang F, Seamon V, Teuber SS, Sathe SK, Sampson HA, et al. Ana o 3, an important cashew nut (*Anacardium occidentale* L.) allergen of the 2S albumin family. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jun;115(6):1284–90.
38. Faber MA, De Graag M, Van Der Heijden C, Sabato V, Hagendorens MM, Bridts CH,

et al. Cor a 14: missing link in the molecular diagnosis of hazelnut allergy? *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164(3):200–6.

39. Alcocer MJC, Murtagh GJ, Bailey K, Dumoulin M, Meseguer AS, Parker MJ, et al. The disulphide mapping, folding and characterisation of recombinant Ber e 1, an allergenic protein, and SFA8, two sulphur-rich 2S plant albumins. *J Mol Biol.* 2002 Nov 15;324(1):165–75.

40. Lehmann K, Schweimer K, Reese G, Randow S, Suhr M, Becker W-M, et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J.* 2006 May 1;395(3):463–72.

41. Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Tawde P, Sathe SK, Roux KH. Ana o 1, a cashew (*Anacardium occidentale*) allergen of the vicilin seed storage protein family. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Jul;110(1):160–6.

42. Lauer I, Foetisch K, Kolarich D, Ballmer-Weber BK, Conti A, Altmann F, et al. Hazelnut (*Corylus avellana*) vicilin Cor a 11: molecular characterization of a glycoprotein and its allergenic activity. *Biochem J.* 2004 Oct 15;383(Pt 2):327–34.

43. Teuber SS, Jarvis KC, Dandekar AM, Peterson WR, Ansari AA. Identification and cloning of a complementary DNA encoding a vicilin-like proprotein, jug r 2, from english walnut kernel (*Juglans regia*), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Dec;104(6):1311–20.

44. Burks AW, Cockrell G, Stanley JS, Helm RM, Bannon GA. Isolation, identification, and characterization of clones encoding antigens responsible for peanut hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995 Jun;107(1–3):248–50.

45. Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Sathe SK, Roux KH. Ana o 2, a major cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut allergen of the legumin family. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 Sep;132(1):27–39.

46. Beyer K, Grishina G, Bardina L, Grishin A, Sampson HA. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Sep;110(3):517–23.

47. Rabjohn P, Helm EM, Stanley JS, West CM, Sampson HA, Burks AW, et al. Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. *J Clin Invest.* 1999 Feb;103(4):535–42.

48. Karamloo F, Wangorsch A, Kasahara H, Davin LB, Hausteiner D, Lewis NG, et al. Phenylcoumaran benzylic ether and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Eur J Biochem.* 2001 Oct;268(20):5310–20.

49. Bublin M, Mari A, Ebner C, Knulst A, Scheiner O, Hoffmann-Sommergruber K, et al. IgE sensitization profiles toward green and gold kiwifruits differ among patients allergic to kiwifruit from 3 European countries. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Nov;114(5):1169–75.

50. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JTC, Morisset M, Guerin L, Kanny G. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy.* 2006;61:349–56.

51. Barre A, Simplicien M, Cassan G, Benoist H, Rougé P. Oil bodies (oleosomes): Occurrence, structure, allergenicity. *Rev Fr Allergol.* 2018;58:574–80.

52. Schwager C, Kull S, Behrends J, Röckendorf N, Schocker F, Frey A, et al. Peanut oleosins associated with severe peanut allergy-importance of lipophilic allergens for

comprehensive allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1331-1338.e8.

