Revues générales

Le syndrome d'allergie orale : aspects actuels

RÉSUMÉ : Le SAO a été décrit à partir de la fin des années 1980. Les patients atteints de SAO sont classiquement des allergiques aux aliments d'origine végétale qui présentent des symptômes d'AA en consommant d'autres fruits ou légumes appartenant à une même famille botanique ou à des familles botaniques différentes. Bien que surtout diagnostiqué chez les patients allergiques aux pollens avec les allergènes alimentaires végétaux, le SAO peut aussi exister avec les allergènes alimentaires d'origine animale.
Au moins 40 % des patients atteints d'allergies polliniques seraient atteints de SAO.
Le SAO peut survenir au cours d'un SAIB, syndrome d'allergie par procuration qui a été décrit avec la pomme, le kiwi, l'arachide, etc. Le diagnostic est avant tout basé sur l'interrogatoire et la clinique.
Le DAM permet de différencier sensibilisation et allergie, d'estimer la sévérité de l'allergie et d'évaluer les risques de persistance du SAO. L'éviction permet le plus souvent d'éviter les symptômes mais, dans certains cas, une ITA peut être envisagée.

G. DUTAU
Allergologue, pneumologue, pédiatre,
TOULOUSE.

Décrit autour de 1987 et 1988, le SAO est observé chez les allergiques aux aliments végétaux qui développent des symptômes oraux en consommant des fruits ou légumes appartenant à la même famille ou à des familles botaniques différentes [1-2]. Le syndrome "bouleau-pomme" est l'un des SAO les plus typiques : les allergiques aux pollens de bouleau développent un prurit bucco-pharyngé. Surtout diagnostiqué chez les patients allergiques aux pollens et aux aliments végétaux, il peut aussi exister avec les allergènes alimentaires d'origine animale [1-3].

Historique

Les premières descriptions du SAO sont dues à Amlot *et al.* [1], à Londres, et à Ortolani et Pastorello [2, 3] à Milan. Ces auteurs ont décrit le cas d'individus allergiques aux pollens de graminées ou d'arbres qui semblaient présenter des symptômes oraux et pharyngés évoquant une AA en consommant des aliments végétaux. Le SAO sera rapidement connu sous le nom de syndrome oral de Lessof [1].

Glossaire

AA :	allergie alimentaire
DAM :	diagnostic allergologique moléculaire
IgEs :	IgEs sériques spécifiques
ITA :	induction de tolérance alimentaire
ITO :	induction de tolérance orale
LTP :	*Lipid protein transfer*
PR-10 :	*Protein Related-10*
PT :	*Prick test*
SAO :	syndrome d'allergie orale
SAIB :	syndrome d'allergie induite par le baiser
TPL :	test de provocation labial
TPO :	test de provocation oral

Revues générales

>>> Dans l'étude d'Amlot *et al.* [1], parmi 80 patients atopiques, 65 (81 %) rapportaient des symptômes évoquant une AA mais les PT aux aliments n'étaient positifs que chez 33 (41 %) d'entre eux. Ils étaient surtout localisés à la partie supérieure du tube digestif: démangeaisons de la bouche et sensation de striction pharyngée. Si la consommation de l'aliment se poursuivait, une urticaire, un bronchospasme ou même des signes d'anaphylaxie pouvaient survenir (***fig. 1***) [1].

>>> Ortolani *et al.* [2] ont décrit 262 patients (170 femmes et 92 hommes), en majorité atteints de pollinose, allergiques à un ou plusieurs aliments, dont la situation s'expliquait surtout par des réactions d'allergie croisée entre des aliments de la même famille:
– pomme, carotte, poire, cerise chez les allergiques au pollen de bouleau;
– melon et pastèque chez les allergiques au pollen de graminées.

Seuls 45 patients (17 %) avaient réellement une AA. Les auteurs italiens n'avaient pas méconnu la possibilité de SAO vis-à-vis d'aliments d'origine animale [3].

