

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année 2016

N° 099

THÈSE

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

Par

Maria PAPAIOANNOU

Née le 6 octobre 1987 à Athènes

---

Présentée et soutenue publiquement le 12 septembre 2016

---

**ALLERGIE AUX VIANDES DE MAMMIFÈRES**  
**COMPARAISON EN FONCTION DU COMPOSANT ALLERGÉNIQUE**  
**IMPLIQUÉ : ALPHA-GAL OU SÉRUMALBUMINE**

---

Président du jury : Monsieur le Professeur Rémy Sénand

Directeur de thèse : Madame le Docteur Martine Drouet

## COMPOSITION DU JURY

---

**Président du jury :** Monsieur le Professeur Rémy Sénand

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Martine Drouet

**Membres du jury :** Monsieur le Docteur Cyrille Hoarau

Madame le Docteur Céline Beauvillain

## REMERCIEMENTS

---

**Στους γονείς μου,** που μου έδωσαν όλη την αγάπη τους... και λίγη παραπάνω, που ήταν παρόντες, δυναμικοί και δίκαιοι, έξυπνοι και γεμάτοι ερεθίσματα.

**Στους παππούδες μου,** για την ζωντάνια και την αισιόδοξη αυτονομία τους

**Στην Σουλτάνα,** την έξαλλη μου μισή, την ασυγκράτητη και αυθεντική, τη δίδυμη φίλη μου από την πρώτη μέρα αυτής της ζωής.

**Στον Γιώργο,** τον άνθρωπο-λύση, για την expertise του, το μυαλό του, την πολύτιμη φιλία του.

**Στον Ιορδάνη,** για την υπέρ-πολύτιμη και ανιδιοτελή βοήθειά του.

**Στο Θεωρή,** για την ποιοτική και διαχρονική παρουσία του στη ζωή μου.

**Στην Ιωάννα και τη Μαρία,** με τις οποίες πρώτο-ανακάλυψα την έκσταση της ώσμωσης, την ελευθερία της πανεπιστημιακής και πρωτο-ενήλικης ζωής, την ένταση της δημιουργικής φιλίας.

**À Charlotte et Agathe,** pour le partage passionnel de l'angoisse de la thèse qu'on a vécu ensemble. Et le partage des innombrables moments inoubliables qui m'ont fait sentir aimée, extatique, furieuse, « qualitative », réconfortée et comprise.

**À Emeline,** pour ses corrections attentives et sa classe de tous les instants.

**À Danae, Remy, Aurélien, Emeline, Dorothée, Cécile, Lucile, Morgan, Jean-Charles, Morgane, Caroline,** et tous les autres amis de Nantes ; sans eux le quotidien serait sans doute plus fade. **À Julien,** pour ces calculs magiques.

**À Ronan,** pour son existence douce et intense, sa positivité, son humour absurde et délicieux et pour ses corrections.

