



HAL
open science

Etude des cas d'anaphylaxie alimentaire aux viandes de mammifères non primates par les IgE spécifiques pour le carbohydrate de galactose-alpha-1,3-galactose, déclarés au réseau d'allergovigilance de France et Belgique francophone du 18 septembre 2008 au 4 juin 2014

Hélène Thomas

► **To cite this version:**

Hélène Thomas. Etude des cas d'anaphylaxie alimentaire aux viandes de mammifères non primates par les IgE spécifiques pour le carbohydrate de galactose-alpha-1,3-galactose, déclarés au réseau d'allergovigilance de France et Belgique francophone du 18 septembre 2008 au 4 juin 2014. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01731815

HAL Id: hal-01731815

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731815>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2015

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Générale

Par

Hélène THOMAS

Le 16 septembre 2015

**ETUDE DES CAS D'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE AUX VIANDES DE
MAMMIFÈRES NON PRIMATES PAR LES IgE SPECIFIQUES POUR LE
CARBOHYDRATE DE GALACTOSE- α -1,3-GALACTOSE, DECLARES AU
RESEAU D'ALLERGOVIGILANCE DE FRANCE ET BELGIQUE
FRANCOPHONE DU 18 SEPTEMBRE 2008 AU 4 JUIN 2014**

Examineur de la thèse :

JURY :

Mme BARBAUD Annick,

Professeure de la faculté de médecine Nancy,
présidente du jury

Mme MONERET-VAUTRIN Denise – Anne, Professeure émérite

M. SCHWEITZER Cyril,

Professeur de la faculté de médecine de Nancy

M. SCHMUTZ Jean-Luc,

Professeur de la faculté de médecine de Nancy

M. BEAUDOUIN Etienne,

Docteur en médecine

Président de l'Université de Lorraine : **Professeur Pierre MUTZENHARDT**
Doyen de la Faculté de Médecine : **Professeur Marc BRAUN**

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Assesseurs:

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	Professeur Bruno LEHEUP
- Plan campus :	Professeur Laurent BRESLER
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Didier MAINARD
- Recherche :	Professeur Jacques HUBERT
- Relations Internationales :	Docteur Christophe NEMOS
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Professeure Annick BARBAUD
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON

Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta

TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
Michel WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER -

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Professeur François KOHLER (jusqu'au 1er novembre) – Professeure Eliane ALBUISSON –
Professeur Nicolas JAY (à partir du 1er novembre)

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY –

Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX –

Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame

Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A mon Maître et présidente Madame le Professeur BARBAUD Annick

Professeure de Dermatologie-Vénérologie

Chevalier de l'ordre des Palmes Académique

Chevalier de l'Ordre National de la légion d'Honneur

Vous me faites l'honneur de votre présence à la présidence du jury de ma thèse

Je vous remercie pour vos conseils, vos encouragements et votre disponibilité.

Veillez recevoir à travers cette thèse, l'assurance de mon profond respect.

A mes Maîtres et juges :

Monsieur le Professeur SCHMUTZ Jean-Luc

Professeur de Dermatologie-Vénérologie

Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse,

Veillez trouver ici l'expression de ma haute considération et mes remerciements.

Monsieur le Professeur SCHWEITZER Cyril

Professeur de Pédiatrie

Vous me faites l'honneur de votre présence parmi le jury de cette thèse,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail

Ainsi que pour votre disponibilité.

Mme MONERET-VAUTRIN Denise – Anne, Professeure honoraire

Professeure émérite de médecine interne

Vous avez eu la gentillesse de me proposer ce sujet de thèse et je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée.

Vous avez su m'accompagner, m'orienter avec patience et encouragements, dans l'élaboration de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma considération et mes remerciements.

J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

A mon directeur de thèse et juge :

Monsieur le Docteur BEAUDOUIN Etienne

Interniste et allergologue

Vous avez permis l'élaboration de cette thèse par la proposition d'un sujet, en apportant vos connaissances et en encourageant sa rédaction.

Vous avez su vous rendre disponible, m'accompagner et m'encourager à chaque fois que cela était nécessaire.

Je vous en remercie, et espère avoir été à la hauteur de vos attentes

Avec mes sentiments respectueux.

A Madame Sélina TSCHEILLER

Assistante administrative du réseau d'allergo-vigilance

Je vous remercie pour votre disponibilité sans limite,

L'aide précieuse apportée dans le recueil des données et l'accès aux connaissances bibliographiques.

Veillez trouver ici ma profonde reconnaissance.

A madame JACQUENET Sandrine

Docteur en biologie moléculaire

En charge du département d'allergologie au laboratoire Genclis

Pour votre participation rapide et exhaustive en l'acquisition de connaissances en immunobiologie

Veillez recevoir mes remerciements.

A Monsieur le Docteur HATAHET Riad

Docteur en pédiatrie, Pneumo-Allergo-Pédiatre

Pour l'Inspiration, l'élan et l'amour que vous m'avez transmis de l'allergologie

Vous avez été un exemple de dévouement

Ma réussite est aussi la vôtre.

A mes parents et à mes sœurs

Pour votre patience, vos encouragements illimités apportés tout au long du travail.

Vous m'avez toujours soutenus, ma réussite est aussi la vôtre.

A mes amis

Pour avoir su entretenir ma bonne humeur,

J'attends encore de nombreuses parties de rigolades et bons moments ensemble.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

INTRODUCTION.....	14
PARTIE I.....	16
LES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR L'ANAPHYLAXIE α-GALACTOSE.....	16
I) LA DECOUVERTE DES REACTIONS ALLERGIQUES PAR ALPHA-GALACTOSE	17
II) LA PHYSIOPATHOLOGIE DU COUPLE ANTICORPS ET ANTIGENE α -GALACTOSE	20
1) <i>L'anticorps anti α-galactose.....</i>	<i>20</i>
2) <i>L'épitope galactose-α-1,3-galactose.....</i>	<i>21</i>
III) LES SITES D'EXPRESSION DE L'ÉPITOPE α -GALACTOSE	24
1) <i>Les espèces de mammifères α-gal.....</i>	<i>24</i>
2) <i>L'expression de l'épitope α-galactose dans les tissus et organes.....</i>	<i>25</i>
3) <i>L'épitope α-galactose dans les autres produits de l'alimentation.....</i>	<i>26</i>
4) <i>L'expression de l'épitope α-galactose dans les médicaments.....</i>	<i>29</i>
5) <i>Les propriétés biophysiques et chimiques de l'épitope α-gal.....</i>	<i>31</i>
IV) LA MALADIE ALLERGIQUE PAR ALPHA-GALACTOSE.....	32
1) <i>Les allergies à la viande de mammifère.....</i>	<i>33</i>
2) <i>Les voies de sensibilisation.....</i>	<i>34</i>
3) <i>Anaphylaxie par alpha-galactose.....</i>	<i>40</i>
4) <i>Le diagnostic des anaphylaxies par alpha-galactose.....</i>	<i>43</i>
5) <i>Le traitement des réactions par alpha-galactose.....</i>	<i>48</i>
PARTIE II.....	50
L'ETUDE DES CAS D'ANAPHYLAXIE α-GALACTOSE.....	50
I) MATERIEL ET METHODE	51
1) <i>Type d'étude.....</i>	<i>51</i>
2) <i>Recueil des données.....</i>	<i>51</i>
3) <i>Le recrutement des patients.....</i>	<i>52</i>
4) <i>Les examens complémentaires.....</i>	<i>53</i>
II) RESULTATS	55
1) <i>Distribution et caractéristiques de la population.....</i>	<i>55</i>
2) <i>Manifestations cliniques.....</i>	<i>55</i>
3) <i>Les viandes coupables dans l'anaphylaxie déclarée.....</i>	<i>56</i>
4) <i>Les autres produits alimentaires exprimant l'épitope α-galactose.....</i>	<i>57</i>
5) <i>La présence de cofacteurs.....</i>	<i>57</i>
6) <i>L'exposition aux tiques.....</i>	<i>58</i>

7) <u>Les Tests cutanés</u>	58
8) <u>Les analyses sur sérum</u>	60
III) DISCUSSION	62
1) <u>Distribution et caractéristiques de la population</u>	62
2) <u>Manifestations cliniques</u>	63
3) <u>Les viandes coupables dans l'anaphylaxie déclarée</u>	63
4) <u>Les autres produits alimentaires exprimant α-galactose</u>	64
5) <u>les cofacteurs</u>	66
6) <u>L'exposition aux morsures de tiques</u>	67
7) <u>Tests cutanés</u>	70
8) <u>Les analyses sur sérum</u>	72
IV) CONCLUSION.....	75
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76
LES ANNEXES	80

INTRODUCTION

L'anaphylaxie alimentaire est définie par Boyce et al. et par la World Allergy Organization comme étant une réaction allergique systémique sérieuse à un aliment, d'installation rapide et pouvant occasionner un décès.

Le diagnostic de la réaction d'anaphylaxie est essentiellement clinique. Il s'agit d'une réaction systémique immédiate survenant dans les deux premières heures après l'exposition à une source allergénique, qui atteint généralement deux organes ou systèmes de notre corps parmi la peau et les muqueuses, le système gastro-intestinal, respiratoire et cardiovasculaire. (1-3)

La découverte de la source allergénique responsable d'une réaction allergique nécessite généralement un interrogatoire systématique et exhaustif. Les sources sont suspectées par la répétition de réactions d'installation rapide après une exposition stéréotypée, puis le diagnostic est affirmé à l'aide des examens complémentaires cutanés immédiats et *in vitro*, avec le sérum du patient.

L'anaphylaxie à la viande de mammifère par les IgE spécifiques au carbohydrate galactose- α -1,3-galactose (α -gal) est à ce jour peu connue et la première publication et description clinique a été réalisée en 2009. (4) En effet, l'un des patients de cette étude a développé plusieurs réactions anaphylactiques sur une période de dix ans dont quatorze épisodes sérieux avant d'obtenir un diagnostic.

La caractéristique qui permet de mieux comprendre la difficulté du diagnostic est que contrairement aux anaphylaxies alimentaires traditionnelles, la réaction anaphylactique à la viande de mammifère par le sucre α -galactose débute seulement 3 à 6 heures après l'exposition et ne survient pas systématiquement après chaque ingestion d'aliment contenant de l' α -gal. Ainsi la question se pose des facteurs pouvant influencer le seuil de tolérance clinique.

Les caractéristiques cliniques et leur connaissance récente sont responsables du retard diagnostique de l'anaphylaxie aux viandes de mammifères par α -galactose et de sa classification erronée en anaphylaxie idiopathique. (5)

Néanmoins, rapidement les cas publiés se multiplient dans le monde, depuis la découverte en 2009 aux Etats-Unis, où il est suspecté plusieurs centaines de cas dans la région du sud-est(4,6) . Dans la même année, des cas sont confirmés en Australie (7) puis en Europe avec la Suisse, l'Allemagne, et la France (8,9) et finalement en 2011 en Espagne (10) .

Ensuite l'épitope α -galactose est particulier par son appartenance à la famille des déterminants carbohydrates, ou sucres qui étaient auparavant reconnus pour leur innocuité clinique et qu'il ne s'agissait pas d'une protéine.

Ainsi cette thèse va permettre dans une première partie de faire le point sur l'ensemble des connaissances actuelles concernant l'épitope saccharidique de galactose- α 1,3-galactose, sa nature, ses sources allergéniques, et les réactions dont il est responsable.

Puis la deuxième partie développera l'étude des cas d'anaphylaxie aux viandes de mammifère par α -galactose, déclarés du 18 septembre 2008 au 4 juin 2014 au sein du réseau d'allergo-vigilance de France et Belgique francophone. Ceci permettra une approche de la prévalence de l'anaphylaxie α -galactose parmi les anaphylaxies alimentaires ainsi qu'une description clinique supplémentaire.

PARTIE I

LES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR L'ANAPHYLAXIE α -GALACTOSE

I) LA DECOUVERTE DES REACTIONS ALLERGIQUES PAR ALPHA-GALACTOSE

Déterminer l'aliment coupable dans une allergie alimentaire est souvent évident lors d'un développement immédiat des symptômes après ingestion et lors d'une survenue systématique lors de son ingestion. Le plus difficile est d'obtenir des connaissances sur la molécule allergénique et sa capacité à être responsable d'une allergie croisée.

L'identification des réactions médiées par l'épitope d'alpha-galactose a commencé par la constatation aux États-Unis de réactions d'hypersensibilité immédiate au cétuximab, anticorps monoclonal d'administration intraveineuse utilisé dans la thérapeutique contre le cancer colorectal métastatique, et le cancer cutané épidermoïde de la tête et du cou.

Le cétuximab est un anticorps chimérique, recombinant, spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique, qui a été mis sur le marché américain en mars 2006.

Dès sa commercialisation, il a été constaté des réactions d'hypersensibilité immédiates parfois sévères allant jusqu'au décès (11), dans certaines régions des États-Unis.

Etonnamment, celles-ci survenaient lors de la première administration et avec des prévalences à variations géographiques. En effet les réactions semblaient se concentrer dans la région du sud-est des États-Unis, incluant le Tennessee, la Caroline du Nord, l'Arkansas, la Virginie, la Louisiane, le Mississippi, l'Illinois et le Kentucky, avec une prévalence pouvant atteindre les 22%. En revanche, le taux atteignait moins de 1% dans les centres du nord-est des États-Unis.

Lors d'un essai clinique réalisé en 2008 par Chung C.H. et al., il a été démontré que les réactions survenaient lors de la première exposition car les patients produisaient des IgE pré-existantes contre le cétuximab. Puis ils ont montré que l'anticorps était spécifique à un épitope oligosaccharidique galactose- α -1,3-galactose, exprimé sur la chaîne lourde du cétuximab. (12)

En effet, les auteurs ont dosé les IgE anti-cétuximab avant l'administration du cétuximab dans le sérum de 76 patients atteints d'un cancer et résidant dans le sud des Etats-Unis. La recherche d'IgE spécifiques est également faite chez 72 patients contrôles sains du Tennessee, puis chez 49 sujets contrôles de Californie atteints de cancer dont trois traités par le cétuximab, et enfin 341 sujets contrôles de Boston. Ceci permettait de déterminer l'influence de la zone géographique, de la présence d'un cancer et du traitement lui-même, dans la production des IgE anti-cétuximab.

25/76 sujets traités par cétuximab dans le sud des Etats-Unis dont le Tennessee ont fait une réaction hypersensibilité et 17/25 présentaient des IgE sériques anti-cétuximab avant administration. Comparativement, ces IgE étaient produites chez 1/51 patients qui n'avaient pas eu de réaction d'hypersensibilité, démontrant ainsi la présence d'un anticorps préexistant responsable de la survenue des réactions au cétuximab.

Finalement, dans la population contrôle sain du Tennessee 15/72 produisaient des anticorps anti-cétuximab. Il y a donc une prévalence similaire de production des anticorps dans les groupes de patients sains ou atteints de cancer avant tout traitement sur une même région à plus de 20%. Quant aux habitants de la ville de Boston et de Californie, dans les sera la présence d'anticorps n'était que de 0,6% et 6,1% respectivement. Les variations de prévalence semblaient plutôt dépendre du lieu de résidence des patients.

Parallèlement des patients de cette étude qui présentaient une hypersensibilité au cétuximab ont déclaré avoir eu des réactions alimentaires sévères anaphylactiques ou à type d'angioedèmes, quelques heures après l'ingestion de viandes de porc ou de bœuf.

La variation géographique des prévalences des réactions d'hypersensibilité au cétuximab a orienté la recherche d'une sensibilisation primaire provoquée par l'exposition à une source parasitaire, fongique ou par les tiques. Mais les premières investigations américaines de Commins S.P. et al. ont permis d'éliminer l'hypothèse des ascaris, helminthes et inhalations fongiques.

C'est finalement l'observation d'une association d'un taux élevé régional d'hypersensibilité au médicament, corrélé à un taux élevé pour la fièvre pourpree des

Montagnes Rocheuses, consécutive aux piqûres de tiques, qui fut le premier indice du coupable.

De plus de nombreux patients aux Etats-Unis déclaraient que leurs réactions à la viande sont survenues à la suite de multiples morsures de tiques. Ainsi le rôle inducteur des piqûres de tiques est démontré et ce fait est corroboré par l'équipe australienne du Dr Van Nunen à Sydney. (13)

II) LA PHYSIOPATHOLOGIE DU COUPLE ANTICORPS et ANTIGENE α -GALACTOSE

1) L'anticorps anti α -galactose

a) La découverte et le rôle de l'IgG anti- α -galactose

En 1984 Galili et al. ont découvert une IgG constituant plus de un pour cent des IgG circulantes dans notre sérum qui possède une spécificité pour l'épitope alpha-galactose.(14)

Leurs recherches portaient sur le rôle et la régulation de la production des IgG qui constituent notre sérum. En effet, les anticorps produits à la suite de vaccinations et de l'immunisation contre un agent infectieux constituent une faible proportion de nos IgG et notre connaissance était encore très limitée quant à la grande majorité des IgG restantes.

Ainsi l'équipe a découvert qu'une grande proportion des immunoglobulines G dans notre sérum était la résultante d'une immunisation continue à des antigènes naturels auxquels nous sommes constamment exposés, dont certaines, à un taux élevé, ont une spécificité pour des carbohydrates, plus communément appelés sucres.

