



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Alpha-gal, de l'invertébré au vertébré

Alpha-gal, from invertebrate to vertebrate

S. Jacquenet

Allergology, Genclis SA, 15, rue du Bois-de-la-Champelle, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 19 janvier 2016 ; accepté le 20 janvier 2016

Mots clés : Alpha-gal ; Viandes rouges ; Tiques ; Semi-retardé

Keywords : Alpha-gal; Red meats; Tick bites; Semi-delayed onset

En apparence, il n'existe aucun point commun entre un médicament anti-cancéreux, une entrecôte et une tique. Pourtant, la confrontation d'observations indépendantes et les travaux de Platts-Mills et al. (université de Virginie, États-Unis) ont conduit à l'identification de ce lien, un nouvel allergène de type *carbohydrate* appelé « alpha-gal ».

1. Épitope alpha-gal et réponse IgG anti-alpha-gal

Le galactose- α 1,3-galactose- β 1,4-N-acétylglucosamine ou alpha-gal est un hydrate de carbone abondamment exprimé chez les mammifères non-primates [1]. Il présente des similarités de structure avec l'antigène B des groupes sanguins humains. In vivo, il est associé à des protéines et à des lipides. L'homme, les oiseaux et les poissons n'en sont pas porteurs car l'enzyme qui greffe ces résidus n'est pas fonctionnelle.

Réciproquement, toutes les espèces qui n'expriment pas d'alpha-gal produisent naturellement des quantités très importantes d'IgG anti-alpha-gal. Chez l'homme, ces IgG représenteraient jusqu'à 1 % des IgG totales et seraient le résultat de la stimulation antigénique permanente des bactéries de la flore intestinale commensale. Il a été montré que la réponse IgG alpha-gal est à l'origine du rejet aigu des xénogreffes de porc.

2. Allergies à alpha-gal

2.1. Allergie immédiate au cetuximab

Le cetuximab (Erbix[®], Merck Serono) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique et préconisé dans le traitement des cancers colorectaux métastasés et des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Les cas d'hypersensibilité sévère à ce produit sont rares. Pourtant, dans certains états américains, ils se montent à 22 % des patients traités et surviennent quelques minutes après le début de la première administration, suggérant une anaphylaxie médiée par des IgE pré-existantes [1].

Le cetuximab est un anticorps chimérique homme/souris produit dans des cellules de souris. Chung et al. ont montré que les IgE responsables de l'anaphylaxie au cetuximab étaient dirigées non pas contre un épitope protéique mais contre l'alpha-gal présent sur la partie murine variable des chaînes lourdes [1]. C'est la première glycosylation dont la pertinence clinique a pu être clairement établie.

2.2. Allergie semi-tardive aux viandes rouges et autres produits dérivés de mammifères

En 2009, Commins et al. a décrit une allergie aux viandes rouges d'apparition semi-retardée et médiée par les IgE anti-alpha-gal [2]. Elle a depuis été observée sur un grand nombre de patients à travers le monde. Cliniquement, cette allergie se caractérise par la survenue de symptômes de type anaphylaxie, angioedème et/ou urticaire entre 2 et 6 heures après

Adresse e-mail : s.jacquenet@genclis.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.01.027>

1877-0320/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

consommation de viandes de mammifères. L'allergie est immédiate si l'aliment en cause est un abat, particulièrement le rognon [3].

D'autres dérivés issus de mammifères entrent dans notre alimentation courante, comme les produits laitiers et les gélatines, préparées à partir de collagène de peau et d'os de porc et de bœuf, et sont sources d'allergies semi-retardées [4,5]. Beaudouin et al. rapportent le très illustratif cas d'une patiente dont l'allergie à alpha-gal a évolué sur 10 ans, débutant par des anaphylaxies récidivantes après consommation de viandes rouges et se déclinant ensuite en réactions à la consommation de produits laitiers et de gélatine [6]. Cette évolution traduit l'aggravation de sa sensibilisation à alpha-gal qui ne fait qu'augmenter.

3. Sensibilisation anti-alpha-gal de type IgE : rôle des tiques

Platts-Mills et son équipe ont montré que les tiques jouent un rôle majeur dans la sensibilisation à alpha-gal, mais leur rôle exact reste flou [7]. Des coupes de tiques ont révélé la présence d'épitopes alpha-gal [8], mais personne ne sait si la tique est directement responsable de la réponse IgE ou si elle n'est que le réservoir de protéines d'origine hétérologue transmises lors des piqûres d'un organisme à un autre ou encore le réservoir d'organismes symbiotiques comme *Rickettsia*.