## TABLE DES MATIÈRES

---

|  |           |
|--|-----------|
| ABRÉVIATIONS.....  | 7         |
| <b>1 INTRODUCTION.....</b>   | <b>8</b>  |
| 1.1 Épidémiologie.....   | 8         |
| 1.1.1 Épidémiologie de l'allergie alimentaire.....   | 8         |
| 1.1.2 Épidémiologie de l'allergie aux viandes de mammifères.....   | 9         |
| 1.2 Généralités.....   | 10        |
| 1.2.1 Généralités de l'allergie alimentaire.....   | 10        |
| 1.2.2 Généralités de l'allergie aux viandes de mammifères.....   | 13        |
| 1.3 Le syndrome porc-chat.....   | 15        |
| 1.3.1 Historique de la découverte d'un syndrome d'allergie croisée entre viande de mammifères et épithélia de mammifère.....                         | 15        |
| 1.3.2 La sérualbumine du porc et du chat ; mécanisme immunopathologique.....   | 15        |
| 1.3.3 Le rôle sensibilisant du chat.....   | 16        |
| 1.3.4 Présentation clinique.....   | 16        |
| 1.3.5 Conduite diagnostique.....   | 18        |
| 1.3.6 Conduite thérapeutique.....  | 18        |
| 1.4 Le syndrome alpha-gal.....   | 19        |
| 1.4.1 Historique de la découverte d'une allergie tardive aux viandes rouges médiée par des IgE spécifiques anti-alpha-gal ; le cas du cétuximab..... | 19        |
| 1.4.2 L'alpha-gal ; mécanisme immunopathologique.....  | 20        |
| 1.4.3 Le rôle sensibilisant de la morsure de tique.....  | 22        |
| 1.4.4 Autres modes de sensibilisation que la morsure de tique.....   | 24        |
| 1.4.5 Relation avec une sensibilisation au chat.....   | 24        |
| 1.4.6 Relation avec une sensibilisation à la gélatine.....   | 24        |
| 1.4.7 Relation avec le groupe ABO.....   | 25        |
| 1.4.8 Présentation clinique.....   | 26        |
| 1.4.9 Conduite diagnostique.....   | 27        |
| 1.4.10 Conduite thérapeutique.....   | 28        |
| 1.5 Comparaison des deux syndromes selon la littérature.....   | 29        |
| <b>2 MATÉRIEL ET MÉTHODE.....</b>  | <b>30</b> |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 2.1      | Typologie de l'étude.....                                 | 30        |
| 2.2      | Objectif de l'étude .....                                 | 30        |
| 2.3      | Déroulement de l'étude.....                               | 30        |
| 2.3.1    | Critères d'inclusion.....                                 | 30        |
| 2.3.2    | Critères d'exclusion .....                                | 30        |
| 2.3.3    | Critères d'analyse.....                                   | 31        |
| 2.4      | Méthodologie statistique utilisée .....                   | 32        |
| 2.5      | Cadre légal, prélèvements biologiques .....               | 32        |
| <b>3</b> | <b>RÉSULTATS .....</b>                                    | <b>33</b> |
| 3.1      | Statistiques descriptives .....                           | 33        |
| 3.1.1    | Paramètres démographiques : âge, sexe .....               | 34        |
| 3.1.2    | Type d'aliment en cause dans la réaction allergique ..... | 37        |
| 3.1.3    | Présence de cofacteurs .....                              | 38        |
| 3.1.4    | Type de réaction allergique .....                         | 39        |
| 3.1.5    | Sévérité clinique.....                                    | 41        |
| 3.1.6    | Délai de la réaction clinique.....                        | 44        |
| 3.1.7    | Sensibilisation au chat.....                              | 45        |
| 3.1.8    | Sensibilisation aux laits .....                           | 45        |
| 3.1.9    | Sensibilisation à la gélatine .....                       | 46        |
| 3.1.10   | Morsure de tique, piqûre d'hyménoptère.....               | 47        |
| 3.2      | Statistiques analytiques.....                             | 48        |
| 3.2.1    | Paramètres démographiques : âge, sexe .....               | 48        |
| 3.2.2    | Type d'aliment ayant provoqué la réaction allergique..... | 49        |
| 3.2.3    | Présence de cofacteurs et morsure de tique .....          | 49        |
| 3.2.4    | Sévérité clinique.....                                    | 50        |
| 3.2.5    | Délai de la réaction clinique.....                        | 51        |
| 3.2.6    | Sensibilisation au chat.....                              | 51        |
| <b>4</b> | <b>DISCUSSION .....</b>                                   | <b>52</b> |
| 4.1      | Intérêts et limites de l'étude.....                       | 52        |
| 4.2      | Discussion des principaux résultats.....                  | 53        |
| 4.2.1    | Caractéristiques de la population.....                    | 53        |
| 4.2.2    | Paramètres cliniques .....                                | 54        |
| 4.2.3    | Paramètres biologiques .....                              | 56        |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 4.2.4 | Idées de proposition d'amélioration..... | 57 |
| 5     | CONCLUSION.....                          | 58 |
| 6     | ANNEXES.....                             | 59 |
| 7     | BIBLIOGRAPHIE .....                      | 63 |

## ABRÉVIATIONS

---

AA : Allergie Alimentaire

Ac : Anticorps

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

alpha-gal : galactose-alpha-1,3-galactose

$\alpha$ -1,3GT :  $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase

CCD : Cross-Reactive Carbohydrate determinants

CCPPRB : Comité Consultatif pour la Protection des Personnes Participant à une Recherche Biologique et Médicale

CICBAA : Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire

DA : Dermatite Atopique

EC : Epithélia de Chat

IDR : Intradermoréaction

Ig : Immunoglobuline

ITS : Immunothérapie Spécifique

GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue (tissu lymphoïde du tube digestif)

HS : Hypersensibilité

LDL : Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)

PT : Prick-Test

RAST : Radioallergosorbant Test

RAV : Réseau d'Allergo-Vigilance

SA : Sérumalbumine

TPO : Test de Provocation Oral

VLDL : Very Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de très basse densité)

VP : Viande de Porc

# 1 INTRODUCTION

---

## 1.1 Épidémiologie

### 1.1.1 *Épidémiologie de l'allergie alimentaire*

L'allergie alimentaire (AA) touche des individus d'âges différents et affecte leur qualité de vie. Sa prévalence est difficile à évaluer. Elle se heurte à un écueil principal qui est d'ordre nosologique : toute réaction à un aliment n'est pas nécessairement de nature allergique. Une étude par questionnaire, ou même un interrogatoire bien mené ne permettent pas toujours de différencier une réaction allergique à un aliment d'une réaction d'intolérance s'ils ne sont pas accompagnés d'un bilan allergologique (tests cutanés, tests *in vitro*, voire tests de provocation à l'aliment suspecté).