Ces IgG anti-saccharides à haute titration incluent par exemple les IgG dirigées contre le groupe antigénique du système ABO, et sont spécifiques pour l'antigène saccharidique de groupe A ou B. Il existe également les IgG anti Thomsen-Friedenreich qui ont une spécificité galactose- β 1-4-galactose, et qui sont le résultat d'une reconnaissance immunitaire de notre microbiote intestinal et pulmonaire.

C'est en travaillant sur le rôle et la provenance de ces IgG qu'en 1985, l'équipe de Galili et al. démontre que l'IgG anti α -galactose, qui est présente chez tous les êtres humains de façon ubiquitaire, est capable de lier plus de 1% des globules rouges sanguins humains normaux sénescents mais également avec une plus grande proportion les globules rouges anormaux ou thalassémiques.

Ainsi le rôle de cet anticorps naturel chez l'homme est de participer à l'élimination extravasculaire des globules rouges anormaux et sénescents.

Ce sont ces mêmes auteurs qui vont découvrir par la suite la structure de l'épitope α -gal et sa distribution chez les mammifères et sur des bactéries de la flore intestinale.(15)

b) La régulation de l'IgG anti α -galactose

L'IgG anti α -galactose est ubiquitaire chez l'Homme avec une production abondante et continue au cours de la vie.

Galili et al. ont alors émis l'hypothèse que des bactéries de la flore intestinale saine, porteuses de l'épitope, pourraient être responsables d'une stimulation immunitaire continue et être à l'origine de la production abondante des IgG naturelles α -gal.

Ils ont alors mis en évidence l'expression de l'épitope α -gal sur les lipopolysaccharides de membrane d'entérobactéries telles que les Klebsielles, Serratia, Escherichia Coli et Salmonella prélevées dans des selles humaines saines en reproduisant in vitro l'interaction avec l'immunoglobuline G anti α -gal.(16)

Ainsi la reconnaissance par notre système immunitaire des innombrables bactéries de la flore naturelle intestinale constitue l'origine d'une production continue d'immunoglobuline G alpha-galactose à plus de 1% des IgG circulantes à l'origine de l'élimination de nos globules rouge anormaux ou sénescents.

2) L'épitope galactose- α -1,3-galactose

a) La structure de l'épitope galactose- α -1,3-galactose

Un épitope est un fragment d'une molécule allergénique qui est reconnu par notre système immunitaire et qui va induire la réponse immunitaire. Il est également appelé déterminant antigénique.

La molécule allergénique est elle-même un sous-groupe des antigènes, mais qui se caractérise parmi eux par l'induction d'une réponse immunitaire particulière allergique.

L'allergène peut être constitué de un ou plusieurs épitopes ou déterminants allergéniques qui lui confèrent son immunogénicité. A chaque épitope correspond un anticorps spécifique.

Dans la grande majorité des cas, l'antigène responsable d'une allergie alimentaire est de nature protéique. Dans le cas d'une molécule protéique, l'épitope se compose d'un enchaînement d'acides aminés et peut être linéaire ou conformationnel. Quelques grandes familles protéiques seulement, par leur présence dans les produits alimentaires, provoquent des allergies croisées. (17)

L'épitope galactose- α -1,3-galactose est très atypique car il appartient au groupe de macromolécules appelées les carbohydrates, saccharides ou encore sucres. Il est très inhabituel pour un sucre d'être à l'origine de réactions cliniques allergiques.

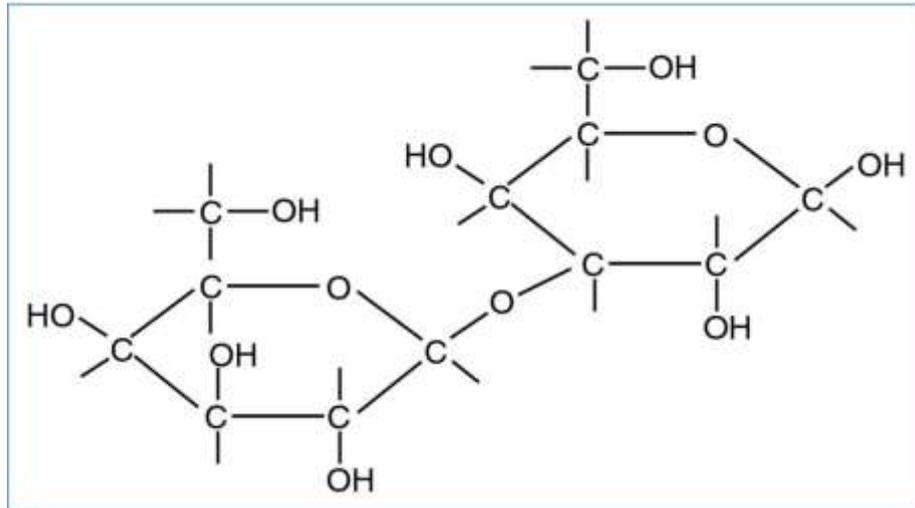
Les sucres sont des molécules constituées d'atomes d'hydrogène, carbone et oxygène qui peuvent former des sucres simples autrement nommés monosaccharides comme le glucose, fucose et galactose, ou bien former des macromolécules complexes qui sont les polysaccharides à partir de liaisons osidiques.

Les carbohydrates sont représentés dans de nombreux aliments et peuvent être responsables de réactivités cutanées croisées extensives. On estime que 15-30% des patients allergiques génèrent des IgE anti-glucides avec parfois une positivité des prick-tests. Cependant les études montrent leur bénignité clinique et leur faible capacité à induire une dégranulation des basophiles in vitro. (18)

Ces épitopes saccharidiques sont appelés les déterminants carbohydrates, CCD pour la dénomination anglaise « cross-reactive carbohydrate determinants ».

En revanche le carbohydrate α -gal représente une nouveauté en étant l'unique sucre connu pour être à l'origine de réactions alimentaires sévères pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

L'épitope galactose- α -1,3-galactose se compose d'un galactose terminal relié par une liaison osidique particulière α -1,3, à un galactose sub-terminal appartenant à une structure saccharidique. Finalement les molécules qui contiennent des structures carbohydrates qui expriment ces deux galactoses terminaux avec la liaison osidique α -1-3 sont susceptibles d'être un allergène α -galactose.



Structure de l'épitope α -galactose(19)

Dans une étude il est avancé que les deux galactoses terminaux sont nécessaires mais pas suffisants pour induire une réaction allergique clinique. L'épitope α -galactose est parfois décrit comme gal- α -1,3-gal- β -1,4-glcNac .(20)

b) L'origine de l'expression de l'épitope alpha-galactose par l' α -1,3-galactosyltransferase

L'expression de l'épitope nécessite une enzyme qui est l' α -1,3-galactosyltransferase (α 1,3-GT) qui a pour fonction de transférer le galactose terminal par la liaison osidique spécifique α -1,3 sur le galactose sub-terminal.

Parmi les nombreux types de carbohydrates, le résidu α -gal est exprimé en abondance chez les mammifères et chez certains primates dits du nouveau

continent. En revanche il est absent chez l'Homme, les grands singes et primates dits de l'ancien continent, qui vont produire l'anticorps anti α -galactose. (21)

En effet l'Homme aurait perdu la capacité d'exprimer l'enzyme α -1,3-GT à la suite d'un événement évolutif chez les primates de l'ancien continent il y a environ 28 millions d'années. Le gène α -1,3-GT est présent dans le génome humain, sous forme cryptique dont la lecture est rendue impossible à la suite de plusieurs mutations dont une mutation non sens. L'expression est présente en exception sur les globules rouges humains sénescents ou anormaux et aboutit à leur élimination.

L'hypothèse soutenue est qu'un agent infectieux exprimant l'épitope α -gal aurait été à l'origine d'une forte pression sélective sur les primates de l'ancien continent par le biais d'une épidémie dont les primates exprimant l'épitope alpha-galactose aurait été moins aptes à se défendre. Alors que les primates n'exprimant pas le résidu α -galactose, auraient été en mesure de produire les anticorps α -gal, favorisant le contrôle de l'infection. (22,23)

III) LES SITES D'EXPRESSION DE L'ÉPITOPE α -GALACTOSE

1) Les espèces de mammifères α -gal

Annexe 1 : Expression de l'épitope alpha-galactose sur les cellules de mammifères (21)

L'épitope α -galactose est susceptible d'être présent dans toutes les viandes de mammifères hormis les primates d'Afrique centrale et du sud tels que le gorille, babouin, chimpanzé et l'Homme qui ont perdu l'expression du gène de l'enzyme α -1,3-galactosyltransférase.

Les mammifères expriment en abondance l'antigène α -gal sur les éléments saccharidiques des protéoglycanes et glycolipides de membranes cellulaires. Sa présence est démontrée chez la souris, le rat, le lapin, le hamster, le porc, le mouton, le chien, la vache, le cheval, le dauphin, le marsupial, l'opossum et le lémurien.

Les vertébrés non mammifères en revanche ne l'expriment pas tels que les oiseaux, et volailles comme le poulet, la dinde et le canard ainsi que les reptiles et amphibiens comme le poisson, la grenouille. (21)

C'est ce que semble conforter plusieurs études développées chez des patients avec une allergie étendue aux viandes de mammifère par alpha galactose, par l'absence d'IgE spécifiques et la négativité des prick-tests

En effet, dans une étude où les prick-tests sont réalisés chez des patients ayant développé une réaction d'anaphylaxie, d'angioedème ou d'urticaire à la viande de mammifère. Les prick-tests sont négatifs chez 9 sujets lorsqu'ils sont réalisés avec un extrait commercial de poulet et chez 5 sujets, avec de la viande de poulet fraîche. Ils sont également obtenus négatifs chez 8 sujets avec un extrait commercial de dinde, et chez 8 sujets avec un extrait de cabillaud commercial (positivité définie par une papule de 4mm de diamètre ou plus).

Chez 5 sujets européens d'anaphylaxie à la viande de mammifère, les dosages d'IgE spécifiques pour le poulet et la dinde sont négatifs chez 5/5 sujets, et 4/4 sujets testés respectivement. (4,10)

2) L'expression de l'épitope α -galactose dans les tissus et organes

Initialement la présence d' α -galactose a été montrée sur les glycoprotéines et glycolipides de membranes cellulaires comme le globule rouge, la lignée lymphoïde et fibroblastes mais la découverte des tissus et organes qui expriment l'épitope α -gal s'est développée avec la recherche concernant la xénotransplantation d'organes.

En effet l'antigène α -galactose est le xénoantigène majeur reconnu lors des greffes porc à Homme.(24) Connaître les composants tissulaires et organes qui expriment le résidu alpha-galactose avait donc un intérêt pronostic concernant les risques de rejet vasculaire hyperaigu du greffon par des IgM anti α -galactose puis après quelques jours le rejet tissulaire aigu par les IgG anti α -galactose.

Ainsi en 2000, une étude met en évidence la présence du carbohydrate dans les organes de porc en utilisant des anticorps de babouins anti α -galactose considérés comme étant similaires à ceux de l'homme, puis en testant leur réactivité avec différents éléments de la matrice extracellulaire du porc.

On découvre ainsi que les protéoglycanes tels que la laminine, la thyroglobuline(25), la fibronectine, l'héparane sulfate qui sont les composants principaux de la matrice extra cellulaire dans de nombreux tissus expriment l'antigène ainsi que les membrane basales.

On détecte sa présence sur les cellules comme les fibroblastes, chondrocytes, et macrophages, mais aussi les cellules endothéliales, épithéliales, et les cellules musculaires lisses à différents taux.

Les organes expriment à différents taux l'épitope. Par ordre décroissant, le plus riche est le rein puis le foie, le poumon, le cœur et les gros vaisseaux et canaux pancréatiques (23,26)

3) L'épitope α -galactose dans les autres produits de l'alimentation

a) Dans la gélatine et produits dérivés d'origine animale

La gélatine animale qui est fabriquée à partir de collagène de peau ou os est principalement d'origine bovine ou porcine. Celle-ci est ensuite utilisée dans de nombreux produits du quotidien comme les soins capillaires et shampoings ainsi que pour les médicaments comme les colloïdes, les vaccins, et pour la conception de gélules. On en utilise également dans l'alimentation pour constituer des confiseries, épaissir des sauces ou glaçages.

Des auteurs australiens ont effectués des prick-tests avec des colloïdes dérivés de gélatine bovine chez 1335 adultes qui se sont présentés en consultation d'allergologie pour des réactions allergiques au venin d'insectes, aliments, médicaments et idiopathiques. (27)

Ainsi 40 patients étaient sensibilisés à la gélatine et parmi eux, 30 avaient également une allergie à la viande. Chez les 30 patients allergiques aux viandes et sensibilisés à la gélatine, 12 ont développé des réactions à la gélatine. Les auteurs ont obtenu des IgE anti α -gal chez 20 sur 22 patients sensibilisés à la gélatine. Et les IgE anti α -gal étaient positives chez 20 sur 24 patients allergiques aux viandes de mammifères.

Finalement il a été démontré une forte corrélation entre les prick-tests à la gélatine et la présence d'IgE anti α -gal. Une réaction aux gélatines alimentaires d'origine animale est possible et même fréquente chez les patients qui ont une allergie à la viande de mammifère car cela concerne plus d'un tiers des cas dans cette étude.

Les auteurs ont également évalué la concentration d' α -galactose dans les colloïdes thérapeutiques contenant de la gélatine d'origine bovine à un taux de 0,52 $\mu\text{g}\alpha\text{-gal/g}$ dans la Gélofusine® et 0,44 $\mu\text{g}\alpha\text{-gal/g}$ dans l'Haemacel®.

Une étude flamande rapporte également 3 cas d'allergie à la gélatine chez 9 patients avec une allergie aux viandes de mammifères par alpha-galactose. (28)

Les réactions à la gélatine par α -gal sont immédiates, parfois anaphylactiques lors d'une exposition intraveineuse notamment aux colloïdes comme Haemacel® et Gélofusine® mais aussi peuvent être à l'origine de réactions alimentaires retardées par l'ingestion de confiseries contenant de la gélatine alimentaire. Les réactions alimentaires à la gélatine par α -galactose diffèrent des réactions alimentaires à la gélatine traditionnelles par un début retardé des symptômes.

b) L'épitope α -galactose dans les produits laitiers

Les produits laitiers d'origine bovine expriment le sucre α -galactose comme l'ont démontré des auteurs en le dosant dans la crème épaisse à 1,4 $\mu\text{g}\alpha\text{gal/g}$. (mais indétectable dans le lait pour un seuil de détection à 0,01 μg). (27)

De même certains patients atteints d'une allergie aux viandes de mammifères par α -galactose, vont développer des douleurs abdominales, et diarrhées quelques heures après l'ingestion de produits laitiers. Ce sont généralement ceux qui présentent les

réactions les plus sévères (29) Ainsi 3/8 cas d'allergie à la viande par α -galactose en Finlande ont des symptômes à l'ingestion du lait, (28) et 10/24 adultes avec une allergie à la viande par α -gal aux Etats-Unis. (4)

Généralement les prick-tests aux extraits commerciaux permettent rarement l'obtention d'une positivité contrairement aux IDR par extraits commerciaux à 0,03 ml à 10⁻² qui sont positif à 100% chez 10 patients testés allergiques aux viandes dans une étude (4) .

Les IgE au lait de vache sont aussi très souvent positives, comme le montre une étude, avec 34 dosages positifs sur 45 cas d'allergie à la viande par alpha gal chez l'enfant.(28–30)

49 cas d'enfants qui développaient des anaphylaxies retardées, angioedèmes et urticaires aux viandes, ont été publiés aux Etats-Unis. Tous les sujets étaient positifs pour l'IgE anti α -gal, et 34/45 l'étaient aussi pour les IgE lait de vache. De plus, les auteurs ont réalisé sur trois sérums de patients une inhibition des IgE alpha-galactose, qui annulait la positivité du résultat d'IgE lait de vache.

Par ailleurs, un dosage des protéines composant de lait de vache a été réalisé chez les patients qui étaient positifs pour les IgE lait de vache.

Le dosage était négatif chez 31/35 sujets pour les IgE anti β -lactoglobuline (Bos d 5), chez 32/35 pour l'IgE anti α -lactalbumine (Bos d 4), et 33/35 pour l'IgE spécifique à la caséine (Bos d 8). Cela suggère que l'expression α -gal dans le lait de vache de dépend pas de ces protéines.

Cependant il n'y a pas de données publiées concernant d'autres allergènes bovins tels que l'immunoglobuline bovine (Bos d 7) et la sérumalbumine bovine (Bos d 6).

Chez ces mêmes patients, il est obtenu une positivité pour les IgE lait de chèvre dans 7/35 cas.

Cette étude pédiatrique précise également que si l'allergie au lait de vache est l'allergie alimentaire la plus fréquente de l'enfant, l'allergie au lait de vache par l'épitope α -gal, épitope mineur dans cette situation, se distingue par son apparition

tardive chez des enfants âgés généralement de plus de 5 ans sans antécédents d'allergie alimentaire, ni maladie allergique. (30)

4) L'expression de l'épitope α -galactose dans les médicaments

Les anticorps monoclonaux qui sont utilisés en thérapeutique sont produits à partir de lignées de cellules eucaryotes de mammifères. Le cétuximab est reconnu pour induire des réactions d'hypersensibilité sévère en exprimant l'épitope α -galactose. Des facteurs de risques ont été identifiés par des auteurs tels que le sexe masculin, le tabagisme actif, l'atopie.(11,31) Mais la plus grande découverte pour prévenir les réactions a été la découverte de la responsabilité de l'épitope alpha-1,3-galactose et le dosage de son l'IgE anti- α -gal ou anti-cétuximab.