Épidémiologie

Au moins 40 % des patients atteints d'une allergie pollinique auraient un SAO [3, 4]. En 1994, sachant que 8 % de la population était atteinte de pollinose, la prévalence du SAO était estimée à environ 3 % dans la population générale [3]. Actuellement, l'augmentation de la prévalence du rhume des foins qui atteint 30 % (ou plus) dans les pays industrialisés fait penser que le SAO est en réalité beaucoup plus fréquent.

À titre d'exemple, une étude effectuée en Grèce chez 3 673 adultes (âgés en moyenne de 34,2 ans) montre que le SAO (25 %) est, avec l'urticaire (25 %), le principal symptôme de l'AA IgE-dépendante [5]. Le SAO touche les adultes jeunes [2, 3, 5] mais n'épargne pas les enfants de moins de 5-10 ans [2]. Les femmes sont 2 fois plus souvent atteintes que les hommes [2, 5]. Plus de 50 % des allergiques aux pollens de bouleau ont une sensibilisation ou une AA à la pomme. Le SAO est l'un des principaux signes d'appel des allergies croisées entre pollens et végétaux, ou entre aliments végétaux (***tableau I***).

Physiopathologie

Ces réactions croisées ont d'abord été expliquées par des communautés antigéniques et structurales. Les **profilines** sont des protéines du cytosquelette végétal qui expliquent certaines réactions croisées entre plusieurs aliments végétaux ou entre le latex et certains fruits (melon, pêche, banane, avocat, kiwi, etc.).