Ainsi, comme pour toute étude épidémiologique, la prévalence varie (selon la méthodologie adoptée, la population étudiée) de 1,4 à 8 %. En France, l'étude de Kanny en 2001(1), estime la fréquence de l'allergie alimentaire, dans la population générale, entre 2,1 et 3,8 %. En France, l'analyse des observations colligées par le Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA), montre que les enfants sont plus touchés que les adultes (3 enfants pour 1 adulte)(2). L'allergie alimentaire est beaucoup plus fréquente chez le sujet atopique (3).

Sa prévalence augmente manifestement au fil des années (3) et on estime qu'elle a doublé depuis 20 ans. Parallèlement, l'anaphylaxie sévère est en progression importante depuis le début des années 2000 : en France, on note une augmentation de 28 % de l'anaphylaxie alimentaire entre 2001 et 2006 (4).

Tous les aliments peuvent être impliqués dans les allergies alimentaires. Il existe des spécificités en fonction de l'âge. En France, les aliments impliqués dans les allergies alimentaires de l'enfant sont le lait de vache (en cause dans 11,9 % des AA), l'œuf (9,4 %), le kiwi (9 %), l'arachide (8,2 %), le poisson (7,8 %), les fruits à coque (7,8 %) avec une forte représentation de la noisette, et enfin la crevette (5,3 %) (5). Chez les adultes, les produits d'origine végétale occupent la première place, notamment les rosacées (27 %: abricots, cerises, fraises, noisettes, pêches, poires, pommes, prunes). Ce groupe est suivi par celui des fruits du groupe latex (23 % : bananes, avocats, châtaignes, kiwis), des ombellifères (18 % :

aneth, carottes, céleri, fenouil, persil), des fruits à coques (16 %) et des céréales (14 %) (1).

### ***1.1.2 Épidémiologie de l'allergie aux viandes de mammifères***

Parmi les allergies alimentaires, l'allergie aux viandes de mammifères est rare et selon les données du CICBAA (2), en 2009 elle représentait 2,7 % des observations d'allergie alimentaire chez l'adulte, ce qui la positionnait au 17ème rang. Chez l'enfant, selon la même source, la prévalence était de 2,6 % soit au 10ème rang. Cette allergie est néanmoins probablement croissante car en 2014 elle concernait pratiquement 7 % des adultes ayant fait une réaction allergique sévère alimentaire déclaré au Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV) (données non encore publiées).

## 1.2 Généralités

### 1.2.1 Généralités de l'allergie alimentaire

#### 1.2.1.1 Antigène, allergène et composant allergénique

On appelle antigène toute substance, soluble ou particulaire, protéique ou non, habituellement étrangère à l'organisme, capable d'être reconnue par les récepteurs spécifiques du système immunitaire adaptatif (spécificité antigénique) et dans certains cas de provoquer une réponse immunitaire spécifique (immunogénicité). L'ensemble de ces propriétés est regroupé sous le terme d'antigénicité (6). L'allergène est un antigène inoffensif, provoquant une réponse immunitaire exagérée dite allergique, responsable de lésions tissulaires. Une molécule d'allergène est généralement formée d'une mosaïque de composants allergéniques ou épitopes allergéniques. Ces régions de l'allergène sont capables de réagir avec un anticorps ou avec le récepteur lymphocytaire T qui lui est spécifique (7).

#### 1.2.1.2 Allergies croisées

L'allergie croisée entre deux allergènes est due à l'existence d'une homologie immunochimique entre ces allergènes, plus ou moins complète, pouvant aller de quelques épitopes communs à une parfaite identité de structure, que ces agents allergisants soient d'espèces taxinomiquement proches ou éloignées. Bien que certains allergènes aient une structure proche, ils ne déterminent pas systématiquement une sensibilisation croisée, de même l'existence d'une sensibilisation croisée n'est pas synonyme d'allergie croisée. Cependant, une sensibilisation croisée doit être considérée a priori comme potentiellement génératrice d'allergie croisée. Ces différentes interactions dépendent *in fine* de la réponse immunitaire spécifique de chaque patient. Il faut alors évaluer si le patient est exposé aux allergènes « croisants » et quel est l'effet de cette exposition.

Les allergies croisées peuvent concerner les allergènes alimentaires et respiratoires ou les aliments entre eux (8). Les patients possèdent donc des IgE spécifiques capables de reconnaître les différents allergènes alimentaires en cause, et les tests cutanés (prick-tests) sont positifs aux différents extraits allergéniques concernés.

### 1.2.1.3 Mécanismes immunopathologiques

Les allergènes alimentaires arrivent dans le tractus digestif pour transiter ensuite dans les ganglions mésentériques. Les sensibilisations apparaissent dans le système immunitaire digestif, autrement dit tissu lymphoïde associé aux muqueuses (GALT), qui joue un rôle important dans la perte de la tolérance par le biais de la flore intestinale (9)(10). L'intestin est considéré comme une barrière sélective aux nutriments digérés, empêchant le passage des substances toxiques, virus, bactéries et protéines alimentaires macromoléculaires non hydrolysées. Cependant, les entérocytes laissent passer, par transcytose, des antigènes alimentaires qui se trouvent ainsi au contact du GALT. À l'état normal, le GALT intervient pour protéger l'organisme contre les agents pathogènes ingérés et prévient les réactions immunes envers les antigènes alimentaires. Cet état de non réponse immunitaire est la tolérance orale. La réponse de tolérance orale peut toutefois être inopérante et laisser place à une sensibilisation vis à vis de certaines protéines alimentaires et à la survenue de manifestations cliniques d'allergie. Plusieurs variables interviennent dans l'acquisition de la tolérance ou de la sensibilisation orale.