Les premières cellules utilisées pour la synthèse d'immunoglobulines recombinantes, sont les lignées cellulaires dérivées de souris SP2/0 et NS0 qui ont la capacité génétique de produire des sucres de structure non humaine comme le saccharide galactose- α -1,3-galactose. Ces sucres non humains affectent à la fois la demi-vie de l'anticorps mais aussi la sécurité des patients. Récemment, des cellules d'ovaire de hamster chinois CHO sont utilisés par l'industrie du médicament pour la synthèse d'immunoglobulines qui n'expriment que très faiblement l'épitope alpha-galactose.

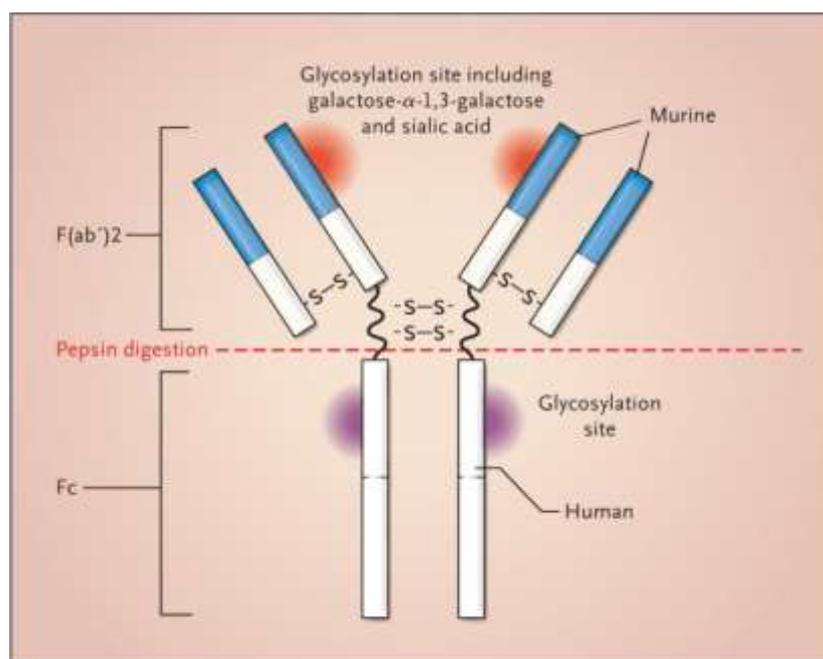
Dans le but de trouver les molécules à risque de réactions d'hypersensibilité par α -galactose, des auteurs américains ont publié en 2011 une étude concernant l'expression et évaluation du taux de glycosylation α -galactose dans six anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique : **le cétuximab (Erbix®), l'infliximab (Remicade®), le palivizumab (Synagis®), le basiliximab (Simulect®), le zalutumumab, le panitumumab (Vectibix®), et l'abatacept (Orencia®).** (20)

Les chercheurs ont montré que l'épitope galactose- α -1,3-galactose était indétectable pour les molécules dérivées de lignées CHO (le zalutumumab et panitumumab) mis à part un taux très faible pour l'abatacept.

En revanche les molécules dérivées de cellules de souris SP2/0 et NS0 qui sont le cétuximab, l'infliximab et le palivizumab, expriment toutes le carbohydrate alpha-galactose à l'exception du basiliximab, produit à partir de cellules NS0.

Ensuite les recherches ont portés sur la capacité des sites exprimant le sucre alpha-galactose, à interagir avec les IgE anti α -galactose. En effet tous n'ont pas la même capacité d'interaction.

Le cétuximab est une molécule recombinante qui a démontré sa capacité à interagir avec les IgE anti α -galactose, par la fréquence des réactions d'hypersensibilité immédiate qu'elle provoque lors de l'administration chez un individu produisant l'anticorps anti α -galactose préexistant. Sa structure et le positionnement des sites α -galactose sont connus depuis 2008, décrits dans le schéma ci-dessous.



Structure du cétuximab (11)

Dans l'étude de 2011, il est montré que l'interaction avec le fragment de liaison à l'antigène (fab) du cétuximab était de la même qualité qu'avec l'ensemble de la molécule de cétuximab. En revanche, le Fc du cétuximab qui exprime également l'épitope α -galactose, n'interagissait pas avec les IgE α -galactose, il en est de même pour de l'infliximab qui n'exprime pas α -gal sur le fragment Fc.

Dans cette étude, la qualité de l'interaction de l'anticorps α -gal avec les sites antigéniques s'explique de plusieurs façons :

- La concentration d' α -gal prédomine très largement sur le fragment fab de la molécule de cétuximab.
- La présence sur le fab de sites de glycosylation alpha-galactose sur chacun des fragments variables des chaînes lourdes.
- Les sites de glycosylation sur le fab sont dans presque 25% des cas bi-alpha-glycosylés alors que sur le fragment constant il y a essentiellement des sites mono-glycosylés.
- Au niveau du fragment constant, l'exposition de l'ensemble des éléments saccharidiques composant l'épitope dominant est réduit.

La même étude de 2008 de Chung, montre quant à elle l'absence d'IgE anti-rituximab chez 11/12 patients qui ont des IgE anti-cétuximab et ayant développé une réaction sévère avec le cétuximab. Le sujet qui produisait des IgE dirigées contre le rituximab, était celui qui avait le taux d'IgE anti-cétuximab le plus élevé. (12)

5) Les propriétés biophysiques et chimiques de l'épitope α -gal

L'épitope α -gal semble conserver une stabilité à la température, avec une évolution de son expression à la cuisson variable, comme le montre une étude française qui a estimé le taux d' α -galactose dans les viandes et le rein par un test ELISA inhibition.

Dans l'étude française de Morisset and al., il est étudié la concentration d' α -gal par une méthode ELISA inhibition dans des viandes rouges crues ou cuites. La capacité de la viande à inhiber la fixation des IgE α -galactose est mesurée. Plus l'inhibition est élevée plus la concentration d' α -galactose est élevée. Le taux d'inhibition est de 94% par le rein de porc cru et 59% par le rein de porc cuit, 12% par la viande de bœuf crue et 9% par la viande de bœuf cuite. En revanche il est obtenu 13% d'inhibition par du rein de bœuf cru et 36% cuit.(8)

De plus on observe une disparition fréquente de l'allergénicité à la cuisson. En effet, les tests cutanés sont généralement négatifs lorsqu'ils sont réalisés avec de la viande cuite.(8)

Aucune étude n'apporte des informations concernant la stabilité de l'épitope α -gal aux enzymes et PH digestif.

IV) LA MALADIE ALLERGIQUE PAR ALPHA-GALACTOSE

Les réactions allergiques dues à une hypersensibilité à l' α -gal ont été décrites pour la première fois aux Etats-Unis. Des patients qui ont développé une telle réaction au cétuximab ont déclaré avoir parallèlement réagi à des viandes de mammifères tels que le porc, le bœuf et le mouton.

Devant le développement de réactions à divers produits de l'alimentation et médicamenteux chez un même individu, on suspecte une allergie croisée.

Celle-ci se définit comme une allergie qui survient en réponse à l'exposition à des sources allergéniques apparemment différentes, parce qu'elles contiennent des déterminants antigéniques communs ou structurellement très proches qui ne seraient pas différenciés par les cellules immunocompétentes.

Ici le déterminant antigénique α -gal est exprimé sur le cétuximab, les viandes de mammifères, les produits laitiers et la gélatine alimentaire.

Auparavant d'autres réactions alimentaires croisées à la viande rouge non médiées par α -galactose étaient déjà reconnues, dont toutes sont directement liées à un épitope de nature protéique. Cependant ces formes d'allergies croisées à la viande n'impliquent pas toujours autant d'espèces de mammifères.

1) Les allergies à la viande de mammifère

L'allergie à la viande de mammifère la plus fréquente est celle médiée par la sérumalbumine bovine, Bos d6, qui est l'allergène majeur impliqué dans les réactions à la viande de bœuf chez les enfants souffrant initialement d'une allergie au lait de vache généralement associée à une dermatite atopique. La prévalence de l'allergie au bœuf chez les enfants allergiques au lait de vache serait de 13 à 20% des cas.

(32) Il s'agit d'une protéine thermolabile, détruite par la cuisson ce qui explique le faible taux de réaction à la viande de bœuf chez les enfants allergiques au lait via la sérumalbumine bovine. La protéine de sérumalbumine présente une homologie partielle inter-espèces expliquant la possibilité de symptômes à l'ingestion de viande de mouton. D'autres protéines peuvent être impliquées plus rarement dans des allergies croisées inter-espèces telles que la protéine musculaire de tropomyosine et la myoglobine.

Les réactions au bœuf peuvent être également liées à l'immunoglobuline bovine ou gammaglobuline bovine qui n'implique pas d'autres espèces.

Par ailleurs d'autres protéines peuvent être impliquées dans les allergies à la viande de mammifère, comme on peut le voir avec le syndrome porc-chat où l'homologie entre l'albumine de porc et de chat est de 82%. L'allergie primaire est celle du chat avec des symptômes respiratoire et ORL via l'albumine de chat, avec dans un second temps des symptômes qui apparaissent lors de l'ingestion de viande de porc crue ou fumée.

Il est décrit d'autres allergies croisées entre les squames et la viande de l'espèce correspondante pour le lapin ou le cheval via la sérumalbumine.

La prévalence de l'allergie aux viandes de mammifère est difficile à déterminer. Cependant, la banque de données du CICBAA qui enregistre les observations d'allergies alimentaires au CHU de Nancy et de Toulouse, a enregistré 14 cas d'allergie à la viande de mammifère sur 1412 observations ; 1,3% chez l'enfant (10 cas sur 726 observations et 1,2% chez l'adulte (4 cas sur 311). (33)

La prévalence de l'allergie à la viande de bœuf est évaluée de 1,5 à 6,5% selon les sources, chez les enfants souffrant de dermatite atopique ou intolérance alimentaire et jusqu'à 20% chez ceux atteints d'allergie au lait de vache. (34)

2) Les voies de sensibilisation

C'est aux Etats-Unis en 2008, lorsqu'il a été découvert que les IgE anti α -galactose responsables de la réaction d'hypersensibilité au cétuximab étaient présentes avant la première administration dans le sérum des patients, et en observant une nette disparité géographique de la prévalence des réactions, que la question s'est posée sur la nature de l'agent sensibilisant.

Les cas de réactions au cétuximab se concentrent ainsi essentiellement dans la zone du Sud-Est des Etats-Unis dans le Tennessee, la Virginie, l'Arkansas et le Missouri, avec une présence d'IgE alpha gal dans le sérum de la population jusqu'à plus de 20% mais très peu en zone urbaine comme la Californie et Boston jusqu'à moins de 6% voire 1%.

Plusieurs pistes ont été évoquées telles que l'origine parasitaire ou fongique, jusqu'à ce que le vrai responsable ait été mis en évidence dans différents continents.

a) Sensibilisation par la tique

Il s'agit des tiques, qui appartiennent à l'ordre des arachnides ou acariens. Celles-ci mêmes, qui passent une partie de leur cycle au sol puis ancrées à la peau des mammifères sauvages ou d'élevages. Mises à part les nombreuses pathologies infectieuses dont elles sont vectrices, plusieurs espèces sont déjà connues pour leur responsabilité dans la survenue de réactions allergiques immédiates parfois anaphylactiques à leurs antigènes salivaires.

Aux Etats-Unis la tique responsable est l'*Amblyomma americanum*, *Ixodes holocyclus* en Australie et l'*Ixodes ricinus* en Europe.

En Australie, *Ixodes holocyclus*, déjà responsable d'une maladie paralysante par la production salivaire de l'holocyclotoxine, est également responsable de réactions anaphylactiques non rares lors de l'exposition à des protéines salivaires.(35) Des réactions ont été aussi observées en Europe avec *Ixodes ricinus*.(36)(37)



Distribution de la tique Amblyomma americanum (13)

Dans la maladie allergique par le carbohydrate α -1,3-galactose, la morsure de tique n'est à ce jour pas responsable de réactions immédiates sévères, mais constitue l'origine d'une sensibilisation primaire à l'épitope α -gal, étant la voie nécessaire au développement de réactions à la fois au cétuximab et aux viandes de mammifères.

Le lien de causalité :

La causalité semble avoir été montrée à plusieurs reprises, par différentes études.

Initialement, il est observé aux Etats-Unis et en Australie puis consécutivement en Europe que le développement de l'allergie à la viande nécessite l'exposition à une ou plusieurs morsures de tiques chez des patients sains, souvent non atopiques. L'exposition à la morsure précède dans 90% à 100% des cas d'allergie aux viandes. (7,13,27,30) sauf en France où des morsures de tiques sont rapportées dans 43% des cas seulement.(8)

L'importance de l'association est montrée dans une étude effectuée en Australie par Sheryl Van Nunen et al. dans laquelle 24/25 sujets allergiques à la viande de mammifères, soit 96%, ont développé une lésion prurigineuse et douloureuse, de plus de 50 mm et persistant plus d'une semaine sur le point de morsure.

Chez les 25 sujets, aucun n'a développé une réaction généralisée aux morsures, et l'exposition à la tique précédait la survenue des réactions aux viandes de 1 à 6 mois dans 96% des cas.(7)

La relation de cause à effet a été démontrée également dans une étude américaine, avec l'élévation du taux des IgE sériques α -gal jusqu'à 20 fois ou plus, chez trois sujets après morsure de tique.(13)

L'antigène α -galactose a été identifié dans le tractus gastro-intestinal de la tique *Ixodes ricinus*.(38)

L'hypothèse déduite de ces études pourrait être que la tique, se nourrit du sang de mammifères, dont la membrane cellulaire des globules rouges est riche en α -galactose. Lors de sa morsure chez l'Homme, elle régurgiterait le contenu de son bol alimentaire riche en α -gal en même temps que sa salive. Ceci favorise une exposition cutanée importante à l'origine de la reconnaissance par notre système immunitaire de l'épitope α -galactose.

La physiopathologie :

Dans une allergie, la phase de sensibilisation constitue la détection de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes, qui vont s'activer sous divers stimuli, puis se diriger vers des organes lymphoïdes secondaires pour présenter l'antigène à des lymphocytes CD4 immatures. Ces lymphocytes accèdent à un profil cytokinique Th2, ce qui favorise la multiplication de plasmocytes, producteurs d'IgE spécifiques de l'antigène.

Ces IgE spécifiques vont être présentes dans la circulation sanguine ou dans les tissus sous forme libre ou fixée à la surface des cellules mastocytaires ou polynucléaires basophiles par un récepteur de forte affinité $Fc\epsilon R1$.

Ce profil Th2 est connu, en dehors de la pathologie allergique, pour servir à la lutte fongique et parasitaire. Plusieurs facteurs peuvent influencer le profil de sécrétion cytokinique d'un lymphocyte, dont la nature de l'antigène, le type d'exposition, l'environnement cytokinique, la nature du tissu exposé et le type de cellules présentatrices d'antigène.

Dans le cadre de l'allergie à la viande par alpha-galactose, la première phase de sensibilisation est provoquée par la morsure de tiques. Les tiques semblent montrer leur capacité à favoriser des réponses immunitaires IgE dépendantes sous différentes conditions :

- Une exposition à une concentration importante en bolus et de façon très irrégulière, lors de morsures répétées mais également la présence d'un site inflammatoire, avec une barrière cutanée lésée par la morsure favorisant une rupture de tolérance immunitaire périphérique.
- La tique induit ainsi une rupture de la tolérance immunitaire également par la multiplicité des antigènes reconnus dans sa salive, constituant des signaux forts de costimulation.
- Le derme riche en cellules présentatrices d'antigènes parfois pro-allergisantes comme la cellule de Langerhans et en mastocytes, qui crée un environnement cytokinique Th2. En effet une exposition cutanée à des tiques semble une condition nécessaire à la sensibilisation, alors que l'ingestion de viandes contenant de l'alpha-galactose ne semble pas induire de production d'IgE α -gal.
- La nature proTh2 de certaines tiques n'est pas à écarter, car celles-ci sont déjà connues pour être responsables de réactions immédiates sévères à leurs protéines salivaires. Il a d'ailleurs été démontré que les patients qui produisent des IgE α -gal, synthétisent également des IgE spécifiques à d'autres antigènes de tique de nature protéique. Il ont montré une corrélation entre la présence IgE α galactose et IgE anti- protéines salivaires de tique chez ces sujets. (13)

De plus, les tiques lors de la morsure vont libérer dans leur salive différentes protéines et enzymes dont le rôle immunosuppresseur et anti-inflammatoire est démontré, pour lutter contre les défenses de l'hôte. Ce qui implique également un risque de transmission de pathologies bactériennes.

Ces protéines baignent au sein d'un ciment qui est injecté dans la peau, qui permet à la tique de se protéger des cellules de l'immunité innée puis adaptative. Une étude démontre que celles-ci vont inhiber préférentiellement les cytokines proinflammatoires telles que TNF α et IL-2 et favoriser une production de cytokines pro TH2 comme IL-4, IL-5, et IL-10 dont le profil inhibe la production des cytokines de l'inflammation.