53. Sancho AI, Ree R van, Leeuwen A van, Meulenbroek BJ, Weg EW van de, Gilissen LJWJ, et al. Measurement of Lipid Transfer Protein in 88 Apple Cultivars. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146:19–26.
54. Le T-M, Fritsche P, Bublin M, Oberhuber C, Bulley S, van Hoffen E, et al. Differences in the allergenicity of 6 different kiwifruit cultivars analyzed by prick-to-prick testing, open food challenges, and ELISA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):677-679.e1-2.
55. Bégin P, Des Roches A, Nguyen M, Masse M-S, Paradis J, Paradis L. Freezing does not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in patients with birch tree pollen-induced oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1624-1626.e3.
56. Garriga T, Guilarte M, Luengo O, Guillén M, Labrador-Horrillo M, Fadeeva T, et al. Frozen fruit skin prick test for the diagnosis of fruit allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2010;28:275–8.
57. Sancho AI, Foxall R, Browne T, Dey R, Zuidmeer L, Marzban G, et al. Effect of Postharvest Storage on the Expression of the Apple Allergen Mal d 1. *J Agric Food Chem.* 2006;54:5917–23.
58. Kiewning D, Schmitz-Eiberger M. Effects of long-term storage on Mal d 1 content of four apple cultivars with initial low Mal d 1 content. *J Sci Food Agric.* 2014;94:798–802.
59. Sánchez-Monge R, Blanco C, Perales AD, Collada C, Carrillo T, Aragoncillo C, et al. Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:190–5.
60. Malanin K, Lundberg M, Johansson SGO. Anaphylactic reaction caused by neoallergens in heated pecan nut. *Allergy.* 1995;50(12):988–91.
61. Franck P, Vautrin DAM, Dousset B, Kanny G, Nabet P, Guénard-Bilbaut L, et al. The Allergenicity of Soybean-Based Products Is Modified by Food Technologies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128:212–9.
62. García-Robaina JC, Torre-Morín FDL, Sánchez-Machín I, Sánchez-Monge R, Barber D, Lombardero M. Anaphylaxis induced by exercise and wine. *Allergy.* 2001;56:357–8.
63. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, van Ree R. A case of allergy to beer showing cross-reactivity between lipid transfer proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:65–7.
64. Frias J, Song YS, Martínez-Villaluenga C, De Mejia EG, Vidal-Valverde C. Immunoreactivity and Amino Acid Content of Fermented Soybean Products. *J Agric Food Chem.* 2008;56:99–105.
65. Fernández-Rivas, Cuevas. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:1239–47.
66. Brenna OV, Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Pompei C. Presence of Allergenic Proteins in Different Peach (*Prunus persica*) Cultivars and Dependence of Their Content on Fruit Ripening. *J Agric Food Chem.* 2004;52:7997–8000.
67. Brenna O, Pompei C, Ortolani C, Pravettoni V, Pastorello EA, Farioli L. Technological Processes To Decrease the Allergenicity of Peach Juice and Nectar. *J Agric Food Chem.* 2000;48:493–7.

68. Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, et al. Birch pollen-related food allergy: Clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:616–22.
69. Fritsch R, Bohle B, Vollmann U, Wiedermann 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 Oct;102(4 Pt 1):679–86.
70. Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):382–91.
71. Niggemann B, Schmitz R, Schlaud M. The high prevalence of peanut sensitization in childhood is due to cross-reactivity to pollen. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):980–1.
72. Dutau G, Rancé F. Historique et description des principales allergies croisées. *Rev Fr Allergol*. 2009;49:180–8.
73. M'Raihi L, Charpin D, Pons A, Bongrand P, Vervloet D. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Jan;87(1 Pt 1):129–30.
74. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy*. 1994 Oct;73(4):309–14.
75. Beezhold DH, Sussman GL, Liss GM, Chang NS. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1996 Apr;26(4):416–22.
76. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, De Clerck LS, Stevens WJ. The prevalence and diagnostic value of specific IgE antibodies to inhalant, animal and plant food, and ficus allergens in patients with natural rubber latex allergy. *Acta Clin Belg*. 2003 Jun;58(3):183–9.
77. Chen Z, Posch A, Cremer R, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Identification of hevein (Hev b 6.02) in Hevea latex as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Sep;102(3):476–81.
78. Radauer C, Adhami F, Fürtler I, Wagner S, Allwardt D, Scala E, et al. Latex-allergic patients sensitized to the major allergen hevein and hevein-like domains of class I chitinases show no increased frequency of latex-associated plant food allergy. *Mol Immunol*. 2011 Jan;48(4):600–9.
79. Dechamp C, Bessot J-C, Pauli G, Deviller P. First report of anaphylactic reaction after fig (*Ficus carica*) ingestion. *Allergy*. 1995;50:514–6.
80. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G, et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;112(4):789–95.
81. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;118(2):481–8.
82. Sánchez-López J, Tordesillas L, Pascal M, Muñoz-Cano R, 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 Apr;133(4):1018–25.
83. Barre A, Simplicien M, Benoist H, Rougé P. Fruit allergies: Beware of the seed