Les mécanismes immunopathologiques de l'allergie alimentaire (11) sont :

1. Principalement des réactions d'hypersensibilité (HS) immédiate médiée par les IgE (type I de la classification de Gell et Coombs). Cependant, chez l'enfant notamment, au cours de la 1ère année de vie, les réactions d'hypersensibilité immédiate n'expliquent pas à elles seules tous les désordres immuns. Il semble donc coexister avec l'hypersensibilité immédiate une forme d'insuffisance de tolérance orale, dont la mise en place retardée pourrait expliquer le caractère transitoire de l'allergie alimentaire chez le tout jeune enfant.
2. Une HS retardée, médiée par les lymphocytes T spécifiques d'antigènes (type IV de la classification de Gell et Coombs). Ce sont des réactions tardives, survenant 24 à 48 heures après l'ingestion d'un antigène alimentaire chez un sujet préalablement sensibilisé à cet antigène.
3. Au cours d'une même réaction, les mécanismes de type I et de type IV peuvent coexister, on parle donc d'un mécanisme mixte IgE et non IgE médié.
4. Des rares cas d'HS avec formation de complexes immuns antigène/anticorps (type III de la classification de Gell et Coombs) ont été décrits.

### 1.2.1.4 Manifestations cliniques

**Tableau 1 : manifestations cliniques de l'allergie alimentaire selon le mécanisme immunologique (12)**

|                           | IgE médié   | Mixtes<br>IgE + non IgE médié                                   | Non IgE-médié  |
|---------------------------|---|---|--|
| <b>Gastro-intestinaux</b> | Syndrome oral<br><br>Anaphylaxie gastro-intestinale | Œsophagite /<br>gastro-entérite<br>allergique à<br>éosinophiles | Entérocolite /<br>rectocolite induite<br>par les protéines<br>alimentaires<br><br>Maladie cœliaque |
| <b>Cutanés</b>            | Urticaire<br><br>Angio-œdème<br><br>Rash et flush   | Dermatite atopique  | Dermatite de<br>contact  |
| <b>Respiratoires</b>      | Rhino-conjonctivite<br><br>Bronchospasme            | Asthme  | Syndrome de Heiner<br>(hémosidérose<br>pulmonaire induite<br>par les aliments)                     |
| <b>Généraux</b>           | Choc<br>anaphylactique                              |   |  |

L'allergie alimentaire participe à un degré variable aux manifestations cliniques suivantes (13):

- 33 à 50 % des dermatites atopiques (DA) de l'enfant et 20 % de l'adulte,
- 10 à 41 % des chocs anaphylactiques,
- 2 à 8 % des asthmes ; l'asthme avec allergie alimentaire est plus fréquent que l'asthme par allergie alimentaire (ce dernier serait plus fréquent chez l'enfant),
- 1 à 5 % des urticaires chroniques.

### 1.2.2 Généralités de l'allergie aux viandes de mammifères

L'allergie alimentaire aux viandes de mammifères a été identifiée récemment, notamment à la fin des années 90. Auparavant, des cas d'anaphylaxie secondaire à cette allergie ont probablement été classés dans les allergies idiopathiques, devant l'incapacité à identifier l'allergène en cause et à expliquer le mécanisme immunologique. Actuellement, l'allergie aux viandes de mammifères est souvent évoquée devant une anaphylaxie inexplicée.

Les composants allergéniques des viandes de mammifères sont très nombreux (14) (cf tableaux 2 et 3).

**Tableau 2 : Composants allergéniques pour la viande de bœuf**

| Composant      | Fonction                   | composant       | Fonction                     | Composant   | Fonction                   |
|----------------|----------------------------|-----------------|------------------------------|-------------|----------------------------|
| Bos d 6        | Sérumalbumine bovine       | Bos d collagen  | Produit Dérivée du collagène | Bos d PL A2 | Phospholipase              |
| Bos d 7        | IgG bovine                 | Bos d enolase   | Enolase                      | Bos d PRVB  | Parvalbumine alpha         |
| Bos d AATr     | Aspartate amino-trasférase | Bos d Hg        | Hémoglobine                  | Bos d TG    | Thyroglobuline             |
| Bos d CA       | Anhydrase carbonique       | Bos d laminin   | Laminin                      | Bos d Ti    | Inhibiteur trypsine        |
| Bos d chymosin | Chymosine                  | Bos d LD        | Lactate deshydrogénase       | Bos d TM    | Tropomyosine               |
| Bos d CK       | Créatine kinase            | Bos d myoglobin | Myoglobine                   | Bos d TPI   | Triose phosphate isomerase |