Par ailleurs, une protéine sécrétée par *I. ricinus* serait responsable d'une inhibition de la prolifération lymphocytaire T, de la sécrétion de cytokines proinflammatoires macrophagiques et favorise un profil TH2. Les tiques sont même reconnues pour induire une réponse lymphocytaire de type TH2 préférentielle.(39)

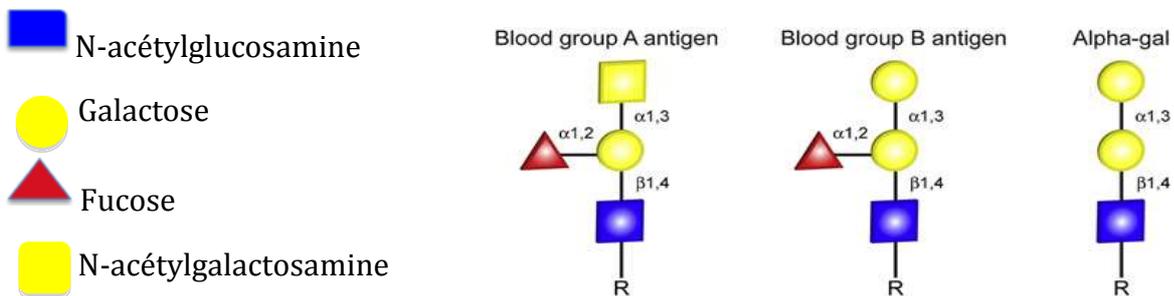
b) Les autres voies de sensibilisation

Concernant la sensibilisation parasitaire et fongique, la prévalence des réactions à la viande et au cétuximab par le résidu alpha-galactose ne semble pas être associée aux zones d'infestation.

Cependant dans une étude réalisée au Zimbabwe, chez 47 patients infectés par des parasites tels que schistosomiasis et helminthiasis, 85% produisaient des IgE alpha-galactose dans leur sérum. Or le pourcentage était bien inférieur dans l'échantillon exempt d'infection. Cela montre bien la capacité de l'exposition à ces parasites de provoquer une sensibilisation alpha-galactose. Néanmoins aucun cas de réaction à la viande de mammifère n'a été rapporté secondairement. (40)

c) Sensibilisation envers l'épitope α -galactose et le groupe sanguin

L'épitope α -galactose est un carbohydrate qui ressemble beaucoup à celui de l'antigène de groupe B du groupe sanguin ABO. Heureusement, les IgG anti- α -gal ne reconnaissent pas l'antigène de groupe B spécifiquement. On sait en revanche que 1% de nos globules rouges expriment α -galactose lorsqu'ils sont sénescents ou anormaux. Ce qui permet leur élimination.



Par ailleurs, il a été démontré dans une étude sur 39 cas de population suédoise, que 95% des sujets allergiques par α -galactose sont du groupe A et O, et seulement 5% sont de groupe B ou AB, soit 2 cas sur 39. Le pourcentage attendu dans la catégorie de groupe B et AB était de 18% et de 82% pour les groupes A et O.

Dans une autre étude concernant 10 patients espagnols allergique à la viande de mammifère par alpha-galactose, 80% sont de groupe O et 20% de groupe A. (31)

Appartenir au groupe B apparaît être protecteur de la sensibilisation à α -galactose (41)

3) Anaphylaxie par alpha-galactose

a) Physiopathologie

L'anaphylaxie induite par l'alimentation est une réaction allergique sérieuse, d'évolution rapide et pouvant conduire au décès. (2) Dans cette étude il s'agit de manifestations cliniques faisant intervenir une réaction immunologique IgE dépendante inadaptée.

L'anaphylaxie alimentaire est généralement une réaction d'hypersensibilité de type un, immédiate, qui se caractérise par la production d'IgE spécifique exagérée, à des antigènes de l'environnement.

La physiopathologie des réactions immédiates d'hypersensibilité de type I se divise en deux phases. Une phase de sensibilisation décrite précédemment et une seconde phase de déclenchement de la réaction d'hypersensibilité IgE dépendante, lors de la réexposition antigénique.

La phase précoce effectrice est liée à la libération de molécules préformées contenues dans les granules des mastocytes et polynucléaires basophiles après la liaison de l'allergène à son IgE spécifique, elle-même liée à un récepteur de signalisation FcεR1. Le pontage antigénique des IgE entraîne une libération de granules sécrétoires contenant des amines vasoactives dont l'histamine, la tryptase et des protéoglycanes, polypeptides, enzymes lysosomales, chémokines et cytokines, qui sont responsables de la symptomatologie clinique.

Dans l'anaphylaxie, la conséquence clinique est l'apparition dans les deux premières heures d'une symptomatologie cutanée, avec un flush, un prurit parfois essentiellement palmo-plantaire, une urticaire généralisée et angioedème, qui peut être absente dans 10 à 20 % des cas. Puis une atteinte respiratoire avec un bronchospasme, un stridor, un œdème laryngé et des symptômes gastro-intestinaux comme une douleur abdominale, une diarrhée et des vomissements. Parfois la réaction peut se compliquer d'une défaillance hémodynamique, qui se traduit par une hypotension, un état de choc ou une syncope.

La phase tardive effectrice dépend quant à elle de la signalisation cellulaire lors de la stimulation du FcεR1 qui induit la production de médiateurs lipidiques néoformés tels que prostaglandines et leucotriènes. Les médiateurs lipidiques sont de puissants chémoattractants leucocytaires, mais aussi des agents bronchoconstricteurs et proinflammatoires. Cette phase est responsable d'une recrudescence des symptômes de 6 à 24 heures après l'exposition, dans les manifestations biphasiques.

La classification du grade clinique de l'anaphylaxie utilisée dans l'ensemble du milieu médical, notamment en médecine générale et d'urgence, est *la classification de Ring et Messmer (42)*, qui est la classification proposée dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2013 et de la société française de médecine d'urgence :

Grade I : signes cutanéomuqueux isolés : érythème généralisé, urticaire localisé avec ou sans angioedème

Grade II : atteinte multi viscérale modérée : symptômes quantifiables mais ne menaçant pas la vie : signes cutanés, hypotension, tachycardie, difficultés ventilatoires, toux, difficultés à gonfler les poumons

Grade III : Atteinte multi viscérale sévère : Etat de choc, trouble du rythme, signes digestifs importants, bronchospasme.

Grade IV : arrêt cardiaque ou respiratoire

b) L'anaphylaxie dans les réactions au carbohydrate α-galactose

- Formes cliniques :

Dans l'anaphylaxie au sucre α-1-3-galactose, il existe une forme immédiate et retardée d'initiation :

L'anaphylaxie immédiate survient dans un délai de deux heures. Elle peut être d'un délai très réduit, de quelques minutes, lors de l'exposition *parentérale* au carbohydrate d' α -galactose, par l'administration de l'anticorps chimérique cétuximab ou de dérivés de gélatine bovine comme Gélofusine® ou Haemaccel®.

Elle a aussi été décrite lors de l'ingestion de rognons de porc à proportion de 9/14 cas français d'anaphylaxie au rognon de porc, soit 64%. Avec cependant une latence de plus de 1 heure en général.(8)

La forme retardée quant à elle, est décrite lors de l'*ingestion* d'aliments contenant de l' α -galactose, que ce soit des viandes, des abats, des produits laitiers ou des produits alimentaires contenant de la gélatine. Les nombreuses observations décrivent l'apparition des symptômes dans un délai en général de 3 à 7 heures après l'ingestion de viandes rouges.

Commins et al. suggèrent que le délai avant le début des symptômes correspond au temps nécessaire à la digestion des lipides, puis à leur absorption et à leur transport jusqu'à la circulation sanguine, afin de permettre une exposition adéquate de l'antigène. Concernant les lipides, l'absorption permet le passage de l'intestin à la circulation en 4 à 5 heures. Le transport des lipides est permis par les chylomicrons, de la lumière intestinale à la circulation sanguine, via les nodules lymphatiques mésentériques, au sein desquels se situeraient les glycolipides portant l'épitope α -gal. (19,43)

Il n'est pas possible de prévoir, ni la sévérité des manifestations, ni leur survenue après une ingestion, avec une longue période de tolérance possible entre deux réactions, se comptant parfois en mois ou années et une dose seuil très variable chez un même individu.

Plusieurs hypothèses sont avancées afin d'expliquer une tolérance variable :

- La présence de cofacteurs comme la prise d'alcool, de médicaments (AINS, inhibiteur de l'enzyme de conversion, inhibiteur de l'angiotensine II, bêtabloquant) ou l'exercice physique qui modifient l'intensité des manifestations et la rapidité d'installation.
- La quantité d'alpha-galactose dans l'aliment.

- Les modifications biochimiques lors de la préparation et en fonction des conditions de conservation de la viande. Les propriétés biochimiques et l'exposition peuvent être modifiées par différents facteurs : PH, température, digestion et matrice alimentaire.
- Une morsure de tique récente provoque une élévation du niveau de sensibilisation et du risque de réaction.

- La fréquence de l'anaphylaxie dans les manifestations allergiques par α -galactose

L'anaphylaxie est décrite fréquemment dans les réactions alimentaires par α -galactose, avec une fréquence de 44% dans une étude incluant 51 enfants américains avec une histoire d'urticaire récurrent, anaphylaxie ou angioedème lors de l'ingestion de viande de mammifère (30) et à 10 sujets sur 24 soit 42% dans une étude incluant des adultes.(4)

Dans une autre étude, qui incluait uniquement des sujets qui ont contracté une réaction modérée non anaphylactique, il a été réalisé un test de provocation oral chez 12 cas de réaction à la viande de mammifère par α -gal. Ainsi, 4 sur 12 sujets, soit 33%, ont eu une réaction généralisée conduisant à l'administration de prednisone et/ou épinéphrine, sachant que les doses ingérées étaient progressives et les symptômes scrupuleusement contrôlés.(29)

4) Le diagnostic des anaphylaxies par alpha-galactose

a) anamnèse

L'anamnèse a une place très importante dans le diagnostic des allergies alimentaires, et dans celui de l'anaphylaxie par le sucre alpha-galactose. Elle permet de mettre en évidence un tableau clinique qui présente quelques caractéristiques d'exception.

Les réactions alimentaires par α -galactose se développent souvent chez l'adulte et parfois chez l'enfant d'âge moyen, antérieurement exempts d'allergies alimentaires. Il s'agit de réactions associées aux hypersensibilités de type I comme l'urticaire, d'angioedème, le bronchospasme, et l'anaphylaxie mais dont le délai d'initiation des symptômes est de plusieurs heures après le repas, souvent la nuit.

Une enquête des aliments ingérés lors du repas précédent la réaction, et la présence d'éventuels facteurs favorisants tels que l'alcool, les médicaments et l'exercice physique. Mais surtout la recherche d'une exposition à des tiques, des morsures ou même une réaction locale persistante au point de morsure.

b) Les tests cutanés

Après avoir recueilli les données de l'interrogatoire, on réalise des tests cutanés aux aliments suspectés. Dans le cas des allergies aux viandes de mammifères, qui appartiennent aux réactions d'hypersensibilités de type un, le diagnostic nécessite la réalisation de prick-tests à partir de viandes natives fraîches ou d'extraits commerciaux, dont le résultat est souvent faiblement positif de moins de 4 mm. Cependant une positivité semble plus fréquemment observée avec le porc, le bœuf puis le mouton mais encore pour les extraits commerciaux du chat et du chien. Les prick-tests sont plus souvent positifs lorsqu'ils sont réalisés avec des viandes de mammifères crus plutôt que cuits. (4,8,9)

Ils sont négatifs avec les viandes de volailles qui n'expriment pas le sucre α -1,3-galactose.

Une étude conclut à des résultats similaires en comparant la réalisation de *prick-tests* avec des extraits commerciaux et des viandes natives fraîches, sans préparation.(4)

Les prick-tests non dilués aux colloïdes, qui sont des produits pharmaceutiques dérivés de gélatine bovine (gélatine exclusivement obtenue à partir d'os bovin) Haemaccel® et Gélofusine® 40mg/ml, permettaient d'obtenir une positivité dans

seulement 5% (2/40) des allergies à la viande de mammifère dans une étude, et dans 55% (5/9 cas) dans une autre.

Les IDR semblaient plus sensibles réalisées sans dilution dans la première étude donne un résultat positif dans 75% des cas d'allergie à la viande rouge (30/40) (27,28) , sachant que les critères de positivité étaient un gain de 5 mm de papule par rapport au témoin négatif et l'apparition d'un érythème et prurit.

Par ailleurs, la réalisation de tests cutanés au cétuximab semble donner les meilleurs résultats. En effet, les prick-tests sont positifs dans 7/9 cas (77%) de réactions allergiques aux viandes et gélatines alimentaires par α -gal, à une concentration de 50 μ g/ml dans une étude (28). Dans une autre, 5/5 prick-tests purs (5mg/ml) étaient positifs dans des cas de réactions anaphylactiques. (10) Une étude espagnole concernant 10 cas d'allergie à la viande rouge obtient 100% de résultats positifs à la concentration 5 mg/ml et une négativité pour chaque sujet contrôle. (31)

Les IDR au cétuximab sont positives dans 2/2 cas d'anaphylaxies aux viandes de mammifères à une concentration 5 μ g/ml, dans une étude (9), et dans 10/10 cas d'anaphylaxie aux rognons de porc dans une autre étude, avec une positivité dès la concentration 5 μ g/ml dans 7 cas, 50 μ g/ml dans deux cas et 500 μ g/ml dans un cas.(8)

Cependant les moyens diagnostiques actuels à la disposition de l'allergologue pour l'allergie alimentaire à la viande, ne nécessitent pas la réalisation d'IDR avec le cétuximab du fait de la dangerosité potentielle et de la limite éthique.

c) Test sur le sérum

Une seule méthode de dosage est actuellement disponible pour les IgE spécifique α -galactose par Thermofisher. Une technique ImmunoCAP commercialisée actuellement par le laboratoire Thermofisher, évalue l'immunoglobuline E à partir de la protéine de thyroglobuline qui riche en épitope α -galactose.

Le premier test diagnostique est le dosage des IgE anti alpha-galactose, qui est toujours positif mais à un taux très variable sans caractère pronostic et sans parallèle avec l'importance de la sévérité des réactions cliniques.

Les IgE spécifiques aux viandes de mammifères sont utiles (dosage commercialisé), avec une positivité plus fréquente des IgE de porc, bœuf, mouton mais également pour le lait de vache, le chat et le chien. Dans une étude de 45 cas d'anaphylaxies, angioedèmes et urticaires à la viande de mammifère chez l'enfant, la corrélation est montrée entre les IgE α -galactose et les IgE spécifiques aux squames de chat (r:0,73 et 0,01) et chien (r:0,71 et 0,01), pour le bœuf (r:0,89 et < 0,01) et le porc (r:0,87 et p<0,01).(31)

En revanche l'IgE spécifique à la gélatine ne semble pas être détectée (dosage expérimental réalisé dans certaines études) , même chez les patients réagissant à la gélatine alimentaire ou médicamenteuse par alpha-galactose contrairement à l'allergie alimentaire à la gélatine traditionnelle avec un résultat positif faiblement dans un cas sur 20 dans une étude, et aucun cas chez 9 sujets testés dans une seconde.(27,28)

L'étude espagnole de 2014 concernant 10 sujets allergiques aux viandes de mammifères ont 100% de test d'activation aux basophiles positif pour le cétuximab (pourcentage de stimulation 39%-93,7%), sachant que ceux-ci sont tous négatif chez 10 sujets contrôles. (31)

Dans une autre étude, il a été réalisé des tests d'activation de basophiles en présence du cétuximab, qui sont positifs chez 2/4 patients qui ont subi une ou plusieurs anaphylaxies à la viande de mammifère (les critères de positivité ne sont pas connus et un patient contrôle obtient un test négatif) (44) Dans une autre étude, le test d'activation des basophiles était positif en présence de 5 μ g de cétuximab avec une expression de 40,6% de basophiles CD63 positifs à 30 minutes (considéré positif au-dessus de 15% d'expression de CD63). (29)

d) Le test de provocation orale

En 2014, un article de Commins et al. étudie la réalisation de tests de provocation orale chez 12 patients avec des IgE alpha-galactose positives et une histoire de réactions urticariennes retardées à la viande de mammifère. Ont été exclus, pour des raisons de sécurité, les patients qui ont développé une anaphylaxie.

Initialement il avait été réalisé un TPO par ingestion de bœuf chez uniquement un sujet, ce qui avait provoqué une réaction sévère. C'est pourquoi il a été décidé de réaliser un TPO avec de la saucisse de porc.

Ainsi le protocole consistait en une ingestion unique en ouvert de 150 grammes de saucisse de porc (équivalent à 2-3 saucisses) sous surveillance clinique de 7 heures minimum. Le TPO était positif chez 10/12 sujets dont 2 cas d'anaphylaxie. Le TPO était négatif pour les 13 sujets contrôles. Le délai entre l'ingestion et la réaction était de 2h45 à 5h04 maximum.

L'activation des basophiles a été mesurée toutes les heures chez un patient, par l'expression du marqueur CD63 sur les basophiles activés. Le taux de basophiles activés était positif au prélèvement de la quatrième heure, sachant que le début des symptômes avait eu lieu à 4h38.(29) .

Une autre étude française a réalisé un test de provocation orale chez trois patients qui ont eu une anaphylaxie au rognon de porc. Des doses croissantes de rognons de porc cuits devaient être ingérées sur trois jours, avec une dose de 15 mg à la première prise, jusqu'à 75 g lors de la dernière prise, distribuées toutes les 20 min en double aveugle.

Chacun des patients a réagi à de faibles doses, dont deux anaphylaxies à 1,94 et 2,1g.