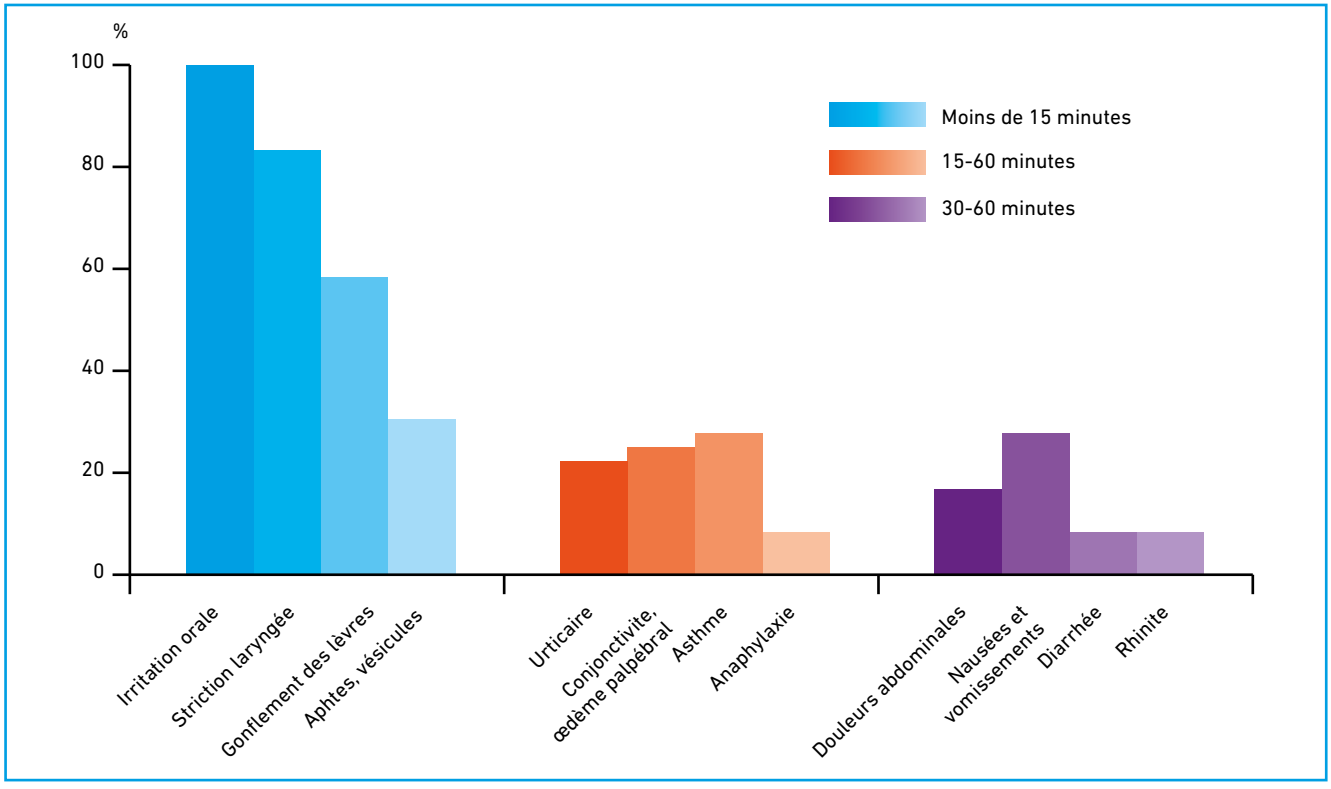

Fig. 1 : Les symptômes du syndrome d'allergie orale et leur chronologie d'apparition après l'ingestion de l'aliment (d'après [1], modifié).

Revues générales

Ambrosia, melon et banane (1970)	Graminées et kiwi (1993)
Pollens de graminées et céréales (1970)	*Ambrosia* et litchis (1997)
Bouleau, armoise et céleri (1977)	Arachide et légumineuses (lentilles, pois, soja, lupin, etc.)
Bouleau, pomme, noisette, carotte, pomme de terre (1978)	Arachide et fruits secs à coque
Céleri/épices (1985)	*Ficus benjamina* et figue
Graminées/tomate (1988)	Cyprès et pêche
Bouleau, fenouil et céleri (1993)	Pollens (composés, arbres) et miel

Tableau I : Principaux syndromes d'allergies croisées entre pollens et aliments.

Familles biochimiques végétales	Sources (nomenclature)
Albumine 2S	Arachide (Ara h 2, Ara h 6), noix du Brésil (Ber e 1), sésame (Ses i 1)
Bêta-expansines	Pollens de graminées (Phl p 1, Phl p 5)
LTP	Pêche (Pru p 3), noisette (Cor a 8), arachide (Ara h 9), armoise (Art v 3), pariétaire (Par j 2), pomme (Mal d 3), cerise (Pru av 5), latex (Hev b 12)
Polcalcines	Bouleau (Bet v 4), graminées (Phl p7), armoise (Art v 5), olivier (Ole e 3)
PR-10 (Bet v 1 *like*)	Bouleau (Bet v 1), noisette (Cor a 1), arachide (Ara h 8), soja (Gly m 4), céleri (Api g 1), pêche (Pru p 1), kiwi (Act d 8), pomme (Mal d 1), cerise (Pru av 1)
Profilines	Bouleau (Bet v 2), phléole (Phl p 12), latex (Heb v 8), arachide (Ara h 5), pêche (Pru p 4)
Protéines 7S (vicilines)	Arachide (Ara h 1), noisette (Cor a 11), soja (Gly m 5), lentille (Len c 1)
Protéines 11S	Arachide (Ara h 3), noisette (Cor a 9), soja (Gly m 6), noix de cajou (Ana o 2)
Thaumatin-like proteins (TLP)	Pêche (Pru p 2), pomme (Mal D 2), kiwi (Act d 2), banane (Mus a 3)

Tableau II : Les grandes familles d'allergènes, les sources et la nomenclature [6-8].

- Syndrome œuf-oiseau : une exposition aux allergènes aviaires précède l'apparition d'une allergie alimentaire à l'œuf.
- Syndrome œuf-œuf : une exposition (professionnelle le plus souvent) aux protéines d'œuf précède l'apparition d'une allergie alimentaire à l'œuf.
- Réactions et allergies croisées "acariens-gastéropodes (escargot, bulots…)-céphalopodes (calmars)" : la tropomyosine est le principal allergène en cause.
- Syndrome porc-chat : réaction entre la viande de porc et les épithéliums de chat.
- Sensibilisations et allergies croisées entre les laits des différents mammifères : les laits des autres mammifères ne peuvent constituer une alternative de substitution au lait de vache au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache.
- Sensibilisations et allergies croisées entre les viandes.