allergens! *Rev Fr Allergol*. 2018;58:308–17.

84. Juchet A, Chevallier M, Chabbert-Broué A. Allergie aux fruits à coque : l'indispensable ! [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues18770320v53i2S1877032012003983](http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/795860/resultatrecherche/7) [Internet]. 2013 Mar 25 [cited 2017 Jul 29]; Available from: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/795860/resultatrecherche/7>
85. Lefèvre S, Jacquenet S, Kanny G. Diagnostic de l'allergie alimentaire à l'arachide. *Rev Fr Allergol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Jan 24]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877032015004029>
86. EAACI Molecular Allergology User's Guide. In: EAACI. 2016. p. 209.
87. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:683–90.
88. Dreborg S. Skin tests in the diagnosis of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 1995;6 Suppl 8:38–43.
89. Asbati Z, Kanny G. La gestion des aliments utilisés pour le diagnostic et le traitement des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol*. 2013 Apr 1;53:334–5.
90. Vlieg-Boerstra BJ, Weg WE van de, Heide S van der, Dubois AEJ. Where to prick the apple for skin testing? *Allergy*. 2013;68:1196–8.
91. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Gerard H, Gueant JL, Nicolas JP, Brignon JJ, et al. Détermination des IgE spécifiques aux allergènes alimentaires par le MAST-CLA: Corrélations avec les tests cutanés et le RAST. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1990;30:225–31.
92. Lange L, Beyer K, Kleine-Tebbe J. Benefits and limitations of molecular diagnostics in peanut allergy: Part 14 of the series Molecular Allergology. *Allergo J Int*. 2014;23(5):158–63.
93. Wagner A, Szwed A, Buczyłko K, Wagner W. Allergy to apple cultivars among patients with birch pollinosis and oral allergy syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2016 Oct;117(4):399–404.
94. Morales M, López-Matas MÁ, Moya R, Carnés J. Cross-reactivity among non-specific lipid-transfer proteins from food and pollen allergenic sources. *Food Chem*. 2014 Dec 15;165:397–402.
95. Scala E, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):933–43.
96. Bublin M. Kiwifruit allergies. *Adv Food Nutr Res*. 2013;68:321–40.
97. Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Jan;51(1):135–47.
98. Jarlot-Chevaux S, Hosotte M, Kanny G. Protocoles de tolérance orale aux aliments : pour qui, pourquoi, comment ? *Rev Fr Allergol*. 2013;53:243–7.
99. Lefèvre S, Astier C, Kanny G. Intolérance à l'histamine ou fausses allergies alimentaires de mécanisme histaminique. *Rev Fr Allergol*. 2017;57:24–34.
100. Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003 Jan;3(1):47–53.

101. Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, et al. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):616-622.e1.
102. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. 2012 Oct;67(10):1316–8.
103. Crespo JF, Rodríguez J, James JM, Daroca P, Reaño M, Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy*. 2002 Oct;57(10):946–9.
104. Bolhaar STHP, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen C a. FM, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2004 May;34(5):761–9.
105. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling H-J. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res*. 2004 Nov;48(6):441–8.
106. Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Figuls MR i, Tomas JB, Sanchez JMR, Losa FP de la, et al. Immunotherapy (oral and sublingual) for food allergy to fruits. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cited 2020 May 31];(11). Available from: <https://www-cochranelibrary-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010522.pub2/full?highlightAbstract=fruits%7Cfruit%7Cimmunotherapy%7Cimmunotherapi>
107. Kinaciyan T, Nagl B, Faustmann S, Kopp S, Wolkersdorfer M, Bohle B. Recombinant Mal d 1 facilitates sublingual challenge tests of birch pollen-allergic patients with apple allergy. *Allergy*. 2016;71:272–4.
108. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MDA, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy*. 2009 Jun;64(6):876–83.
109. Kopac P, Rudin M, Gentinetta T, Gerber R, Pichler C, Hausmann O, et al. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy. *Allergy*. 2012 Feb;67(2):280–5.
110. Bouvier M, Van Der Brempt X, Nosbaum A, Cordier J-M, Cherih C, Frappaz A, et al. L'induction de tolérance orale dans l'allergie aux rosacées. *Rev Fr Allergol*. 2014;54:127–33.
111. Van Der Brempt X, Bradatan E, Vandezande LM, Frogner R. Induction de tolérance orale (ITO) à la pomme : tolérance et efficacité à long terme sur le syndrome oral chez 132 patients. *Rev Fr Allergol*. 2018;58:288.
112. Kanny G, Kiefer S, Gravelier C, Lefèvre S. Induction de tolérance aux fruits par diminution progressive des temps de cuisson. *Revue Française d'Allergologie*. 2020;Soumis.
113. Pirson FL. Allergie aux fruits exotiques. *Rev Fr Allergol*. 2020;60:225–7.
114. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:846–57.
115. Neudecker P, Lehmann K, Nerkamp J, Haase T, Wangorsch A, Fötisch K, et al. Mutational epitope analysis of Pru av 1 and Api g 1, the major allergens of cherry (*Prunus avium*) and celery (*Apium graveolens*): correlating IgE reactivity with three-dimensional

structure. *Biochem J.* 2003;376:97–107.

116. Pasquato N, Berni R, Folli C, Folloni S, Cianci M, Pantano S, et al. Crystal Structure of Peach Pru p 3, the Prototypic Member of the Family of Plant Non-specific Lipid Transfer Protein Pan-allergens. *J Mol Biol.* 2006;356:684–94.

117. Receveur-Bréchet V, Czjzek M, Barre A, Roussel A, Peumans WJ, Damme EJM, et al. Crystal structure at 1.45-Å resolution of the major allergen endo- β -1,3-glucanase of banana as a molecular basis for the latex-fruit syndrome. *Proteins Struct Funct Bioinforma.* 2006;63:235–42.

118. Kapingidza AB, Pye SE, Hyduke N, Dolamore C, Pote S, Schlachter CR, et al. Comparative structural and thermal stability studies of Cuc m 2.0101, Art v 4.0101 and other allergenic profilins. *Mol Immunol.* 2019;114:19–29.