4. Quand suspecter une allergie à alpha-gal ?

En dehors d'un traitement anti-cancéreux au cetuximab, le diagnostic d'allergie à alpha-gal peut être rendu difficile et tardif par le délai de survenue des symptômes.

4.1. Éléments d'interrogatoire

4.1.1. Piqûres de tiques

De nombreux patients expliquent que leur allergie aux viandes rouges se manifeste principalement après des piqûres de tiques ayant donné lieu à une importante réaction locale, causant des lésions cutanées douloureuses et persistantes. Toutefois, l'absence de ce critère ne permet pas d'écarter avec certitude une allergie à alpha-gal.

4.1.2. Absence de caractère systématique des réactions

Chaque repas à base d'aliments sources d'alpha-gal n'induit pas nécessairement une réaction. L'allergie à alpha-gal, comme les autres allergies alimentaires, semble facilitée par des facteurs associés (alcool, effort, prise médicamenteuse...). Par ailleurs, la proximité temporelle d'une piqûre de tique semble jouer un rôle de rappel, conduisant à un pic de production des IgE anti-alpha-gal accentuant le risque de réaction systémique [2,7].

4.2. Tests cutanés

Les prick-tests aux extraits de viandes ou aux viandes fraîches sont en général décevants, rarement positifs ou faiblement [2]. Malgré leur richesse en résidus alpha-gal, les prick-tests aux rognons ne sont pas plus performants [3].

4.3. IgE spécifiques

4.3.1. IgE spécifiques des viandes

Les IgE spécifiques des viandes sont généralement positives [2]. Mais elles ne permettent qu'à prouver l'imputabilité des viandes dans la réaction, pas celle de l'épitope alpha-gal, les réactifs contenant également de nombreux épitopes protéiques.

4.3.2. IgE spécifiques d'alpha-gal

À l'heure actuelle, le seul test de routine disponible commercialement est un ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific) basé sur l'utilisation de la thyroglobuline bovine, riche en alpha-gal [1]. Il permet de doser l'ensemble des IgE spécifiques dirigées contre cette protéine, c'est-à-dire les IgE anti-alpha-gal mais également les IgE dirigées contre d'éventuels épitopes protéiques existant sur cette protéine.

4.4. Test de provocation orale (TPO)

L'absence de réaction systématique et le délai de réaction rendent l'issue d'un TPO aux viandes incertaine et imprévisible. Ainsi, l'équipe de Platts-Mills a réalisé un TPO chez 12 patients adultes volontaires ayant des IgE spécifiques anti-alpha-gal et rapportant des réactions d'urticaire retardée après consommation de viande rouge [9]. Dix des 12 TPO se sont révélés positifs avec des réactions retardées sans signe avant-coureur. Le symptôme initial le plus souvent rapporté a été un prurit palmaire et/ou plantaire avec un érythème et une urticaire progressant rapidement. La gêne respiratoire n'a été qu'exceptionnellement rapportée. Malgré les précautions ayant entouré les TPO, deux cas ont nécessité le recours à de l'adrénaline.

5. Conclusion

Les allergies médiées par l'épitope alpha-gal sont de description récente mais elles semblent actuellement en très forte progression, principalement aux États-Unis (plus de 1000 cas vus en consultation par Platts-Mills et al. depuis 2009) et en Australie. Dans l'édition du 27 décembre 2013 du Sydney Morning Herald, Sheryl van Nunen rapportait un à deux nouveaux cas d'allergie aux viandes rouges chaque semaine. À l'heure actuelle, la raison de cette augmentation n'est pas connue mais la progression du nombre de cervidés, réservoirs naturels des tiques, et par voie de conséquence des tiques elles-mêmes, est l'hypothèse la plus souvent avancée.

Déclaration de liens d'intérêts

S.J. est employée de la société Genclis SA.

Références

- [1] Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358(11):1109-17.
- [2] Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat

- in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):426–33.
- [3] Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy* 2012;67(5):699–704.
- [4] Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, Commins S. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1334–42 [e1].
- [5] Ebo DG, Faber M, Sabato V, Leysen J, Gadisseur A, Bridts CH, et al. Sensitization to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal): experience in a Flemish case series. *Acta Clin Belg* 2013;68(3):206–9.
- [6] Beaudouin E, Thomas H, Nguyen-Grosjean VM, Picaud J, Moumane L, Richard C, et al. Allergie à galactose-alpha 1,3 galactose (alpha gal): une observation singulière et revue bibliographique. *Rev Fr Allergol* 2015;55:492–7.
- [7] Commins SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(5):1286–93, e6.
- [8] Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, Johansson M, Bengtsson U, Ahlen G, et al. Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013;68(4):549–52.
- [9] Commins SP, James HR, Stevens W, Pochan SL, Land MH, King C, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1):108–15.