Tableau III : Réactions croisées entre aliments d'origine animale. Les symptômes de ces réactions croisées comportent le SAO (mais pas seulement).

Il existe aussi des allergies croisées entre des végétaux appartenant à des familles botaniques très différentes qui ne peuvent s'expliquer que par la présence commune de familles moléculaires d'allergènes [6-8]. À titre d'exemple, le pollen de bouleau et la pomme ont un allergène commun de 17 kDa qui est l'allergène majeur du pollen de bouleau (Bet v1). Parmi d'autres protéines, les **protéines de défense des végétaux** sont également responsables de réactions croisées.

Le ***tableau II*** montre les principales familles moléculaires qui expliquent un grand nombre de ces réactions. Les principales sont les LTP (*Lipid Tranfer Protein*), les protéines PR-10 (*Protein Related-10*), les polcalcines, les protéines 7S et 11S [6-8], etc. Le risque de provoquer des symptômes sévères est en rapport avec la quantité de protéines stables. Globalement, il peut s'exprimer de la façon suivante par ordre décroissant : profilines < protéines PR-10 < LTP < protéines de stockage) [7].

Nucera *et al.* [9] ont étudié la fréquence de l'hypersensibilité aux différents pneumallergènes chez 120 patients ayant des réactions indésirables aux végétaux (ayant en particulier des SAO) : 76 (63,3 %) étaient sensibilisés aux LTP, 14 (11,7 %) aux profilines et 5 (4,2 %) aux protéines PR-10. Dans le groupe des sensibilisés aux PR-10, 634 (84 %) avaient des symptômes systémiques alors que les patients sensibilisés uniquement aux profilines avaient un SAO. Dans cette étude, la grande fréquence des sensibilisations aux LTP est en accord avec les données italiennes confirmant les variations selon les variations géographiques. L'étude madrilène de González-Mancebo *et al.* [10] montre que 2 patients sur 3 patients sensibilisés aux LTP n'avaient pas de symptômes.

Au sein des familles biochimiques animales responsables de SAO, on trouve les albumines, les lipocalines, les parvalbumines et les tropomyosines (***tableau III***).

Signes cliniques et diagnostic

Le système immunologique associé au tube digestif ou GALT (*Gut-associated Lymphoid Tissue*) est très développé dans la bouche et le pharynx qui sont richement vascularisés, en particulier par la veine sublinguale. Il comporte toutes les cellules immunologiquement compétentes comme les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, des mastocytes, les éosinophiles, etc. Dès leur arrivée dans la bouche d'un individu sensibilisé, les allergènes alimentaires sont rapidement libérés et entrent en contact avec les IgEs fixées sur les mastocytes, à l'origine de la libération d'histamine et des symptômes locaux.

1. Symptômes

Les premiers symptômes du SAO sont le prurit buccal et pharyngé, des papules et des vésicules qui ressemblent à des aphtes, un œdème des lèvres, une sensation de gonflement pharyngé. Ces symptômes apparaissent très vite, moins de quelques minutes après le contact avec l'aliment. On peut aussi observer une urticaire ou un érythème de contiguïté. Le tableau local complet est constitué en moins de 30 minutes (***fig. 1 à 4***) [1, 2].

Si le patient continue à consommer l'aliment, de nouveaux symptômes apparaissent par contact avec le reste de la muqueuse digestive : salivation, brûlures pharyngées, douleurs œsophagiennes, nausées, vomissements, diarrhée. Des réactions plus sévères peuvent suivre : œdème laryngé, urticaire aiguë, bronchospasme ou même anaphylaxie.