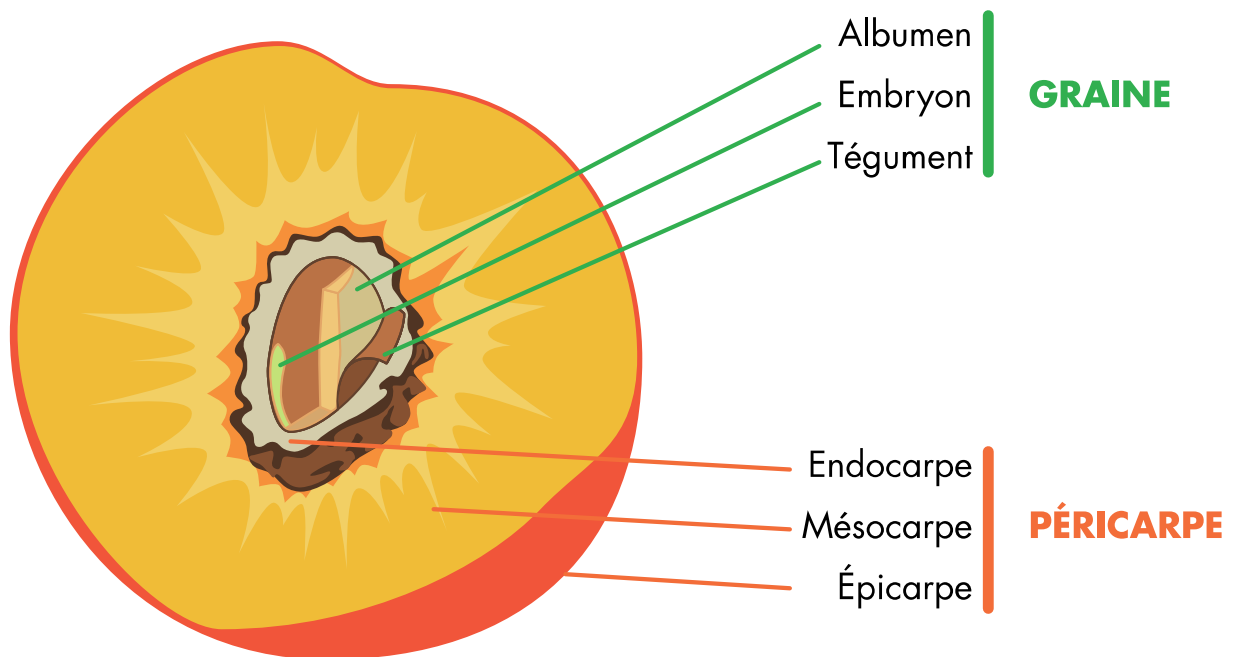
119. Mueller GA, Gosavi RA, Pomés A, Wünschmann S, Moon AF, London RE, et al. Ara h 2: crystal structure and IgE binding distinguish two subpopulations of peanut allergic patients by epitope diversity. *Allergy.* 2011;66:878–85.

120. Cabanos C, Urabe H, Tandang-Silvas MR, Utsumi S, Mikami B, Maruyama N. Crystal structure of the major peanut allergen Ara h 1. *Mol Immunol.* 2011;49:115–23.

121. Jin T, Guo F, Chen Y, Howard A, Zhang Y-Z. Crystal structure of Ara h 3, a major allergen in peanut. *Mol Immunol.* 2009;46:1796–804.

122. Krieger E, Koraimann G, Vriend G. Increasing the precision of comparative models with YASARA NOVA—a self-parameterizing force field. *Proteins Struct Funct Bioinforma.* 2002;47:393–402.

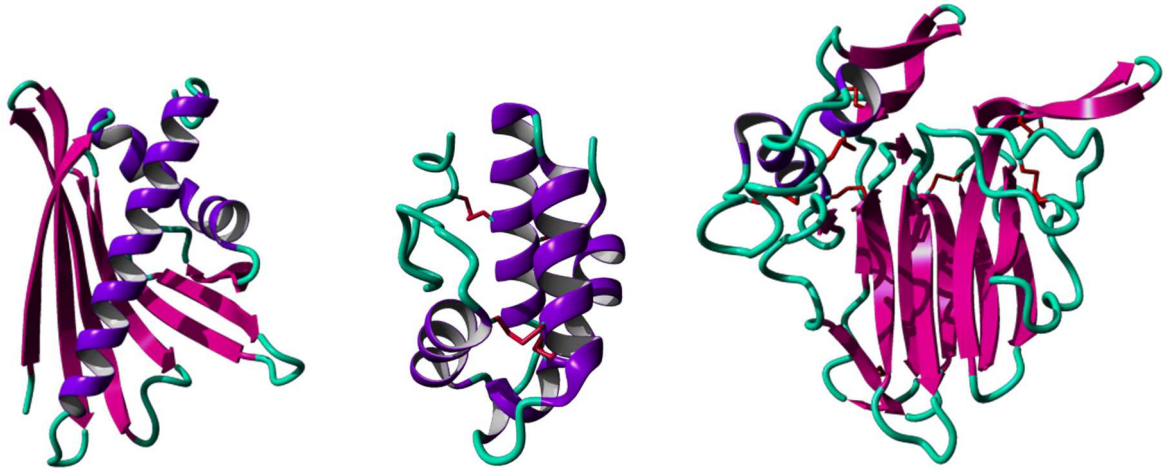
Figure 1 : Schéma d'un fruit (source : Conservatoire et Jardins Botaniques de Nancy)