**Tableau 3 : Composants allergéniques pour la viande de porc**

| Composant | Fonction              | composant      | Fonction                     | Composant | Fonction    |
|-----------|-----------------------|----------------|------------------------------|-----------|-------------|
| Sus s 1   | Sérumalbumine porcine | Sus s collagen | Produit dérivée du collagène | Sus s HG  | Hémoglobine |
| Sus s     | Laminin               | Sus s PRVB     | Parvalbumine alpha           |           |             |

Dans la littérature, on retrouve différents types d'allergie aux viandes de mammifères décrits en fonction du composant allergénique impliqué. Parmi ceux-ci, deux composants allergéniques sont essentiellement étudiés et définissent les syndromes suivants :

- A. Le syndrome porc-chat, provoqué par des IgE dirigées contre la séralbumine du porc, et qui présente une réaction croisée avec la séralbumine du chat (15). Ce syndrome a été décrit en 1994 par Drouet et al. (16).
- B. Le syndrome alpha-gal ou allergie tardive à la viande rouge médiée par les IgE galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal). Ce syndrome a été décrit en 2009 par Commins, Platts-Mills et al. (17).

L'allergie croisée entre viande de bœuf et lait de vache secondaire à des allergènes protéiques de la viande, notamment la séralbumine bovine, l'immunoglobuline G (IgG) bovine et l'actine bovine, a surtout été rapportée chez les enfants (18-22).

L'allergène alpha-parvalbumine a été peu étudié dans l'allergie aux viandes de mammifères mais il pourrait être en cause dans la fréquente sensibilisation aux viandes qui est retrouvée dans le syndrome poulet-poisson où cet allergène semble primordial (23).

Le rôle de tous les autres composants allergéniques des viandes reste à approfondir. L'allergie aux viandes sans allergie à l'alpha-gal ni à la séralbumine existe probablement et il mérite d'être évoquée au cours d'une exploration allergologique, même s'il n'y a pas d'outils diagnostiques actuellement disponibles.

## **1.3 Le syndrome porc-chat**

### ***1.3.1 Historique de la découverte d'un syndrome d'allergie croisée entre viande de mammifères et épithélia de mammifère***

Le syndrome porc-chat ou allergie croisée entre viande de porc (VP) et épithélia de chat (EC) est initialement décrit par Drouet et al. en 1994 à la suite d'une observation qui montre l'influence de la sensibilisation au chat sur la sensibilisation à la viande de porc (24). Un patient présentant une anaphylaxie à la viande de porc induite par l'exercice voit disparaître tous symptômes après l'éviction de la viande de porc mais bizarrement les IgE spécifiques à la VP restent stables et ne chutent pas. Ce patient est asthmatique et possède un chat. Le bilan montre clairement une allergie au chat. Une éviction du chat est donc proposée. Le patient présente une nette amélioration de son asthme et parallèlement les IgE spécifiques à la viande de porc diminuent. Une allergie croisée est donc évoquée (25) puis démontrée par des tests d'inhibition des IgE spécifiques et d'inhibition des immunoblots (15-16).

La suite de cette étude propose un mécanisme d'allergie croisée entre les différentes viandes d'origine mammifère et les épithélia d'origine mammifère, en supposant que la fréquence plus importante de l'association de la VP et d'EC serait en rapport avec leur allergénicité supérieure aux autres représentants de leurs familles respectives (16).

### ***1.3.2 La sérumalbumine du porc et du chat ; mécanisme immunopathologique***

Les sérumalbumines sont des panallergènes de mammifères présentes dans le sérum, les muscles (viande), les squames (épithelia) et le lait (14). Elles peuvent jouer un rôle de trophallergènes et de pneumallergènes (26). Les sérumalbumines de différents mammifères présentent des homologies structurales plus ou moins importantes ce qui explique au niveau biochimique les allergies croisées entre les viandes et les épithélia de différents mammifères.

Le caractère croisé de cette nouvelle allergie est confirmé par des tests cutanés et la biologie. Le Western Blot est en faveur d'un épitope commun de poids moléculaire 67 kDa pour les patients doublement sensibilisés à la VP et l'EC, correspondant à la sérumalbumine (Fel d 2 pour les épithelia de chat et Bos d 6 pour la viande de porc). En revanche, dans le groupe contrôle des patients monosensibilisés à l'EC sans sensibilisation à la VP, l'allergène en cause est une protéine de 16 kDa, correspondant à l'utéroglobine (Fel d 1), allergène majeur du chat (27).

Le mécanisme immunopathologique du syndrome porc-chat est IgE médié (28).