On peut conclure que le test de provocation orale est un moyen diagnostique à réserver aux cas douteux, mais à contre-indiquer dans le cadre de réactions sévères antérieures. De plus, malgré la précaution de réaliser le TPO chez des sujets lors de réactions antérieures légères dans la première étude, deux patients sur 12 ont déclenché une réaction anaphylactique.

5) Le traitement des réactions par alpha-galactose

Le traitement de cette allergie alimentaire croisée consiste en l'éviction des viandes de mammifères et abats exprimant α -1,3- galactose tels que bœuf, porc, mouton, veau, lapin et cheval (et même le dauphin), tout en informant le patient sur la possibilité de consommer les volailles, les poissons et amphibiens.

Concernant le lait de vache, il ne doit pas être contre-indiqué, sauf en cas de réactions antérieures. En effet les réactions au lait de vache observées ne sont pas généralisées ou anaphylactiques mais d'une symptomatologie se limitant au système digestif avec des épisodes de diarrhée, crampes abdominales ou brûlures d'estomac.

Il semble également primordial de lutter contre l'exposition aux tiques qui provoquent une augmentation nette du taux des IgE spécifiques alpha-galactose et dont la morsure est l'événement précédant la survenue de réactions.

Dans ce but, il est nécessaire d'utiliser quelques mesures de prévention:

- Porter des vêtements longs, des chaussures fermées lors de sortie dans la nature.
- Utiliser des répulsifs sur la peau (à éviter chez la femme enceinte et à choisir avec précaution chez l'enfant) et sur les vêtements préférentiellement.
- Inspecter soigneusement l'ensemble du corps après une sortie (et celui de ses enfants)
- Retirer la tique le plus rapidement possible à l'aide d'un Tire-tic® sans utiliser de produits tels que éther, huile et alcool avant de la retirer pour ne pas favoriser une régurgitation de celle-ci susceptible de transmettre un agent infectieux.
Désinfecter les zones de morsures à la suite.

- Traiter les animaux de compagnie, les examiner régulièrement et interdire l'accès aux chambres.

Il faut informer les patients sur les cofacteurs de survenue d'une réaction alimentaire sévère qui influence la vitesse et parfois la dose absorbée et donc éviter la prise concomitante d'alcool, d'un traitement médicamenteux comme les AINS, les IEC, les sartans mais également l'exercice physique à proximité du repas.

Il faut joindre la prescription des médicaments d'urgence, tel que l'adrénaline auto-injectable en priorité.

Aucun test de réintroduction n'a été publié après une période d'éviction.

PARTIE II

L'ETUDE DES CAS D'ANAPHYLAXIE α - GALACTOSE

I) MATERIEL ET METHODE

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique de cas d'anaphylaxie à la viande de mammifères déclarés au sein du réseau allergeo-vigilance recouvrant la France et la Belgique francophone (RAV). Il s'agit d'un groupe de 16 patients, nous permettant d'obtenir une évaluation de la fréquence de l'anaphylaxie alimentaire à la viande par α -galactose parmi les anaphylaxies alimentaires déclarées, ainsi que des informations concernant ses manifestations et son diagnostic réalisé par les allergologues membres du réseau, à la suite de l'analyse des résultats des tests sur sérum et cutanés disponibles.

2) Recueil des données

Les patients ont été recrutés après sélection des cas d'anaphylaxie à la viande de mammifères par le résidu alpha-galactose, déclarés au sein du RAV par un formulaire de déclaration.

Le réseau d'allergeo-vigilance a été créé en 2001 pour colliger les réactions d'anaphylaxies sévères toutes origines (alimentaires, médicamenteuses et hyménoptères), les cas d'allergies alimentaires étant prédominants. Le Réseau d'Allergeo-Vigilance est une association en connexion avec l'ANSES composée de 344 membres qui couvrent actuellement 82 départements français (sur 95) et la Belgique francophone (28 allergologues). Les membres sont des allergologues exclusifs, des spécialistes avec exercice allergologique (pédiatres, pneumologues, internistes) des urgentistes, des biologistes et chercheurs en allergologie.

Il possède de nombreuses missions dont celle de tenir le registre de cas d'anaphylaxies sévères qu'elle qu'en soit l'étiologie, médicamenteuse, alimentaire, par hyménoptères, insectes ou idiopathiques. Celui-ci permet d'estimer la fréquence,

les facteurs favorisants, et de détecter de nouveaux allergènes émergents comme l'alpha-galactose.

Les cas d'anaphylaxies sévères sont déclarés sur un formulaire directement rempli en ligne sur le site www.allergyvigilance.org ou sur un formulaire identique obtenu par email auprès du R.A.V. L'anonymat des patients est totalement préservé.

Le formulaire de déclaration des anaphylaxies sévères par allergies alimentaire est détaillé, puisqu'il rassemble les éléments suivants :

- Le profil du patient : âge et sexe uniquement.
- Le tableau clinique : signes cliniques présentés, le délai de survenue après ingestion.
- L'aliment en cause : les allergènes suspects.
- La conduite d'urgence qui a été tenue.
- Le bilan allergologique effectué par l'allergologue membre à distance et le délai : tests cutanés, biologie, tests de provocation.
- Les antécédents allergologiques.
- Les points particuliers : effort, prise simultanée de médicaments, allergène masqué.
- Des précisions sur le type d'aliment industriel sont également sollicitées.

3) Le recrutement des patients

Les patients recrutés sont les cas d'anaphylaxies alimentaires par alpha-galactose déclarés entre le 18 septembre 2008 et le 4 juin 2014.

Les critères d'inclusion sont la survenue d'une réaction d'anaphylaxie, la positivité du dosage des IgE alpha-galactose dans le sérum du patient.

Au final on dénombre seize cas du 18 septembre 2008 au 4 juin 2014 dont trois en Belgique.

4) Les examens complémentaires

a) Les tests cutanés

Une similarité de méthode de réalisation des tests cutanés chez les différents patients ne peut être affirmée dans une étude rétrospective de cas recrutés dans différents centres et par différents praticiens. Cependant la méthodologie générale peut être décrite.

Les Prick-tests (PT) :

Dans cette étude, des extraits commerciaux ont été utilisés pour la réalisation des prick-tests au chat et au chien, mais des aliments natifs pour les viandes. Nous ne pouvons pas garantir si leur préparation est équivalente.

Chez certains sujets, les tests ont été réalisés à partir d'extraits de viandes cuites et crues.

La positivité d'un test s'affirme lorsque la papule est supérieure à trois mm par rapport au témoin négatif.

Tests cutanés au cétuximab et Gélofusine :

Chez trois sujets déclarés, il a été réalisé des prick-tests avec le cétuximab à la concentration de 5 mg/ml et chez un sujet, une intradermoréaction à la concentration de 5 µg/ml (dilution 10⁻³).

b) L'analyse sur sérum

Méthode de dosage des IgE spécifiques alpha-galactose:

Le dosage des IgE alpha-galactose est réalisé par une méthode ELISA sur un ImmunoCAP streptavidine modifié (ThermoFischer). La phase solide des

ImmunoCAP est une mousse cellulosique sur laquelle est fixée covalamment la streptavidine. L'antigène utilisé dans ce dosage expérimental doit porter une ou plusieurs biotines qui assureront la fixation à la streptavidine.

Pour cette étude cela consiste à exposer la phase solide avec les carbohydrates alpha-galactose de synthèse biotinylés pendant 30 min à température ambiante pour permettre une forte liaison streptavidine-biotine et ainsi de l'antigène à la phase solide. Contrairement aux ImmunoCAP Thermofisher commerciaux où l'antigène est fixé directement de façon covalente sur le polymère cellulosique.

Ainsi l'on obtient un test ELISA α -gal expérimental. La première étape consiste en la mise en contact du sérum du patient (supposé contenir des IgE anti α -galactose), avec l'épitope α -gal fixé. Dans un seconde temps, la révélation de la fixation IgE spécifique/épitope se fait par des anticorps anti-IgE marqués par une enzyme dont la réaction libère un produit fluorescent dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'IgE alpha-gal contenue dans le sérum.

Les dosages ont été réalisés avec un automate ImmunoCAP phadia 100 et les résultats exprimés en kU/L. La valeur seuil pour le dosage est de 0,10 kU/L. Les dosages des IgE spécifiques dans le sérum des patients ont été réalisés au laboratoire Gencis à Nancy.

Dans deux cas, les dosages ont été réalisés sur ImmunoCAP commercial dont l'allergène est la thyroglobuline.

Les résultats ont été interprétés comme positif dans cette étude à partir de 0,35 kU/L.

II) RESULTATS

1) Distribution et caractéristiques de la population

Entre le 18 septembre 2008 et le 4 Juin 2014, on dénombre dans le registre 466 observations d'anaphylaxies alimentaires sévères chez l'adulte. Seize cas d'anaphylaxie à la viande rouge par α -galactose sont réunis dans cette étude, dont une grande majorité d'hommes par rapport aux femmes, avec respectivement 14 cas masculins soit 87,5% pour 2 cas féminins.

Ces données permettent d'estimer la fréquence des anaphylaxies à la viande de mammifère en France et Belgique francophone par α -galactose à 3,4% parmi les anaphylaxies alimentaires de l'adulte, avec 4 cas d'anaphylaxie déclarés à la viande de mammifère par an en 2013 et 2014 (un cas en 2011 et deux cas en 2012).

La moyenne d'âge est de 49 ans avec une médiane de 53,5. En effet les cas d'anaphylaxie α -galactose surviennent essentiellement chez des adultes d'âge mûr avec ici des extrêmes de 25 et 73 ans.

2) Manifestations cliniques

Annexe 2 : données cliniques des patients allergiques à la viande de mammifère : manifestations cliniques, aliment responsable, présence de cofacteurs et exposition aux morsures de tiques.

Tous les patients de cette étude ont développé une anaphylaxie à la viande par α -1,3-galactose avec les symptômes habituellement constatés dans les autres anaphylaxies alimentaires associant diversement l'urticaire généralisée, les douleurs abdominales, la diarrhée ou encore parfois un angioedème, plus rarement des symptômes respiratoires et fréquemment des symptômes cardiovasculaires à type d'hypotension, état de choc, malaise, syncope.

Selon la classification de Ring et Messmer, 10/12 (83%) des anaphylaxies déclarées étaient de grade 3 et 2/12 (17%) de grade 2. Cependant les réactions déclarées au réseau sont les plus sévères.

Dans notre étude, 14/16 sujets (87,5%) rapportent une urticaire qui est le symptôme le plus courant sur l'ensemble des réactions qui les ont affectés.

La réaction a débuté entre 3 et 12 heures après l'ingestion de viande contenant de l'alpha-galactose. En moyenne 4,6 heures.

Lors de l'épisode anaphylactique déclaré 2/16 (12,5%) ont eu un bronchospasme, 4/16 une perte de connaissance, et 6/16 une hypotension dont 3/16 ont nécessité un soluté de remplissage, 6/14 ont reçu de l'adrénaline (2 cas non renseignés). La gravité de la réaction semble plus dépendre des manifestations hémodynamiques, mais il n'y a pas eu de détresse respiratoire majeure qui est la première cause de décès dans les réactions anaphylactiques alimentaires.

3) Les viandes coupables dans l'anaphylaxie déclarée

Parmi les sujets déclarés, 10/16 (62,5%) ont développé une anaphylaxie à l'ingestion d'un abat dont 8 cas avec le rognon soit 50% (six avec le rognon de porc, un avec le rognon veau et un avec un rognon d'origine inconnue), un cas avec la joue de bœuf et un cas avec de la tête de veau.

Dans notre étude, il y a eu 4/16 cas (25%) d'anaphylaxie déclarée à la suite de l'ingestion d'une viande de mammifère, dont 2 cas avec de la viande de bœuf, un cas avec de la viande de mouton et un cas avec de la viande de cheval.

Au total, le porc et le bœuf étaient responsables de 7/16 et 3/16 des réactions déclarées respectivement et 1/16 cas chacun pour les viandes de mouton et de cheval.

4) Les autres produits alimentaires exprimant l'épitope α -galactose

a) Les gélatines d'origine animale

Sur les 16 réactions anaphylactiques déclarées, un sujet a réagi après l'ingestion d'un bonbon et d'un dessert lacté à base de gélatine de porc par une urticaire généralisée. Celui-ci avait déjà subi 14 réactions sévères par l'ingestion de produits alimentaires contenant de l'alpha-galactose avant que le diagnostic soit établi.

Dans notre étude 3/16 sujets ont déjà eu une réaction à la gélatine alimentaire en dehors de la réaction faisant l'objet de la déclaration. Deux sujets ont réagi après l'ingestion de bonbons, et une patiente a développé une réaction anaphylactique à l'administration du produit pharmaceutique injectable Géloplasma® (colloïde non commercialisé en France).

b) Les produits lactés

Aucune réaction anaphylactique n'a été déclarée après ingestion de laitages en revanche le patient numéro 15 a développé des épisodes de diarrhée lors de la consommation de lait de vache.

5) La présence de cofacteurs

La présence de cofacteurs dans l'allergie alimentaire est déjà reconnue pour favoriser la survenue d'allergies alimentaires anaphylactiques. Leur éviction est déjà recommandée dans la prévention secondaire d'anaphylaxies chez l'adulte.

La présence d'un cofacteur associé aux cas d'anaphylaxies déclarées existe dans 11 cas sur 16 (68,8%). Ces cofacteurs peuvent être, un traitement tel que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) présent chez 2/16 sujets, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), chez 1/16 cas, les bêtabloquants, 3/16 cas,

les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans 2/16 cas, ou l'effort physique 3/16 cas (18,8%), l'alcool 5/16 (31,2%). Il est même noté parfois plusieurs facteurs favorisant à la fois dans 4/16 cas :

- un cas : AINS, effort et consommation d'alcool
- Un deuxième cas : un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, un bêtabloquant et un AINS
- Un troisième cas : ingestion d'alcool et un AINS
- Un quatrième cas : un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un Bêtabloquant et un AINS

6) L'exposition aux tiques

Une exposition aux tiques est rapportée chez 7/16 soit 44% des sujets. Un seul sujet a rapporté avoir développé une réaction cutanée locale persistante au point de morsure.

7) Les Tests cutanés

Annexe n3 : Tests cutanés

Les prick-tests pour les viandes de mammifères ont été réalisés avec des extraits de viandes natives crues sans comparaison systématique à un prick-tests à la viande cuite.

Les prick-tests sont fréquemment positifs dans 7/13 cas pour le bœuf, et chez 5/13 sujets pour la viande de porc, soit 54% et 38% respectivement. Lorsque les tests cutanés ont été réalisés avec de la viande crue et cuite, les prick-tests sont plus fréquemment négatifs avec la viande cuite.

Il est obtenu quelques prick-tests positifs pour d'autres viandes. Ainsi, on obtient des prick-tests positifs chez 1/2 sujets testés avec de la viande de veau, 2/3 testés avec de la viande de mouton, 5/8 testés avec la viande d'agneau crue et 1/5 lorsqu'elle est testée cuite, 1/3 testés pour le lapin cru et 0/2 pour le lapin cuit.

D'autres prick-tests sont négatifs, comme la viande de cheval chez deux sujets testés, viande qui est pourtant susceptible de provoquer des réactions anaphylactiques. En revanche sans surprise, les prick-tests sont négatifs pour l'ensemble des volailles testées, tels que le poulet (chez 5 sujets), la dinde (testée 3 fois) et le canard (testé 3 fois), qui n'expriment pas le sucre α -gal.

L'autruche a été testée une fois, avec un résultat négatif.

Les prick-tests aux extraits commerciaux de chat et chien sont positif dans 3/9 (33%) cas et 2/5 (40%) des cas respectivement.

Concernant les abats, les prick-tests aux rognons de porc sont positifs dans 4/6 soit 66% des cas, dont 2/2 sont positifs lorsqu'ils sont réalisés cuits, mais avec une réduction du diamètre de la papule.

Un prick-test au rognon de veau a été réalisé chez un patient et demeure négatif.

Des prick-tests avec du lait de vache, ont été réalisés 4 fois pour deux résultats positifs.

Concernant les prick-tests aux médicaments, le sujet numéro 13, qui avait développé une anaphylaxie per opératoire immédiate lors du remplissage par le colloïde Géloplasma® et présentait un antécédent de réaction anaphylactique aux rognons, a été testé pour le colloïde et la gélatine alimentaire. Le prick-test avec Géloplasma® pur est négatif ; en revanche l'IDR est positive à une concentration de 6 mg/ml (solution mère à 60 mg/ml).

Chez le sujet numéro 7 qui a développé des réactions à plusieurs viandes de mammifères (réaction lors de l'ingestion de viande de bœuf, merguez, charcuterie) sans réaction à la gélatine, on obtient une positivité de l'IDR à la Gélofusine® à la concentration de 0,35 mg/ml (dilution 10^{-2}).

Un test réalisé chez un sujet avec une fraise Tagada est négatif.

Enfin, des prick-tests au cétuximab 5 mg/ml (pur) réalisés chez trois sujets sont positifs, avec une papule de 3,5 à 8 mm. Une IDR a été réalisée chez un patient, positive à une concentration de 5 µg/ml (dilution 10⁻³).

8) Les analyses sur sérum

Annexe n 4 : analyses sur sérum

a) Les IgE anti alpha-galactose

Tous les sujets avec une anaphylaxie à la viande de mammifères, dans cette étude, ont des IgE anti α -galactose car il s'agit d'un critère d'inclusion. Le taux des IgE anti- α -galactose est en moyenne de 48,9 kU/L avec une médiane à 47,7 kU/L et des extrêmes de 3,75 et 100 kU/L. Il y a 4/13 sujets (31%) chez qui le dosage en IgE était inférieur à 10 kU/L, et 8/13 (62%) chez qui le taux était supérieur à 40 kU/L.