Fig. 2 : Gonflement de la lèvre inférieure avec lésions à type de papule (pomme).

Fig. 3 : Allergie à la pêche : SAO puis urticaire généralisée ?

Fig. 4 : Allergie à l'arachide : SAO puis symptômes systémiques (œdème facial, urticaire généralisée, gonflement du visage, œdème des paupières).

Dans l'étude d'Ortolani [2], un œdème laryngé était enregistré 62 fois chez 262 patients (26 %), un choc anaphylactique 4 fois (1,5 %). Dans d'autres études, les symptômes graves sont plus fréquents : Kleine-Tebbe *et al.* [11] ont décrit 20 cas de SAO comportant 13 fois (69 %) une anaphylaxie aiguë sévère. Ces patients, allergiques au pollen de bouleau, développèrent une anaphylaxie après l'ingestion de produits diététiques à base de soja. Une protéine de défense PR-10 proche de Bet v1 (allergène majeur du bouleau) réagissait avec les IgEs dirigées contre le bouleau [11].

Le SAO apparaît parfois par procuration après un **baiser** donné par des personnes qui avaient consommé un aliment, embrassant un(e) patient(e) allergique à cet aliment. En général, ces patients réagissent à de très faibles quantités d'allergène : ils ont un seuil réactogène bas. La pomme, le kiwi, l'arachide ont été mis en cause [12].

2. Diagnostic positif

Face à un patient atteint de pollinose, il faut rechercher systématiquement un SAO qu'ils omettent souvent de signaler. L'interrogatoire, les PT et les dosages d'IgEs permettent de documenter l'AA. Le TPO est inutile devant un SAO chez un individu sensible aux pollens et aux aliments végétaux, mais il peut l'être quand l'aliment suspecté est d'origine animale.

La richesse de la muqueuse labiale en mastocytes est à la base du test de provocation labial (TPL) qui a pu constituer une alternative au TPO [13], mais actuellement le TPO est préférable. On a surtout défini des valeurs seuils des IgEs au-dessus desquelles les patients avaient 95 % de risque d'avoir un TPO positif, ce qui permettait ainsi d'éviter le TPO en cas de positivité des valeurs seuils.

En pratique, une histoire clinique suggestive de SAO, des PT positifs, la présence d'IgEs > 0,50 kUA/L)) suffit au diagnostic. Pour réaliser les PT, il vaut mieux utiliser les aliments frais que les extraits alimentaires commerciaux.

3. Diagnostic moléculaire

L'allergologie moléculaire permet d'optimiser le diagnostic du SAO. Les extraits naturels utilisés pour les PT et les dosages d'IgEs sont des mélanges comportant à la fois des molécules allergéniques et des molécules non allergéniques, de composition difficile à reproduire d'un lot à l'autre. Après avoir caractérisé, purifié et produit les allergènes majeurs, on peut les utiliser pour étudier le profil de

Revues générales

sensibilisation de chaque patient par le dosage des IgEs contre ces allergènes purifiés et surtout contre les allergènes recombinants (désignés par la lettre "r").

Il est alors possible :
– de différencier sensibilisation[1] et allergie[2] ;
– d'estimer la sévérité de l'allergie ;
– d'évaluer ses risques de persistance [6-8, 14].

La mise à jour régulière des bases de données sur les allergènes permet de suivre l'actualité de l'allergologie moléculaire[3]. Ainsi, Bet v 1 (allergène principal du bouleau), Cor a 1 (noisette), Ara h 8 (arachide) et Gly m 4 (soja) sont des **protéines PR-10**. Autre exemple, Pru p 3 (pêche), Cor a 8 (noisette), Ara h 9 (arachide), Mal d 3 (pêche), Art v 3 (armoise) sont des **LTP**.