Remerciements : Nous remercions Katia Astafieff, Guy Sez nec, Frédéric Pautz, les Jardins Botaniques du Grand Nancy et de l'Université de Lorraine pour leurs conseils, la mise à disposition de leur documentation et iconographie

Figure 2 : Structures tridimensionnelles des allergènes Pru av 1 (protéine Bet v 1-like) [code PDB 1H2O] (115), Pru p 3 (LTP) [code PDB 2ALG] (116), Pru av 2 (TLP) [code PDB 2AHN], Mus a 5 (β -glucanase) [code PDB 2CYG] (117), Art v 4 (6B6J) [code PDB] (118), Ara h 2 (albumine 2S) [code PDB 3OB4] (119), Ara h 1 (vicilline) [code PDB 3SMH] (120), et Ara h 3 (légumine) [code PDB 3C3V] (121). Les éléments de structure secondaire, hélices- α , feuillets β et boucles, sont respectivement colorés en violet, magenta et bleu pâle. Les ponts disulfures sont colorés en rouge. Les structures moléculaires sont représentées avec YASARA (122).

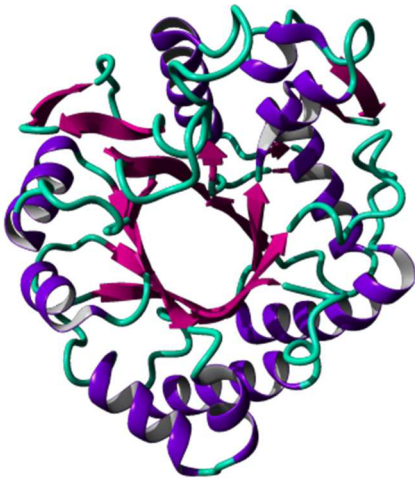
Figure 2



Pru p 1

Pru p 3

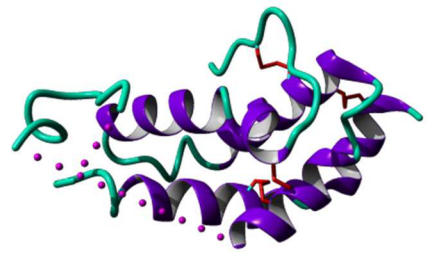
Pru p 2



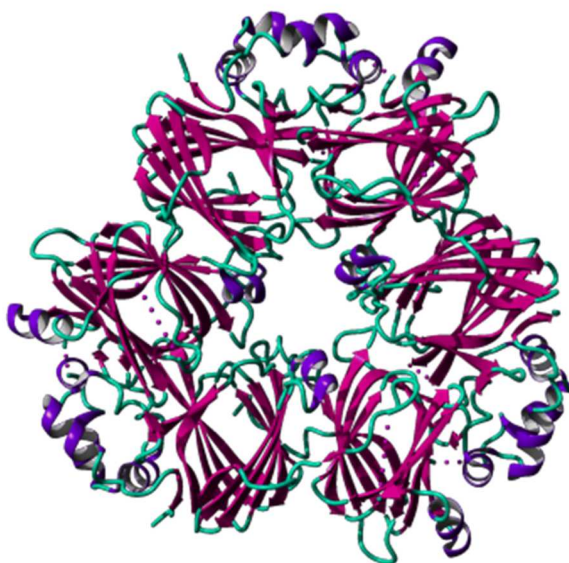
Mus a 5



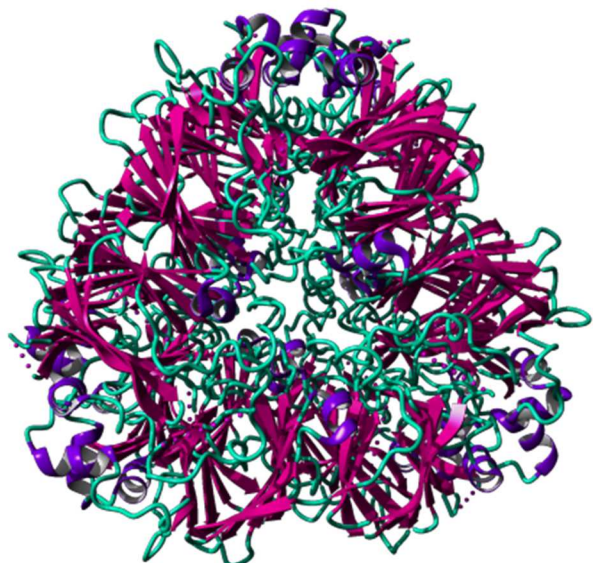
Art v 4



Ara h 2



Ara h 1



Ara h 3

Figure 2 : Structures tridimensionnelles des allergènes Pru av 1 (protéine Bet v 1-like) [code PDB 1H2O] (115), Pru p 3 (LTP) [code PDB 2ALG] (116), Pru av 2 (TLP) [code PDB 2AHN], Mus a 5 (β -glucanase) [code PDB 2CYG] (117), Art v 4 (6B6J) [code PDB] (118), Ara h 2 (albumine 2S) [code PDB 3OB4] (119), Ara h 1 (vicilline) [code PDB 3SMH] (120), et Ara h 3 (légumine) [code PDB 3C3V] (121). Les éléments de structure secondaire, hélices- α , feuillets β et boucles, sont respectivement colorés en violet, magenta et bleu pâle. Les ponts disulfures sont colorés en rouge. Les structures moléculaires sont représentées avec YASARA (122).