### **1.3.3 Le rôle sensibilisant du chat**

Drouet et al. mettent en évidence l'influence de la sensibilisation au chat sur celle de la viande de porc avec l'observation en 1994 (24) qui souligne le rôle de la présence du chat sur les variations du taux d'IgE spécifiques à la VP et d'IgE totales des patients allergiques au porc.

Sabbah et al. en 1994 (27) et ensuite Higer et al. en 1997 (29) suggèrent que la sensibilisation à la sérumalbumine de chat représente l'évènement initial dans le développement de cette réactivité croisée. Les IgE spécifiques à la VP sont inhibées par un extrait d'EC mais les IgE spécifiques aux EC ne sont pas inhibées par l'extrait de VP. Cela signifie que le composant allergénique de la VP est très présent dans les EC mais que l'allergie aux EC concerne des composants allergéniques qui ne sont pas nécessairement présents dans la VP.

Ceci est conforme au modèle connu d'induction d'une sensibilisation à un trophallergène par la sensibilisation à un pneumallergène.

### **1.3.4 Présentation clinique**

Malgré la richesse de la consommation de viande dans l'alimentation occidentale, le syndrome porc-chat est une allergie rare. Elle reste toutefois méconnue et sous-diagnostiquée à cause de ses particularités cliniques que l'on va analyser ci-dessous.

Le tableau clinique peut être divers, allant du syndrome oral, de l'urticaire et de l'angioedème, aux troubles digestifs ou même à l'anaphylaxie. Un cas d'anaphylaxie mortelle après ingestion de sanglier a été décrit par Drouet et al. en 2001 (30). Ce cas concernait le patient qui avait permis d'établir le lien entre VP et EC. Cette observation souligne la sévérité clinique et la nécessité d'une meilleure connaissance de cette allergie qui permettrait de mieux diagnostiquer et traiter le syndrome porc-chat.

Des manifestations retardées comme la dermatite atopique et l'œsophagite à éosinophiles sont possibles.

Des cas d'exacerbation d'asthme et d'asthme professionnel, après inhalation de particules sous forme de poudre de protéines de porc ou de bœuf, chez des patients porteurs d'un syndrome porc-chat ont été rapportés en Italie en 2013 (31) et en Espagne en 2014 (32).

Le syndrome porc-chat a été principalement décrit en Europe. Néanmoins, une première série de huit patients aux États-Unis est rapportée par Posthumus et al. en 2013 (28). Dans leur série, on remarque que l'un des patients présente une double sensibilisation sérumalbumine porcine et alpha-gal.

Il y a 4 points cliniques notables du syndrome porc-chat qui méritent une discussion :

1. L'allergie au porc ne se révèle souvent que tardivement dans la vie; la plupart des patients sont diagnostiqués après l'âge de 8 ans, avec une majorité d'adolescents et d'adultes (15)(29)(30). Cela pourrait témoigner de la nécessité d'une sensibilisation initiale par le chat, antérieure à l'expression clinique de l'allergie alimentaire. Toutefois, un cas clinique publié de syndrome porc-chat chez un enfant de 16 mois (33) témoigne aussi de la possibilité de la présence de ce syndrome dans les populations pédiatriques.
2. La réaction clinique allergique n'est pas systématique après chaque ingestion de viande. Il existe des paramètres modificateurs qui expliquent ce phénomène, notamment le type de cuisson ou la présence de cofacteur. La viande crue, séchée ou fumée serait plus allergénique que la viande bien cuite (29)(28). L'existence de cofacteurs, notamment l'effort physique, a déjà été évoquée à la toute première identification clinique du syndrome porc-chat, permettant, dans ce cas, de parler d'un syndrome induit par l'exercice (24). Le rôle d'autres cofacteurs, par exemple le stress, des facteurs hormonaux ou la prise de médicaments en particulier anti-inflammatoires non stéroïdiens, est également fréquemment retrouvé.
3. Il semble que le niveau d'IgE spécifiques à la VP peut décroître avec le temps (34). La persistance de la sensibilisation nécessite probablement la présence du chat. Cela pourrait expliquer pourquoi certains patients peuvent consommer à nouveau de la viande avec sécurité, après l'éviction du chat de leur environnement. On peut imaginer que l'éviction de l'allergène sensibilisant inducteur entraîne une diminution voire une négativation de l'allergène induit et une guérison de l'allergie alimentaire.
4. Enfin, il est intéressant de constater que, l'association d'une allergie à la viande de bœuf est inconstante. Certains patients sont également allergiques à la viande de bœuf (29). La sensibilisation est plus fréquente que l'allergie clinique (28).

### **1.3.5 Conduite diagnostique**

Comme pour toute allergie alimentaire, le diagnostic du syndrome porc-chat est basé avant tout sur l'anamnèse selon les critères d'imputabilité clinique.

Le diagnostic est conforté par les tests cutanés, notamment les prick-tests (PT) car les intradermoréactions (IDR) ne sont pas employées dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. Les prick-tests sont sensibles pour les extraits natifs de viande, surtout quand elle est crue.