>>> On peut citer comme exemples de diagnostic moléculaire de l'allergie les explorations d'une AA à l'arachide et à la noisette

- ***Arachide***

Cette légumineuse possède au moins 13 allergènes moléculaires. On dispose de 5 allergènes recombinants contre lesquels on peut évaluer la capacité de fixation des IgE sériques des patients (ou IgE-réactivité). Les protéines de stockage sont Ara h 1 (viciline), Ara h 2 (conglutine) et Ara h 3 (glycinine). La **protéine PR-10** est Ara h 8. La **LTP** est Ara h 9.

Schématiquement, des IgEs contre rAra h 1 rAra h 2 – rAra h 3 (protéines de stockage stables à la chaleur et à la digestion) sont associées à des réactions allergiques sévères.

[1] État d'un individu ayant des PT et/ou des IgEs positifs mais sans symptôme clinique.
[2] État d'un individu ayant des PT et/ou des IgEs positifs et des symptômes cliniques après exposition à l'allergène.
[3] Voir : Allergome (http://www.allergome.org) et Allerdata (http://www.allerdata.com/)

POINTS **FORTS**

- Le syndrome d'allergie orale est classiquement caractérisé par des symptômes buccaux et pharyngés qui apparaissent très rapidement, moins de 1 ou 2 minutes après l'ingestion d'aliments végétaux chez les patients allergique aux pollens.
- Toutefois, selon une conception extensive, ce syndrome peut être provoqué par des aliments d'origine animale (œuf, poisson, viandes).
- Le plus souvent bénin, il peut être suivi dans 10 à 15 % des cas de symptômes systémiques ou d'une anaphylaxie.
- Le diagnostic avant tout clinique est basé sur l'interrogatoire, les PT et les dosages d'IgEs.
- Le DAM permet de différencier sensibilisation et allergie, d'estimer la sévérité de l'allergie et d'évaluer les risques de persistance du SAO.
- L'éviction permet le plus souvent d'éviter le SAO mais, dans certains cas, une ITA peut être envisagée.

À l'opposé, une IgE-réactivité vis-à-vis de rAra h 8 (protéine PR-10 détruite par la chaleur et la digestion) est associée à des **symptômes mineurs de type SAO** ou même à une **absence de symptômes** [15, 16].

Une IgE-réactivité vis-à-vis de rAra h 9 (stable à la chaleur et en milieu digestif) est associée à des symptômes locaux ou sévères. Elle est souvent associée à une allergie à la pêche et aux fruits apparentés.

- ***Noisette***

Ce fruit à coque possède un grand nombre d'allergènes, en particulier Cor a 1 (PR-10), Cor a 2 (profiline), Cor a 8 (LTP), Cor a 9 (globuline 11S), Cor a 11 (viciline) [13, 14]. Les symptômes d'allergie à la noisette sont légers (SAO), généralisés sévères (angiœdème, urticaire, asthme) à très sévères (anaphylaxie).

Les profils cliniques sont identifiables par le dosage des IgEs vis-à-vis des recombinants de la noisette : rCor a 1 et rCor a 8 :
– les IgEs contre rCor a 1 sont associées au SAO ;
– les IgEs contre rCor a 9 et rCor a 11 sont associées aux réactions généralisées ;
– les IgEs contre rCor a 8 sont observées au cours des réactions sévères.

Ces profils sont expliqués par le fait que les **profilines** (Cor a 2) ne sont pas allergisantes en milieu digestif et que les **LTP** (Cor a 8) sont thermostables et donc responsables des formes sévères.

4. Diagnostic différentiel

Les réactions d'intolérance par irritation (agrumes, fromage de Gruyère) peuvent mimer un SAO : l'enquête allergologique est négative.

Aliments en cause

1. Fruits et légumes

Parmi 262 individus présentant un SAO, les aliments impliqués sont : pomme (53 %), pêche (40 %), noisette (37 %),

cacahuète (35 %), abricot (23 %), amande (22 %), mais presque tous les aliments végétaux peuvent être en cause.