Tableau 1 : Principales protéines *pathogenesis-related* présentes dans les Rosacées

Type de Proteines <i>pathogenesis-related</i>	Allergènes
PR-2	1,3B glucanases
PR-3	Chitinases de classe 1
PR-4	Germines
PR-10	Bet v 1 like
PR-12	Thaumatine-like proteins - TLP
PR-14	Lipid-transfer proteins - LTP

Tableau 2 : Principales familles allergéniques contenant dans les fruits de consommation courante

	Profiline	PR 10	LTP	TLP	2S Albumines	7S vicilines	11S globulines	Autres
Pomme	Mal d 4	Mal d 1	Mal d 3	Mal d 2				
Pêche	Pru p 4	Pru p 1	Pru p 3	Pru p 2				
Poire	Pyr c 4	Pyr c 1	Pyr c 3					Pyr c 5 : isoflavone réducatse
Prune		Pru d 3						
Abricot		Pru ar 3						
Kiwi		Act d 8	Act d 10	Act d 2				Act d 1 : Actidine Act d 5 : kiwilline
		Act d 11						
Cerise	Pru av 4	Pru av 1	Pru av 3	Pru av 2				
Fraise	Fra a 4	Fra a 1	Fra a 3					
Banane	Mus a 1		Mus a 3	Mus a 4				Mus a 2 : chitinase
Melon	Cuc m 2							
Raisin	Vit v 4	Vit v 8	Vit v 1					Vit v 5 : chitinase
		Ara h 8	Ara h 9		Ara h 2	Ara h 1	Ara h 3	
Arachide*			Ara h 16		Ara h 6			
			Ara h 17		Ara h 7			
Noisette*		Cor a 1	Cor a 8		Cor a 14	Cor a 11	Cor a 9	
Noix*	Jug r 8	Jug r 5	Jug r 3		Jug r 1	Jug r 2	Jug r 4	
						Jug r 6		
Noix de cajou*			Ana o 3		Ana o 1		Ana o 2	
Soja*	Gly m 3	Gly m 4			Gly m 5	Gly m 6		

En gras, les dosages disponibles dans le commerce (ImmunoCap®, Isac®, Immulite®)

*graines