Les IgE dirigées contre les viandes de mammifères sont sensibles. Le dosage de l'IgE fixant la sérumalbumine est sensible mais parfois non spécifique.

Bien qu'il constitue l'étalon or pour le diagnostic étiologique de l'allergie alimentaire, le test de provocation est rarement employé pour le diagnostic du syndrome porc-chat du fait d'un taux élevé de faux négatifs. Ces provocations négatives sont probablement dues au fait que cette allergie est très cofacteur-dépendante et que le cofacteur en dehors de l'effort physique peut être difficile à reproduire. Ce test est, par ailleurs, inutile lorsque la suspicion clinique est forte et qu'elle concorde avec les résultats des tests cutanés et/ou biologiques. Il est contre-indiqué en cas d'anaphylaxie.

### **1.3.6 Conduite thérapeutique**

Le traitement étiologique pour les patients porteurs d'un syndrome porc-chat est l'éviction du porc de leur alimentation. L'éviction du chat, en tant qu'allergène inducteur, est conseillée dans la mesure du possible (25). L'éviction du bœuf de l'alimentation n'est pas préconisée en l'absence d'histoire clinique imputable à ce dernier. Les autres viandes et epithelia de mammifères ainsi que les différents laitages sont à évaluer au cas par cas en fonction de l'histoire clinique et du bilan allergologique. Il n'existe pas d'immunothérapie spécifique (ITS) ni de protocole d'accoutumance alimentaire pour le syndrome porc-chat.

## **1.4 Le syndrome alpha-gal**

La plupart des réactions allergiques aux aliments se fait en réponse à des épitopes protéiques et se manifeste rapidement après l'ingestion de l'allergène, ce qui facilite leur identification. La description récente de l'allergie tardive à la viande par des IgE spécifiques anti-galactose-alpha-1,3-galactose (anti-alpha-gal), constitue un acquis important dans le cadre de l'exploration des allergies à la viande. La relation causale entre agent allergénique et manifestations cliniques a été difficile à établir, étant donné les caractéristiques cliniques et biochimiques de ce syndrome.

### ***1.4.1 Historique de la découverte d'une allergie tardive aux viandes rouges médiée par des IgE spécifiques anti-alpha-gal ; le cas du cétuximab***

Le cétuximab est un anticorps monoclonal IgG1 chimérique murin humanisé bloquant le récepteur du facteur de croissance épidermoïde et qui est utilisé comme chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou depuis 2004 (35). Le cétuximab est produit par l'expression du clone C225 dans la lignée cellulaire Sp2/0 du myélome de souris (35). Ces cellules produisent l' $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase, ce qui évoque un modèle de glycosylation différent des autres anticorps monoclonaux, notamment le rituximab (mAb anti-CD20) et l'infliximab (mAb anti-TNF).

Dès sa mise sur le marché, le cétuximab a été à l'origine de réactions allergiques de type anaphylactique. L'exploration par l'équipe de Chung et al. en 2008 (35) des réactions allergiques sévères produites au cours de la première injection de ce médicament dans certaines régions des Etats Unis a montré que ces réactions étaient dues à des IgE spécifiques anti-alpha-gal. L'alpha-gal est un oligosaccharide présent sur la partie Fab de la chaîne lourde de l'anticorps monoclonal. Chung et al. ont ensuite montré que les IgE anti-alpha-gal pouvaient se lier également à un ensemble de protéine de mammifères.

De plus, cette étude met en évidence une distribution géographique des manifestations allergiques avec prédominance dans les états du sud-ouest des États-Unis : 20 % de réactions allergiques après injection de cétuximab surviennent dans les états de Virginie, Caroline du Nord, Tennessee, Arkansas, Missouri, alors que dans les autres états les réactions allergiques au cétuximab ne sont en moyenne que de 3 %. Ce constat suggérerait donc un facteur géographique local pouvant jouer un rôle inducteur de cette allergie au cétuximab (35).

En 2009, Commins et al. (36) rapportent une distribution géographique identique des patients (série de 24 cas) présentant une réaction allergique tardive aux viandes rouges. Leur étude identifie chez ces patients des IgE dirigées contre l'alpha-gal, ce qui confirme le rôle de l'alpha-gal en tant que composant allergénique responsable de ce nouveau syndrome d'allergie aux viandes rouges. Des cas cliniques identiques sont, ensuite, diagnostiqués en Europe (37)(38)(39), en Australie (38)(20)(40) et au Japon (41).

#### **1.4.2 L'alpha-gal ; mécanisme immunopathologique**

L'alpha-gal est un glucide présent sous forme d'un complexe d'oligosaccharides (figure 1) dans les tissus (viande, épithélium) de mammifères non primates notamment bœuf, porc, chat, chien. Il peut être associé à différentes protéines et lipides après une glycosylation (procédure enzymatique qui attache les glucides à des protéines, des lipides ou d'autres molécules organiques), ce qui génère des allergènes porteurs d'épitopes communs, les « cross-reactive carbohydrate determinants » (CCD) et donc sujets à une réactivité croisée (17). Des estimations récentes sont en faveur de la présence d'IgE anti-CCD chez 15 % à 30 % des patients allergiques (42). Malgré leur présence récurrente, leur propension à positiver les tests cutanés et provoquer des symptômes cliniques reste très faible. L'alpha-gal est sans doute le premier CCD qui relève d'une importance clinique en tant que trophallergène ou pneumallergène (17).