Concernant cette analyse, les sujets 14,15 et 16 n'ont pas été inclus, car la technique de mesure utilisée n'est pas la même puisque l'allergène contenant l' α -gal est la thyroglobuline de bœuf (seule technique actuellement commercialisée).

Le rapport des IgE spécifiques anti α -1,3-galactose sur les IgE totales a pu être déterminé chez 6 patients. Pour 5/6 sujets, le ratio est de plus de 15%, mais chez un patient il était seulement de 4%, pour une moyenne à 19,5%.

b) Les IgE spécifiques dirigées contre les viandes

Dans notre étude, les IgE anti viande de bœuf sont positives dans 100% des cas, chez 12 sujets à un taux entre 61,1 et 0,49 kU/L. Concernant les IgE spécifiques aux autres viandes, elles sont positives chez 11/13 cas (84,6%, de 0,54 à 38,2 kU/L) concernant le porc, 3/5 (60 %, entre 8 et 25,9 kU/L) concernant le mouton, 2/2 (100%, à 10,4 et 16,4kUi/L) pour le cheval.

On obtient 1/1 recherche positive pour l'IgE spécifique de chien, et les résultats de dosage des IgE spécifiques au chat est positif dans 100% des 5 sujets testés, à faible taux, sachant que l'allergène Fel d2 est positif chez un des deux sujet testé à 0,63 et que Fel d1 était négatif dans un cas.

Par ailleurs, on obtient sans surprise un dosage négatif pour le poulet sur deux mesures.

c) Les autres IgE spécifiques d'origine animale

➤ Les IgE anti sérumalbumine :

La recherche d'IgE anti-albumine de chat (Fel d2) est négative chez un sujet. En revanche la recherche concernant l'albumine de porc est positive faiblement dans 1/3 cas à 0,91 kU/L, et pour la sérumalbumine bovine chez 1/5 cas à 1,25 kU/L.

➤ Les IgE anti-gélatine bovine :

Les IgE anti-gélatine sont négatives à chaque mesure chez 4 sujets par la technique Termofisher®. Ce dosage ne permet pas de détecter les allergies α -galactose, même chez les sujets qui réagissent à la gélatine.

➤ Les IgE anti-lait de vache :

Le dosage des IgE spécifiques anti-lait de vache est positif chez 2/2 sujets à 13,6 et 5 kU/L, dont il s'associe dans le premier cas la présence de sérumalbumine bovine à 1,25 kU/L.

➤ Les IgE anti-protéines urinaires de porc :

Sur deux dosages réalisés, l'un est faiblement positif à 0,41 kU/L.

III) DISCUSSION

1) Distribution et caractéristiques de la population

Les cas d'anaphylaxie à la viande de mammifère sont en augmentation ces dernières années, ce qui peut être expliqué par l'extension de la connaissance de l'allergie aux viandes par alpha-galactose dans le milieu médical. Il se trouve ainsi résolu de nombreux cas d'anaphylaxie idiopathique. Le CICBAA (Cercle d'Investigation Clinique et Biologique en Allergologie Alimentaire) en 2009 enregistre 24 cas pour l'ensemble des allergies aux viandes de mammifères, 1,3% chez l'enfant et 1,2% chez l'adulte. (33)

Il n'y a en revanche pas assez de recul pour conclure à une augmentation avérée des cas d'anaphylaxie à la viande sous influence des morsures de tiques, ou par une élévation du nombre d'allergies alimentaires en général (1,2).

Les cas sont majoritairement des hommes dans notre étude. Le CICBAA publie en 2009 des données concernant les chocs anaphylactiques d'origine alimentaires. Il s'agit majoritairement d'homme et plus particulièrement lorsque l'âge de survenue augmente.(45)

La prédominance des réactions chez l'homme pourrait éventuellement s'expliquer par la plus grande exposition aux morsures de tiques. Dans notre étude, il y a deux hommes forestiers et un chasseur, qui sont des activités majoritairement masculines. De nombreuses études concernant les allergies aux viandes rouges observent une nette prédominance chez les hommes (de 59% à 75%), y compris en population pédiatrique (69%) et lors de réactions toute sévérité confondue. (4,8,9,29–31,46)

Notre observation rejoint les précédentes, par la constatation de sujets d'âge mûr.(4,8,9,46) Le risque d'anaphylaxie alimentaire augmente avec l'âge qui est aussi un facteur de risque de sévérité des crises(1,2).

2) Manifestations cliniques

Sans surprise, nous observons comme dans d'autres études une initiation retardée de la réaction, soit plus de deux heures après l'ingestion de l'aliment incriminé (selon Boyce et al.).(6,7,9,10,28–30)

Dans une étude, il est réalisé un test de provocation oral avec de la viande de mammifère (150g de saucisse de porc), chez 12 sujets qui ont développé des réactions urticariennes retardées sévères après avoir mangé du bœuf, du porc, ou de l'agneau.

Lors de l'essai, les réactions ont été observées entre 2h45 et 5h04 après l'ingestion, soit une moyenne de 3h51. Aucun sujet n'a développé de symptôme respiratoire en dehors d'un cas d'oppression thoracique.

Le bronchospasme est le symptôme redouté en allergie alimentaire (notamment avec l'arachide) étant responsable de la majorité des décès consécutif à un arrêt respiratoire dans le cadre des anaphylaxies.

Dans une autre étude, sur trois observations d'anaphylaxies à la viande de mammifères, deux cas sur trois ont développé un weezing. (6) Dans une seconde étude concernant des sujets ayant développé des réactions aux produits alimentaires contenant de l' α -galactose, 1/9 sujets a présenté un bronchospasme après l'ingestion de marshmallow contenant de la gélatine bovine. (28)

3) Les viandes coupables dans l'anaphylaxie déclarée

Cette étude confirme que les abats sont responsables de la majorité des réactions sévères à la viande de mammifère par α -galactose, constituant 62,5% des déclarés dont 50% par l'ingestion de rognon de porc.

Le rognon de porc a déjà été incriminé par une étude française comme responsable d'anaphylaxie sévère α -galactose, mais survenant dans un délai plus restreint.(8)

Ces mêmes auteurs ont d'ailleurs estimés la quantité d'alpha-galactose par une étude ELISA inhibition. Ainsi plus l'inhibition est élevée plus la concentration en α -galactose est importante.

Le rein de porc cru permet 94% d'inhibition, 36% pour le rein de bœuf cuit alors que pour les viandes le taux est plus bas : 12% pour le bœuf cru et 2% pour le porc cru.

Ceci semble montrer une concentration en α -galactose plus importante dans le rognon de porc par rapport aux viandes.

Dans une étude allemande concernant 25 sujets avec une allergie au rognon de porc par α -galactose, 67% ont réagi dans les 3 heures suivant l'ingestion de rognons. L'initiation des symptômes chez les sujets allergiques à la fois aux rognons de porc et aux viandes, était plus précoce que chez ceux uniquement allergiques aux rognons de porc, avec une moyenne de 1,5 heures et 3,5 heures respectivement. (46)

Par ailleurs, une étude montre de grande quantité d' α -galactose sur la bordure en brosses des tubules rénaux de porc, sur la membrane basale glomérulaire, sur les cellules endothéliales, les fibroblastes et des composants de la matrice extracellulaire plus particulièrement sur la laminine et l'héparane sulfate mais aussi la fibronectine. (26)

Les organes les plus riches en alpha-galactose sont le foie, le rognon, le poumon et le cœur par ordre décroissant. (24)

4) Les autres produits alimentaires exprimant α -galactose

a) La gélatine d'origine animale

La gélatine alimentaire est produite à partir du tissu conjonctif d'animaux (principalement le bœuf, le porc et le poisson), en utilisant la peau, l'os, les tendons et le cartilage. Or le tissu conjonctif exprime fortement le carbohydrate alpha-galactose. Une étude a mesuré la concentration en alpha-galactose dans deux colloïdes contenant de la gélatine bovine. Il y a 0,52 $\mu\text{g}\alpha\text{gal/g}$ dans la Gélofusine® et

0,44 $\mu\text{g}\alpha\text{-gal/g}$ dans le produit Haemaccel® (27) En comparaison, avec la même technique de mesure, le cétuximab en exprime 20 fois plus.

Ceci explique les réactions observées, retardées lors d'une ingestion de gélatine alimentaire et immédiates lors d'une administration intraveineuse d'un produit pharmaceutique.

Dans notre étude 3/16 sujets ont des réactions à la gélatine alimentaire ou médicamenteuse. Dans une étude belge, 1/8 sujets qui ont une allergie à la viande rouge réagissent à la gélatine.(28)

b) Les produits lactés

Une étude démontre la présence de l'épitope $\alpha\text{-gal}$ dans le lait de vache avec une concentration dans la crème épaisse de 1,4 $\mu\text{g}\alpha\text{gal/g}$. (27)

Les réactions au lait de vache médiées par alpha-galactose sont retardées et semblent moins sévères et se manifestent généralement par des douleurs et brûlures abdominales, et des épisodes de diarrhée. Cependant deux cas d'anaphylaxie ont été publiés jusqu'à maintenant. (47,48)

Différents auteurs semblent ne pas conseiller l'éviction du lait de vache en population pédiatrique comme adulte, dans le cadre des allergies aux viandes de mammifères par alpha galactose si ceux-ci n'ont jamais eu de réactions au lait de vache. (29,30)

La fréquence des réactions au lait de vache chez les patients qui ont développé une allergie par $\alpha\text{-galactose}$ est variable, de 25-42% (moyenne : 32%) (4,28,29)

Les IgE spécifiques contre les allergènes habituels du lait de vache sont généralement négatives ($\alpha\text{-lactalbumine}$, $\beta\text{-lactoglobuline}$, caséine) chez des sujets allergiques au lait par $\alpha\text{-galactose}$, ce qui suggère que ces allergènes ne sont pas des sites riches en glycosylations $\alpha\text{-galactose}$.

Le dosage de l'IgE anti-sérum albumine bovine (Bos d6) en revanche est positif chez 2/14 sujets (14%) avec une allergie au rognon de porc par α -galactose dans une étude (seuil de positivité $>0,35$ kU/L). (46)

5) les cofacteurs

La présence de cofacteurs est déjà connue pour favoriser la survenue de réactions anaphylactiques dans le cadre des allergies alimentaire (49,50) et pourrait être une des explications sur la survenue non systématique des réactions allergiques aux produits alimentaires contenant le carbohydrate α -galactose.

L'alcool et l'exercice sont des cofacteurs d'anaphylaxie alimentaire dans plus de 10% des événements. Alors que dans notre étude leur présence est détectée dans 69% des cas (31% pour l'alcool et 19% pour les AINS et l'exercice physique). Dans une étude concernant 25 sujets allemands victimes d'allergie au rognon de porc, il a été identifié au moins un cofacteur d'anaphylaxie chez 13/17 sujets soit 76,5% des cas (8 non renseignés) : l'exercice chez 5/17 cas soit 29%, l'alcool 7/17 (41%) et les AINS 3/17(18%) des sujets respectivement.(46) Dans une autre étude concernant 10 sujets avec une allergie à la viande de mammifère et au lait par α -galactose, il existe un cofacteur dans 80% des cas, dont 30% pour l'exercice et 50% pour les AINS.(31) Enfin dans l'étude française concernant les cas d'anaphylaxie aux rognons de porc, il est montré un cofacteur dans 10/14 sujets (71%), 8/14 (57%) pour l'alcool, 2/14 (14%) pour l'exercice.(8)

L'exercice physique favorise les réactions en abaissant le seuil d'activation des polynucléaires basophiles et des mastocytes, tout en augmentant la biodisponibilité et distribution de l'allergène par une augmentation et accélération de l'absorption intestinale.

L'alcool quant à lui favorise une relaxation des jonctions serrées de la bordure en brosse intestinale, et augmente l'absorption.

Les AINS augmentent la perméabilité intestinale et diminuent le seuil de dégranulation des mastocytes.

Les bêtabloquants, inhibent le signal bêta adrénurgique et favorise l'induction de réactions sévères en déstabilisant les cellules effectrices mastocytaires et basophiles et en inhibant les mécanismes régulateurs de la pression artérielle.

Les IEC et ARA II favorisent, quant à eux, les réactions sévères par diminution du catabolisme des bradykinines dont la synthèse est favorisée par les protéases libérées lors de l'hypersensibilité immédiate. (50)

6) L'exposition aux morsures de tiques

Un taux équivalent à celui de notre étude est obtenu dans une publication française qui concerne des cas d'anaphylaxies aux rognons de porc par alpha-galactose, où la fréquence d'une morsure de tique précédant l'événement est de 43%. L'un des cas ayant développé une réaction prolongée au point de morsure.

En Australie et aux Etats-Unis le taux est beaucoup plus important avec 90 à 100% d'exposition. Dans deux différentes études plus de 90% des patients ont développé une réaction locale prolongée à type de prurit au point de morsure, persistant plus d'une semaine (7,30)

Il existe plusieurs hypothèses pouvant expliquer une telle différence du taux d'exposition à la morsure de tique selon les continents:

➤ L'hypothèse d'une voie alterne de sensibilisation:

- Une sensibilisation par le chat :

La présence de l'épitope α -galactose sur l'IgA de chat est montrée dans une étude par un test ELISA inhibition où l'antigène α -gal inhibe progressivement jusqu'à la totalité, la fixation des IgE anti-IgA de chat sur l'IgA de chat, avec un effet dose-dépendant (51)

Il a été démontré que l'épitope alpha-galactose est l'épitope majeur de l'IgA de chat (Fel d5).

Dans la même étude, 9/9 sujets produisant des IgE anti α -galactose par allergie aux viandes de mammifère, sont positifs pour Fel d5, et 8/9 pour l'IgE de chat.

En revanche, Fel d5 est un allergène mineur présent également chez 20% des patients présentant des symptômes respiratoires d'allergie au chat, sans être associé à des réactions aux viandes contenant le sucre α -galactose

Une étude précise que les patients sensibilisés aux IgA de chat et allergiques à la viande, n'ont pas de symptomatologie respiratoire lorsqu'ils sont exposés au chat. (40) De même l'asthme isolé n'est pas une symptomatologie de l'allergie par l'épitope alpha-galactose.(30,52)

Ainsi le chat semble ne pas être une voie de sensibilisation primaire mais reflète une sensibilisation α -gal.

- Une voie parasitaire :

Il est montré dans une étude, que certaines parasitoses en Afrique conduisent à une sensibilisation alpha-galactose mais sans provoquer de réactions alimentaires secondairement.

L'étude réalisée avait pour objectif d'utiliser le dosage de l'IgE spécifique α -gal pour le dépistage d'infections parasitaires.

En effet, 47 patients avec une infection parasitaire (ascaridiose, trichinose, ankylostomiase) ont été testés pour l'IgE anti alpha-galactose, et ont obtenu 85% de positivité ($>0,10$ kU/L) à **taux faible**. Les patients témoins, choisis parmi des consultants pour allergie au chat, étaient sensibilisés pour α -galactose dans seulement 5/31 cas.

Cependant, aucun patient infecté et sensibilisé à α -gal ne réagit à l'ingestion de viande rouge. (40)

- L'hypothèse d'une différence d'intensité de réaction cutanée locale en fonction du type de tique :

On peut penser également que la tique *Ixodes ricinus*, responsable de la sensibilisation en Europe provoque une réaction inflammatoire locale moins importante que *Amblyomma americanum* aux Etats-Unis ou *Ixodes holocyclus* en Australie. En effet les différentes espèces de tiques produisent des protéines salivaires immunomodulatrices souvent immunosuppressives qui ont pour but de réduire les phénomènes inflammatoires locaux et peuvent favoriser le développement d'une allergie. La nature de ces mécanismes de défense varie quelque peu d'une tique à l'autre, ce qui pourrait expliquer que la morsure soit ressentie plus intensément aux Etats-Unis et en Australie et passer parfois inaperçue en Europe.(39)

Néanmoins la multiplication des morsures aboutit à la production d'IgG et IgE contre les différentes protéines salivaires de tiques, provoquant des réactions inflammatoires ou allergiques, faisant office d'alerte à l'intrus.

Ainsi, en Australie, les médecins ont mis en cause *Ixodes holocyclus* concernant les morsures car celle-ci était déjà reconnue pour produire des réactions locales prolongées et étendues mais également être une espèce responsable d'anaphylaxie immédiate à la morsure.(35) Il y est d'ailleurs observé une réaction locale supérieure à 5 cm et prolongée de plus d'une semaine chez 24/25 sujets australiens, allergique à la viande de mammifère. (7) En France, concernant des cas d'anaphylaxie aux rognons, il n'est observé qu'un seul cas de réaction locale prolongée sur 14, tout comme dans notre étude.(8)

Il a été montré dans une étude que les sérums de 5 patients suisses atteints d'une allergie par α -galactose après des morsures d'*Ixodes ricinus*, contenaient des IgE anti α -galactose mais également des IgE contre différentes protéines de tiques, toutes négatives dans le cas contrôle. L'on sait déjà que les protéines de tiques dont les protéines salivaires de tiques, peuvent être responsables de réactions allergiques immédiates parfois sévères. (35–37)

- Enfin, les espèces de tiques ont une taille très différente, ce qui peut être la raison expliquant que la morsure soit plus souvent perçue dans le continent américain et australien.