2. Aliments non végétaux

Les aliments autres que les fruits et les légumes sont les fruits de mer, le lait de vache, l'œuf de poule, les volailles, etc. Dans le cas des viandes de volaille, les symptômes sont souvent importants : œdème de la langue, striction pharyngée, salivation, nausées et vomissements.

Traitement et pronostic

L'éviction de l'aliment cru est le plus souvent proposée car le SAO est la plupart du temps bénin. Dans certains cas (pomme), l'aliment peut être consommé pelé (les protéines de défense sont présentes dans la peau) ou cuit car l'allergène est thermolabile.

Les immunothérapies par voie sublinguale et surtout orale visent à obtenir une tolérance orale de l'aliment. L'ITO, qui est du ressort d'un praticien spécialisé en allergologie alimentaire, est possible pour de nombreux aliments (arachide, lait de vache, œuf de poule, pomme, kiwi, blé, etc.). Le plus souvent très satisfaisante pour le lait et l'œuf[4], elle peut être obtenue également, parfois partiellement, pour l'arachide, mais l'augmentation des doses réactogènes est suffisante pour éviter les réactions dues à de faibles doses d'allergène [17, 18].

L'ITO peut être une option valable pour les individus ayant une AA persistante, si l'éviction ne peut être assurée ou si le patient souhaite consommer l'aliment. Ces études conduites selon les principes de la médecine fondée sur les preuves sont indispensables pour préciser les indications de l'ITO en fonction de l'âge, des symptômes cliniques, des aliments impliqués et des facteurs de risque du SAO (asthme associé).

[4] 50 à 80 % des AA au lait et à l'œuf guérissent avant l'âge de 5 ans : l'ITO concerne donc les AA persistantes et sévères à ces aliments.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C *et al.* Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*, 1987;17:33-42.
2. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E *et al.* The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*, 1988;61:47-52.
3. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C. The mouth and the pharynx. In: "Atlas on Mechanisms in Adverse Reactions to Food". C. Ortolani Ed., *Allergy*, 1995:20 (Suppl.): 41-44.
4. Bircher AJ, van Melle G, Haller E *et al.* IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy*, 1994;24:367-374.
5. Kalogeromitros D, Makris MP, Chliva C *et al.* An internet survey on self-reported food allergy in Greece: clinical aspects and lack of appropriate medical consultation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:558-564
6. Bienvenu J, Rouzaire P, Bienvenu F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:186-191.
7. Mercier V. Apports et limites du diagnostic moléculaire dans la prise en charge des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol*, 2012;S2:s19-s26.
8. Lavaud F. Les allergènes moléculaires : que faut-il en penser ? *JIM*, 20 septembre 2012.
9. Nucera E, Mezzacappa S, Aruanno A *et al.* Hypersensitivity to major panallergens in a population of 120 patients. *Postepy Dermatol Alergol*, 2015;32:255-261.
10. González-Mancebo E, González-de-Olano D, Trujillo MJ *et al.* Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the south of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011;21:278-282.
11. Kleine-Tebbe J, Wangorsch A, Vogel L *et al.* Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by Bet v1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;110:797-804.
12. Dutau G, Rancé F. Le syndrome des allergies induites par le baiser. *Rev Fr Allergol*, 2006;46:80-84.
13. Rancé F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 1997;8:41-44.
14. Masson H. L'allergologie moléculaire : intérêt et limites. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:s24-s28.
15. Asarjnov A, Glaumann S, Lilja G *et al.* Peanut component Ara h 8 reflects peanuts tolerance or mild oral allergy symdrome – results from an oral peanut challenge study. *Allergy*, 2012;130:468-472.
16. Kitabayashi T, Fujitani S, Nakamaura T *et al.* Component sensitisation patterns in children with peanuts allergy. *Allergy*, 2011;66 (Suppl 94):225-226 (abstract n°551).
17. Morisset M. Immunothérapie orale et allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:295-300.
18. Sabouraud-LeclercD.L'immunothérapie au cours de l'allergie alimentaire : l'état des lieux en 2013. *Rev Fr Allergol*, 2013;53:18-29.

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