7) Tests cutanés

Les prick-tests aux viandes de mammifère, sont plus fréquemment positifs lorsqu'ils sont réalisés à partir de viandes crues comme cela semble être confirmé dans d'autres articles.(8,9,46) Ils sont également plus souvent positifs lorsqu'ils sont réalisés avec des extraits natifs (4,46)

Ce sont les prick-tests avec les viandes natives crues de bœuf et de porc qui donnent les meilleurs résultats dans notre étude, ce qui est aussi observé dans d'autres publications. (28,31,46)

Concernant notre étude, le rognon de porc est plus souvent positif par rapport au rognon de bœuf. Ceci est conforté par l'observation concernant des patients testés à la suite de réactions anaphylactiques aux rognons par alpha-galactose. Dans laquelle on obtient 7/13 (54%) prick-tests positifs pour le rognon de porc alors que qu'ils ne sont positifs que chez 2/9 sujets (22,2%) pour le rognon de bœuf. (8)

Dans une étude allemande, les prick-tests réalisés chez 25 patients avec une allergie au rognon de porc par α -galactose, le rognon de porc cru comme cuit permet d'obtenir 100% de résultat positif et 88% lorsqu'ils sont réalisés avec le rognon de bœuf cru. Ils observent cependant une diminution de réactivité lorsqu'ils sont réalisés avec du rognon de bœuf cuit. (46) Leurs résultats aux prick-tests semblent comparables entre les sujets qui réagissent uniquement au rognon de porc et ceux qui réagissent à la fois au rognon de porc et à la viande rouge.

Les prick-tests avec le de lait de vache dans notre étude ne constituent pas un moyen diagnostique prioritaire mais un argument supplémentaire en faveur de la présence d' α -galactose dans le lait. Ils sont plus rarement positifs, comme le montre une étude concernant des cas d'urticaire, d'angioedème et d'anaphylaxie à la viande

rouge par α -galactose où il a été obtenu 2/8 tests positifs pour le lait de vache pour une positivité affirmée par une papule de 4 mm ou plus. (4)

Concernant les test cutanés médicamenteux, les prick-tests réalisés purs avec de la Gélofusine® 40 mg/mL sont fréquemment positifs chez les patients qui ont une allergie à la viande de mammifère par alpha galactose, comme le montre une étude avec une positivité chez 5/9 (56%) sujets réagissant aux viandes de mammifères, produits laitiers et gélatine par α -gal (positivité : papule >3mm) (28) Cette étude a permis de mesurer la concentration d'alpha-galactose dans la Gélofusine® (40 mg/ml de gélatine bovine) et Haemaccel® (35 mg/ml de gélatine bovine) à 0,52 μ g et 0,44 μ g/g respectivement.

Dans une autre étude, il est effectué des tests cutanés, par prick-tests et IDR avec ces colloïdes dérivés de gélatine bovine (Haemaccel® et Gélofusine®), chez des adultes entre 1997-2011 avec une allergie médicamenteuse, aux hyménoptères et allergie alimentaire, dont 40 avec une allergie à la viande rouge. Sur 1335 patients, 40 avaient des tests cutanés positifs pour la gélatine, dont 30 chez les patients avec une allergie retardée à la viande rouge, soit 75%. (27)

Enfin, les tests cutanés au cétuximab sont toujours positifs dans notre étude. D'autres études montrent des résultats similaires, les prick-tests étant généralement réalisés pur et les IDR à une concentration allant de 5 μ g/ml (dilution 10-3) à 500 μ g/ml (10-1) pour induire un résultat positif. (8,9,31)

Des auteurs flamands affirment que le cétuximab pur contient 10,2 μ g α -gal/mg (8,9,31)

On peut conclure que les tests cutanés avec les rognons de porc et les viandes crues de bœuf et porc sont suffisants au diagnostic et pose la question de la nécessité de l'utilisation de médicaments coûteux dont l'administration est éthiquement discutable.

8) Les analyses sur sérum

Le taux des IgE α -galactose dans notre étude est très variable et peut être à taux très faible malgré la survenue de manifestations cliniques menaçant le pronostic vital. Ainsi son taux ne peut constituer un facteur pronostic fiable. Néanmoins on observe chez 5/6 sujets soit 83%, une proportion d'IgE anti α -gal de plus de 15% parmi les IgE totales. Des résultats similaires sont obtenus dans une autre étude avec un ratio allant de 3,5% à 56% pour une moyenne de 18,9 %.(29)

Il est important de noter, que son taux varie en fonction de la proximité par rapport aux morsures de tiques. Le taux des IgE anti α -galactose diminue nettement après 2 ans d'éviction des tiques et peut être multiplié par 10 après une morsure (13) D'ailleurs, les réactions surviennent préférentiellement à la suite d'une morsure, ce qui pourrait expliquer les réactions non systématiques à l'ingestion de viandes rouges exprimant le carbohydate α -gal.

Concernant les résultats des IgE spécifiques aux différentes viandes de mammifères, La recherche est positive, dans 100% des cas déclarés dans notre étude pour le bœuf, et 85% pour le porc, et constitue donc un moyen diagnostique intéressant. La recherche d'IgE spécifiques de cheval et mouton semble également donner de bons résultats mais sur un nombre de sujets insuffisant pour une bonne interprétation.

Ces viandes sont aussi celles fréquemment en cause dans les réactions à la viande rouge par α -galactose.

Dans notre étude, l'IgE spécifique pour le chat est positive chez 100% des 5 sujets testés et peut être utile au diagnostic à condition d'éliminer l'allergène majeur Fel d1 en cas d'allergie au chat associée et ainsi que Fel d2 (albumine sérique du chat, du syndrome porc-chat). (51)

Un dosage expérimental de l'IgE anti-Fel d5 est positif chez 19% des patients allergiques au chat, en tant qu'allergène mineur (négatifs pour le dosage des IgE anti- α -galactose) et aucune allergie à la viande rouge n'a été observé chez ces patients.(40)

L'allergène majeur de l'allergie primaire au chat, Fel d1, est négatif chez les patients allergiques à la viande de mammifère dans plusieurs études. (8–10,51)

Dans une étude française la recherche d'IgE pour l'allergène mineur Fel d2 (albumine de chat) est négative chez 10 patients allergiques α -galactose. Ce qui n'est pas en faveur à une sensibilisation primaire via l'albumine de chat.

La sérumalbumine est une protéine présente chez tous les mammifères avec une forte homologie inter-espèces. Celle-ci est responsable de sensibilisation croisée entre les espèces et de réactions allergiques notamment dans le syndrome porc-chat où les IgE albumine de chat et de porc sont dosées à des taux plus élevés, en comparaison des patients étudiés ici. (9)

L'albumine de porc faiblement positive chez 1/3 sujets de notre étude, est détectable chez 3/9 sujets ($>0,35$ kU/L) qui ont eu une anaphylaxie au rognon de porc par α -galactose, mais le taux est très faible par rapport aux IgE de viandes de bœuf et porc (8) .

Dans la même étude, le résultat est négatif pour 5 sujets concernant la sérumalbumine bovine, mais il est positif chez 4/9 sujets avec des réactions aux viandes rouges, produits laitiers ou gélatine alimentaire par α -gal (28) et chez 2/5 patients qui ont eu une anaphylaxie retardée à la viande de mammifère à 0,57 et 0,69 kU/L dans une autre étude. (10)

Les IgE spécifiques pour la sérumalbumine des différentes espèces de mammifères, est régulièrement détectée, ce qui permet de penser que cette protéine, pourrait exprimer des glycosylations α -galactose, mais faiblement. L'expression serait susceptible expliquer les réactions à l'ingestion de lait de vache chez les sujets les plus réactifs aux viandes de mammifères et les sensibilisations déjà observées chez ces patients pour le lait de vache et de chèvre.(30)

Dans notre étude, on obtient un résultat faiblement positif pour l'IgE anti-protéine urinaire de porc. Dans l'étude française concernant les cas d'anaphylaxie aux rognons de porc, cette IgE spécifique est positive chez 11/13 patients (de 0,6 à 37,4 kU/L). (8) Les auteurs avaient alors émis l'hypothèse d'une sensibilisation primaire α -galactose par inhalation de protéines urinaires animales. En effet 6/10 sujets de

l'étude avaient des animaux de compagnie, et les protéines urinaires de porc sont connues pour être responsables de symptômes respiratoires et ORL. Néanmoins, allant contre cette hypothèse, il a été montré dans deux études américaines réalisées chez l'adulte et chez l'enfant, qu'il n'y avait pas d'association entre l'IgE alpha-galactose et l'asthme.(30,43,52)

Il a été étudié chez 142 patients avec et sans asthme, qui se sont présentés à l'hôpital de Virginie, la présence d'IgE α -galactose et d'IgE aux principaux trophallergènes et pneumallergènes. Finalement la fréquence de la présence des IgE α -galactose n'était pas différente entre les deux groupes avec ou sans asthme. De plus chez les patients asthmatiques qui présentaient des IgE alpha-galactose, celles-ci constituaient moins de 1% des IgE totales, alors que pour ceux qui présentaient des réactions retardées à la viande de mammifère elles constituaient plus de 1% des IgE totales et souvent plus de 5%.(30) Ainsi l'asthme isolé n'est pas une symptomatologie imputable à l'épitope α -galactose.

Pour conclure est très probable que les protéines urinaires de porc expriment l'épitope α -gal mais leur rôle dans la sensibilisation primaire α -gal est très discutable.

Concernant le dosage expérimental des IgE anti-gélatine bovine, tous sont négatifs dans notre étude, ce qui est compatible avec une autre publication qui obtient 9/9 résultats négatifs chez des sujets belges allergiques à la viande de mammifère et/ou gélatine par le résidu α -galactose (positivité si $> 0,35$ kU/L). (28)

IV) CONCLUSION

L'anaphylaxie à la viande de mammifère par alpha-galactose est rare mais constitue 3,4% des anaphylaxies alimentaires déclarées entre septembre 2008 et juin 2014, par le réseau d'allergo-vigilance composé de nombreux membres allergologues sur l'ensemble de la France et de la Belgique francophone.

L'anaphylaxie par α -galactose est différente des anaphylaxies alimentaires traditionnelles par la nature de son épitope qui est un sucre et par sa survenue retardée, entre 3 à 12 heures dans après l'ingestion de l'aliment responsable. De plus, la réaction ne survient pas systématiquement après exposition. L'apparition de l'allergie aux viandes est très probablement liée à une sensibilisation préalable à l' α -gal après morsure de tique.

Cette étude confirme la sensibilisation par les tiques déjà observée dans les différents continents avec 44% de morsures de tiques précédant la réaction chez les 16 cas déclarés.

Les abats sont responsables du plus grand nombre d'anaphylaxies à la viande de mammifère par α -galactose dans cette étude (64%), notamment par l'ingestion de rognons de porc, puis la viande de bœuf, de porc et d'autres mammifères.

La survenue non systématique des réactions, de sévérité très variable chez un même individu, suggère une influence de cofacteurs sur l'absorption et la réactivité à l'antigène α -galactose, tels que l'alcool, l'exercice physique voire même des médicaments (AINS, bêtabloquant, IEC, ARAII). Ainsi dans cette étude 31% des sujets avaient consommé de l'alcool et 19% avaient effectué un effort. Ces cofacteurs étant déjà reconnus comme facteurs de risque de réaction anaphylactique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Boyce JA, Assa'a A et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *Nutrition*. 2011;27(2):253–67.
2. Simons FER, Arduzzo LRF et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):389–99.
3. Bethel J. Anaphylaxis: diagnosis and treatment. *Nurs Stand*. 2013;27(41):49–56; quiz 58, 60.
4. Commins SP, Satinover SM 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.
5. Tripathi A, Commins SP et al. Delayed anaphylaxis to red meat masquerading as idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):259–65.
6. Wolver SE, Sun DR et al. A peculiar cause of anaphylaxis: no more steak? The journey to discovery of a newly recognized allergy to galactose-alpha-1,3-galactose found in mammalian meat. *J Gen Intern Med*. 2013;28(2):322–5.
7. Van Nunen SA, O'Connor KS et al. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med. J. Aust*. 2009;190(9):510–1.
8. Morisset M, Richard C et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy*. 2012;67(5):699–704.
9. Jacquenet S, Moneret-Vautrin D-A et al. Mammalian meat-induced anaphylaxis: clinical relevance of anti-galactose-alpha-1,3-galactose IgE confirmed by means of skin tests to cetuximab. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009;124(3):603–5.
10. Nuñez R, Carballada F et al. Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis due to galactose- α -1,3-galactose in 5 European patients. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011;128(5):1122–1124.e1.
11. Dupont, B, Mariotte, D. Case report about fatal or near-fatal hypersensitivity reactions to cetuximab: anticetuximab IgE as a valuable screening test. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:91–4.
12. Chung CH, Mirakhur B et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N. Engl. J. Med*. 2008;358(11):1109–17.

13. Commins SP, James HR et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(5):1286–1293.e6.
14. Galili U, Rachmilewitz EA et al. A unique natural human IgG antibody with anti-alpha-galactosyl specificity. *J. Exp. Med.* 1984;160(5):1519–31.
15. Galili U, Macher BA et al. Human natural anti-alpha-galactosyl IgG. II. The specific recognition of alpha (1---3)-linked galactose residues. *J. Exp. Med.* 1985;162(2):573–82.
16. Galili U, Mandrell RE et al. Interaction between human natural anti-alpha-galactosyl immunoglobulin G and bacteria of the human flora. *Infect. Immun.* 1988;56(7):1730–7.
17. Denise-Anne MONERET-VAUTRIN. *Guide du praticien en immuno-allergologie.* Masson; 1994.
18. Commins SP, Platts-Mills TAE. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;124(4):652–7.
19. Saleh H, Embry S et al. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution. *Clin Mol Allergy.* 2012;10(1):5.
20. Lammerts van Bueren JJ et al. Anti-galactose- α -1,3-galactose IgE from allergic patients does not bind α -galactosylated glycans on intact therapeutic antibody Fc domains. *Nat. Biotechnol.* 2011;29(7):574–6.
21. Galili U, Shohet SB et al. Man, apes, and Old World monkeys differ from other mammals in the expression of alpha-galactosyl epitopes on nucleated cells. *J. Biol. Chem.* 1988 Nov;263(33):17755–62.
22. Galili U, Clark MR et al. Evolutionary relationship between the natural anti-Gal antibody and the Gal alpha 1---3Gal epitope in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1987;84(5):1369–73.
23. Macher BA, Galili U. The Galalpha1,3Galbeta1,4GlcNAc-R (alpha-Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008;1780(2):75–88.
24. Sandrin MS, McKenzie IF. Gal alpha (1,3)Gal, the major xenoantigen(s) recognised in pigs by human natural antibodies. *Immunol. Rev.* 1994;141:169–90.
25. Takahashi H, Chinuki Y et al. Laminin γ -1 and collagen α -1 (VI) chain are galactose- α -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy.* 2014;69(2):199–207.
26. Maruyama S, Cantu E et al. alpha-galactosyl epitopes on glycoproteins of porcine renal extracellular matrix. *Kidney Int.* 2000;57(2):655–63.
27. Mullins RJ, James H et al. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galactose. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(5):1334–1342.e1.

28. Ebo DG, Faber M 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.
29. Commins SP, James HR 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.
30. Kennedy JL, Stallings AP et al. Galactose- α -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1545–1552.
31. Martinez Arcediano, A, Audicana Berasategui, MT. Allergy to galactose-alpha-1,3-galactose: clinical features and the diagnostic value of cetuximab. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:439–62.
32. Theler B, Brockow K et al. Clinical presentation and diagnosis of meat allergy in Switzerland and Southern Germany. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(17-18):264–70.
33. MONERET-VAUTRIN D.A. Allergies aux viandes de mammifères. *Alim'Inter.* 2009;14:12–4.
34. Restani P, Ballabio C et al. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):265–9.
35. Rappo TB, Cottee AM et al. Tick bite anaphylaxis: incidence and management in an Australian emergency department. *Emerg Med Australas.* 2013;25(4):297–301.
36. Fernández-Soto P, Dávila I et al. Tick-bite-induced anaphylaxis in Spain. *Ann Trop Med Parasitol.* 2001;95(1):97–103.
37. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E et al. Anaphylactic shock caused by ticks (*Ixodes ricinus*). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998;101(1 Pt 1):144–5.
38. Hamsten C, Starkhammar M et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy.* 2013;68(4):549–52.
39. Wikel S. Ticks and tick-borne pathogens at the cutaneous interface: host defenses, tick countermeasures, and a suitable environment for pathogen establishment. *Front Microbiol.* 2013;4:337.
40. Arkestål K, Sibanda E et al. Impaired allergy diagnostics among parasite-infected patients caused by IgE antibodies to the carbohydrate epitope galactose- α 1,3-galactose. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(4):1024–8.
41. Hamsten C, Tran TAT et al. Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013 D;132(6):1431–4.

42. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977; 26;1(8009):466–9.
43. Commins SP, Platts-Mills TAE. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;132:1431-1434.
44. Michel S, Scherer K et al. Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat. *Allergy*. 2014;69(3):403–5.
45. CICBAA. Répartition des âges et sexes des patients avec allergie alimentaire [Internet]. Cercle d'Investigation Clinique et Biologique en Allergologie Alimentaire. 2009. Available from: www.cicbaa.com
46. Fischer, J., Hebsacker J. Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:755-759
47. Van Nunen, S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy*. 2015;5:3–16.
48. Morisset,M, Richard,C. Allergy to cow's milk related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy*. 2012;67:23–71.
49. Cardona V, Luengo O et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. 2012;67(10):1316–8.
50. Wölbing F, Fischer J et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013;68(9):1085–92.
51. Grönlund H, Adédoyin J et al. The carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009;123(5):1189–91.
52. Commins SP, Kelly LA et al. Galactose- α -1,3-galactose-specific IgE is associated with anaphylaxis but not asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012;185(7):723–30.

LES ANNEXES

Annexe 1 : Expression de l'épitope alpha-galactose sur les cellules de mammifères (21)

17758

α-Galactosyl Epitopes on Mammalian Cells

TABLE I

Binding of anti-Gal antibody and BS lectin to nucleated cells of various species

Binding experiments of the two ligands were performed in duplicate. The designation "no binding" represents no rosette formation after incubation of cells with 50 μg/ml BS lectin and a lack of immunofluorescence after incubating cells with undiluted anti-Gal. — represents no significant binding of ¹²⁵I-BS lectin, when compared with lectin binding in the presence of 0.1 M α-methylgalactoside.

Species (common name)	Cell type	Anti-Gal binding (dilution)	BS IB ₄ binding μg/ml	Number of BS lectin binding sites/cell
Nonmammalian vertebrates				
Goldfish	Fibroblasts	No binding	No binding	—
Frog	Fibroblasts	No binding	No binding	—
Iguana	Fibroblasts	No binding	No binding	—
Quail	Fibroblasts	No binding	No binding	—
Duck	Fibroblasts	No binding	No binding	—
Chicken	Fibroblasts	No binding	No binding	—
Nonprimate mammals				
Opossum	Fibroblasts	1:5	3	3.5 × 10 ⁷
Potoroo (kangaroo)	Fibroblasts	1:10	3	1.3 × 10 ⁷
Armadillo	Fibroblasts	No binding	No binding	—
Mouse	L cells (transformed fibroblasts)	1:5	3	6 × 10 ⁶
Mouse	Myeloma cell line (SP/2)	1:20	0.7	1.2 × 10 ⁶
Mouse	Epithelial cells (lens)	1:10	3	1.5 × 10 ⁶
Rabbit	Fibroblasts	1:10	1.5	7.5 × 10 ⁶
Rabbit	Epithelial cells (lens)	1:10	3	7.5 × 10 ⁶
Pig	Endothelial cells (aorta)	1:10	3	1 × 10 ⁷
Pig	Epithelial cells (lens)	1:5	25	3 × 10 ⁷
Cow	Endothelial cells (aorta)	1:10	6	3.5 × 10 ⁶
Cow	Smooth muscle cells (aorta)	1:10	3	6 × 10 ⁶
Cow	Thymocytes	1:10	1.5	1.8 × 10 ⁶
Horse	Fibroblasts (skin)	1:10	25	1 × 10 ⁶
Horse	Endothelial cells (aorta)	1:10	12	4.5 × 10 ⁶
Horse	Smooth muscle cells (aorta)	1:10	12	3 × 10 ⁶
Sheep	Fibroblasts (kidney)	1:10	1.5	8.5 × 10 ⁶
Dog	Endothelial cells (aorta)	1:10	3	1.8 × 10 ⁶
Mink	Fibroblasts (lung)	1:10	3	2 × 10 ⁶
Cat	Fibroblasts (skin)	1:10	3	2 × 10 ⁷
Dolphin	Fibroblasts (kidney)	1:10	1.5	1.5 × 10 ⁷
Bat	Fibroblasts (lung)	1:5	3	1.5 × 10 ⁷
Primates				
Prosimians				
Ring-tailed lemur	Fibroblasts (skin)	1:10	12	3.3 × 10 ⁶
Brown lemur	Fibroblasts (skin)	1:10	12	1.1 × 10 ⁷
New World monkeys				
Marmoset	B lymphocyte cell line (B ₆₀)	1:10	0.3	1.2 × 10 ⁷
Tamarin	Fibroblasts (skin)	1:5	0.7	1.3 × 10 ⁷
Squirrel monkey	Fibroblasts (skin)	1:5	3	3 × 10 ⁷
Spider monkey	Fibroblasts (skin)	1:5	6	1.1 × 10 ⁷
Titi (Callicebus)	Fibroblasts (skin)	1:10	6	1.5 × 10 ⁷
Woolly monkey	Fibroblasts (skin)	1:5	6	5 × 10 ⁶
Old World monkeys				
Pig-tailed macaque	Fibroblasts (skin)	No binding	No binding	—
Cynomolgus macaque	Fibroblasts (kidney)	No binding	No binding	—
Patas monkey	Fibroblasts (skin)	No binding	No binding	—
Celebes ape	Fibroblasts (skin)	No binding	No binding	—
Hanuman langur	Fibroblasts (skin)	No binding	No binding	—
Apes				
Gibbon	Myeloma cell line	No binding	No binding	—
Orangutan	Fibroblasts (skin)	No binding	No binding	—
Chimpanzee	Fibroblasts (skin)	No binding	No binding	—
Gorilla	Fibroblasts (skin)	No binding	No binding	—

Annexe 2 : données cliniques des patients allergiques à la viande de mammifère : manifestations cliniques, aliment responsable, présence de cofacteurs et exposition aux morsures de tiques.

Patient (no)	Genre	Age	Type Ax	Symptomes	délai réaction(h)	Quantité réaction(ng)	Aliment coupable dans Ax déclarée	traitement d'urgence	Autres réactions aux produits aloha gal		Effort	Alcool	Facteurs de risques	morsure tique	Terrain
									symptomes	viandes incriminées					
1	M	69	3	Urt, Mal	4	bonbon, dessert lacté contenant gélatine porc	gélatine de porc	AH,C	Ax (14 épisodes)	x	oui	x	effort	oui, forestier	allergie pénicilline asthme
2	M	42	3	Urt, Mal, PdC	3	150	joue bœuf	AH,C	Urt, palpitation Mal (Ax)	rognon porc, andouillette (intestin), viandes agneau, gélatine (bonbon haribo)	x	x	x	non	atopie:pneu mallergènes
3	M	25	3	x	x*	x	x	AH	Urt, AO, Mal, Dia	x	x	oui	alcool	oui, forestier	x
4	M	46	3	Urt, Mal, PdC, Nau, Vom, Dia	4	100	viande bœuf	AH, C	urt, PdC (Ax)	viande agneau, viande porc	x	x	x	oui	pneuallerg ènes: négatifs
5	M	58	3	Ax biphasique	3	x	rognon porc	AH, C, E	Urt	foie porc, abats	oui, 30 mn vélo	oui	AINS Effort, Alcool	non	x
6	M	76	3	HypoT, Urt, AO	3	x	rognon porc	AH, C, E Sol	Urt récurrents	rognon de porc	x	x	BB	oui, chasseur	x
7	M	53	3	x	x	x	bœuf	AH, C, E	Ax, Urt, AO, Mal, PdC (Ax >10 épisodes)	x	x	oui	alcool	oui, cueillette de champigno n	trophallergè nes pneuallerg ènes: négatifs
8	M	70	3	prurit du périnée, Urt, Mal, PdC	12	100	tête de veau	SAMU, x	Urt, AO	rognon de porc	x	x	ARAI, BB, AINS (AAS)	oui (IgG lyme positives)	pneuallerg ènes: négatifs
9	M	57	3	Urt, HypoT, TachyC	7	100	rognon porc	AH, C, Sol	x	x	x	oui, whisky à 30 mn.	alcool, AINS	non	rhinoconjonc tivite graminés
10	M	52	3	flush, AO, BrSp, hypoT	2	>50	rognon, origine inconnue	AH en cabinet puis SAU	Urt (3 fois sur 8 ans)	x	x	x	x	oui, forestier	dermatite atopique
11	M	54	3	x	x	x	viande de cheval	x	Ax, Urt: >10 en 2006 et >15 en 2007	rognon et saucisse de porc, viande de bœuf, viande de mouton	oui	x	effort	non	D.pt positif
12	F	48	3	choc Ax	x	x	rognon de porc	x	Urt	bœuf, viande de lièvre, porc et veau	x	oui	alcool	non	atopie: pneuallerg ènes
13	M	74	3	mal, PdC, Urt	6	x	rognon de veau	C	Urt, OA, hypoT, BrSp	géloloplasma/gélatine	X	X	IEC, BB, AINS(AAS)	non	atopie:pneu mallergènes
14*	M	51	x	choc Ax	x	2 bouchées	rognons de porc	Epi, Sol	AO	steak tartare (origine inconnue)	x	x	non	non	x
15*	F	34	3	Urt, AO, BrSp, HypoT	3	faible	pizza avec viande de mouton	AH, C, O2 Hospit	Mal, Urt (x5) Dia aux laitages	viande de bœuf, mouton, LDV	x	x	non	non	atopie: allergie requin et calamar
16	M	57	3	Choc Ax	3,5	x	rognon de porc	C, AH, Epi hospit	x	x	x	x	IEC	non	atopie:pneu mallergènes

Urt: Urticaire; AO: angioedème

Mal: Malaise

PdC: Perte de conscience

Dia: diarrhée; Vom: vomissements; Nau: Nausées

HypoT: hypotension; TachyC: tachycardie

BrSp: bronchospasme

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens

BB: bêtabloquant

ARA II: antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion

AAS: aspirine

Annexe n3 : Tests cutanés

Patients	Prick-tests		positif-1		négatif-2		région veau		Région porc		LdV		Epithélium Chat		Epithélium Chien		Poulet		Dinde		Astruc		Canard	
	nature extrait	Boeuf	Veau	Mouton	Agneau	veau	porc	Chat	Gélatine	Lapin	LdV	Chat	Chien	Poulet	Dinde	Astruc	Canard							
1	natifs sauf chien, chat, cheval, lapin	1(2mm)	x	1(2mm)	x	x	x	2(2mm)	2	x	1(4mm)	1(4mm)	1(10mm)	1(4mm)	2	2	x	x						
2	natif	2(cru, cuit)	x	x	1(cru, cuit 4mm)	x	x	1(cru 5mm, cuit 4mm)	x	x	2	1	x	x	x	x	x	x						
3	viande porc native, extrait chat	x	x	x	x	x	x	2	x	x	x	2	x	x	x	x	x							
4	boeuf natif, porc natif et extrait	2(natif, commercial)	x	x	x	x	x	2(natif, commercial)	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
5	boeuf, porc natif, chat, chien extrait	1(5mm)*2	x	x	x	x	2(perc)	2	x	x	x	2	2	x	x	x	x							
6*	natif	2	x	douteux	x	x	2(perc douteux 2mm porc)	2	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
7	viandes natives, extrait chat	2(cru,cuit)	2 cru,1 (3mm)cuit*	x	1 cru(> 1/2 témoin), 2 cuit	x	1 cru 4mm 1 cuit 3,5mm	1 cru 2,5mm 1 cuit 3mm*3	x	2	2(cru,cuit)	x	2(2mm)	x	2	2	x	2	x	2	x	2		
8	viandes natives	1	x	x	1	x	1	1	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
9	viandes natives	1(4mm)	x	x	1(4,3mm)	x	1(4mm) perc	2	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
10	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
11	viandes natives	1(cru,cuit) 3mm)	x	x	2(cru,cuit)	x	x	2(cru,cuit)	x	x	2	x	x	x	2	2	x	2	2	2	2			
12	viandes natives, chat chien, extraits	1 cru (3mm) 2 cuit	2(cru,cuit)	x	2(cru,cuit)	x	x	2 (cru,cuit)	x	1(5mm perc)	2(cru, cuit)	x	2	2	2	2	x	2						
13	viandes natives, chat et chien extrait	douteux	2	x	douteux	2(cru)	x	x	2(cru)	2(perc)	x	2	2	2	x	x	x							
14	viandes natives	2(cru, cuit)	x	x	1(3mm) cru 2 cuit	x	1cru(3mm), 1 cuit (3mm)	1 cru (3mm) 2 cuit	x	x	x	x	x	x	x	x	2(cru,cuit)	x	x	x	x	x		
15	viandes natives, chat et chien extrait	1(5mm)	x	1(8mm)	x	x	x	1(6mm)	x	1(8mm) origine?	x	1(6mm)	1(6mm)	1(6mm)	x	x	x							
16	viandes natives, chat extrait	x	x	x	x	x	1(6mm) perc	x	x	x	x	x	2	x	x	x	x							
Positivité(%)		54%(13)		66%(3)	62,9%(8) 1/5 cuit	100%(1)	66,66% (6)	38%(13)	100%(2)	50%(4)	33,33%	50%(4)	33,33%	2/5, 40%	100%(5)	100%(3)	100%(1)	100%(3)						

*1: Xyzall® (48h)
 *2: foie de boeuf
 *3: foie de porc

Annexe n 4 : analyses sur sérum

Patients	IgE spécifiques kUI/L		ratio: gal/IgE tot	Proteine urinaire												ug/L		
	IgE totales	IgE Alpha gal		Boeuf	Porc	Mouton	Cheval	Gélatine	Chien	Chat	LdV	BSA*2	Albumine chat	Albumine porcine	Porc	Poulet	Tryptase basale	autre
1	x	43,1		61,1	36	25,9	16,4	x	x	x	13,6	1,25	x	x	x	x	x	
2	x	47,4		1,08	1,37	x	x	<0,10	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
3	214	60	28%	10	7,4	x	x	x	x	1,1	x	x	x	x	x	<0,10	x	
4	485	100	>20%	22,8	23,3	x	x	x	x	x	x	0,23	x	<0,10	x	x	2,6	
5	x	3,78		x	x	x	x	x	x	x	<0,10	x	0,91	<0,10	x	x	7,9	omega5 gliadine <0,10
6	x	100		45,9	38,2	13	10,4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
7	664	100	>15%	14,6	x	x	x	<0,10	x	1,19	x	x	x	x	x	x	x	feld1<0,1 feld2 0,63
8	281	48	17%	0,83	0,31	0,14	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	4,9	Betv1: 51,3
9	166	6,25	4%	0,95	0,54	x	x	x	x	x	<0,10	x	<0,10	0,41	x	x	6,9	
10	x	7,8		x	2,8	x	x	x	x	x	<0,10	x	x	x	x	x	x	
11	x	16,8		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
12	300	100	33%	20,7	13	x	x	<0,10	x	x	x	<0,10	x	x	x	x	3,5	feld1 <0,10
13	x	3,75		x	0,49	0,2	x	<0,10	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
14	x	35,2*1		x	15,3	9,9	8	x	x	2,42	x	x	x	x	x	<0,10	x	x
15	x	8*1	bovine	8,6	8	0,2	x	x	3	3	5	x	x	x	x	x	x	
16	x	x		x	1,2	x	x	x	x	0,44	x	x	x	x	x	x	x	

VU

NANCY, le 13 juillet 2015

Le Président de Thèse

NANCY, le 16 juillet 2015

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation, Vice Doyen

Professeure A. BARBAUD

Professeure K. ANGIOI

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 23 juillet 2015

Le Président de l'Université de Lorraine

Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Des cas d'anaphylaxie alimentaire à la viande de mammifère par les IgE alpha-galactose sont décrits depuis 2009 aux Etats-Unis puis en Australie et plusieurs états européens. Mais il y a peu de données épidémiologiques qui permettent de la représenter au sein des anaphylaxies alimentaires. Le but de cette thèse est d'évaluer la prévalence de l'anaphylaxie à la viande par alpha-galactose au sein des anaphylaxies alimentaires en France et Belgique francophone, de décrire sa symptomatologie, sa méthodologie diagnostique et la présence de cofacteurs.

Méthode : Il s'agit d'une étude de 16 cas d'anaphylaxie à la viande de mammifère par α -gal déclarés via un questionnaire de déclaration des anaphylaxies alimentaires, par des membres du réseau d'allergo-vigilance recouvrant la France et Belgique francophone de septembre 2008 à juin 2014. Le diagnostic a été réalisé par des tests cutanés et les IgE spécifiques anti-alpha-galactose par immunoCAP-streptavidine au laboratoire Gentlis chez 14 patients. Les IgE spécifiques aux viandes sont réalisées par ImmunoCAP phadia. La présence de cofacteurs comme l'alcool, l'effort ou un médicament favorisant est précisé tout comme l'exposition aux morsures de tiques.

Résultats : Les cas d'anaphylaxie à la viande de mammifère par α -galactose constituent 3,4 % des anaphylaxies alimentaires sur cette période et surviennent 3 à 12 heures après l'ingestion de l'aliment responsable, plus fréquemment les abats. Dans 44% des cas, il précède une morsure de tique. Il existe un cofacteur chez 11/16 cas (69%), 31% des sujets avaient consommé de l'alcool et 19% avaient effectué un effort.

TITRE EN ANGLAIS

STUDY OF MAMMALIAN MEAT ANAPHYLAXIS CASES CAUSED BY THE SPECIFIC IgE TO THE CARBOHYDRATE EPITOPE GALACTOSE- α 1,3-GALACTOSE DECLARED TO THE ALLERGYVIGILANCE NETWORK OF FRANCE AND FRENCH-SPEAKING PARTS OF BELGIUM FROM SEPTEMBER 18TH, 2008 TILL JUNE 4TH, 2014.

THESE DE MEDECINE GENERALE ET ALLERGOLOGIE ANNEE 2015

MOTS CLEFS : Galactose- α -1,3-galactose, anaphylaxie, déterminent carbohydrate, allergie alimentaire, viande de mammifère, cofacteurs.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, Avenue Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