Tout humain et mammifère primate du vieux monde (Europe, Afrique) a des anticorps spécifiques vis-à-vis de l'alpha-gal : les Ig anti-gal ou anti-alpha-gal. Selon certains auteurs, l'anti-alpha-gal est même l'anticorps le plus abondant chez l'homme, représentant 1 % des immunoglobulines, retrouvé sous forme d'isotopes IgG, IgM et IgA (43). Il est produit constamment pendant la vie comme une réponse immunitaire à la stimulation antigénique par les bactéries de la flore intestinale commensale (44). Il est montré que la réponse IgG anti-alpha-gal est à l'origine du rejet aigu des xénogreffes (organes de porc et autres mammifères). La présence de l'anti-alpha-gal chez l'homme et le singe du Vieux Monde est la conséquence de l'inactivation (secondairement à l'évolution) du gène qui encode l'enzyme  $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase ( $\alpha$ -1,3GT), nécessaire à la glycosylation permettant la formation de l'alpha-gal. Ils ne peuvent par conséquent pas produire de l'alpha-gal. En revanche, les mammifères non primates, les prosimiens et singes du Nouveau Monde (Amérique Latine) produisent de l'alpha-gal (45) et y présentent une immunotolérance.

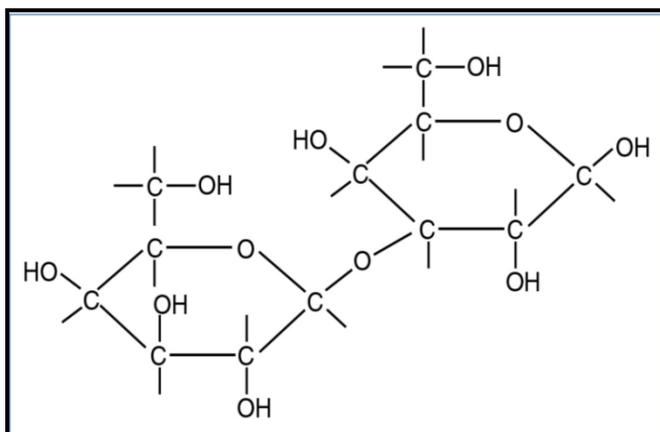
L'exposition naturelle à l'alpha-gal par les allergènes alimentaires, provoque la génération d'IgG par les lymphocytes B et le développement de la tolérance immunitaire. Chez certains

individus prédisposés par des facteurs génétiques ou environnementaux (morsure de tique), l'exposition des cellules présentatrices d'antigène à l'alpha-gal induit une activation lymphocytaire type Th2 ayant comme conséquence la formation d'IgE spécifiques anti-alpha-gal qui vont ensuite activer les mastocytes et induire l'expression clinique d'HS type I. Cette expression est immédiate (quelques minutes) en cas d'anaphylaxie au cétuximab mais tardive (quelques heures) en cas d'anaphylaxie aux viandes rouges.

Le mécanisme immunologique expliquant le caractère tardif des manifestations allergiques aux viandes rouges n'a pas encore été éclairci à ce jour mais des hypothèses fondées sur les particularités biochimiques de l'alpha-gal ont été proposées par Commins, Platts-Mills et al. (46) :

Les lipides sont digérés différemment des glucides et des protéines ; ils nécessitent une digestion dans la lumière intestinale avant leur absorption par les entérocytes et ils entrent dans la circulation sanguine de façon tardive, 3-4 heures après le repas. La conversion des lipides en chylomicrons ou LDL et VLDL peut aussi expliquer ce délai. Or, l'alpha-gal est probablement liposoluble et, par conséquent, se complexerait avec des particules lipidiques (chylomicrons, LDL ou VLDL) pour transiter du système digestif vers la circulation. La concordance du délai des réactions allergiques aux viandes rouges et du pic sanguin des lipides corrobore cette hypothèse (36). Enfin, la présence de l'alpha-gal à la surface de ces particules serait nécessaire non seulement pour son transport, mais aussi pour l'activation des basophiles et des mastocytes (47).

**Figure 1 : Structure de l'alpha-gal**



### **1.4.3 Le rôle sensibilisant de la morsure de tique**

Malgré le fait que des facteurs génétiques pourraient théoriquement prédisposer un individu à développer un syndrome alpha-gal, sa distribution géographique ainsi que son apparition souvent tardive dans la vie, ont dirigé les chercheurs vers la recherche d'un facteur d'exposition environnementale jouant un rôle inducteur dans le développement de cette allergie.

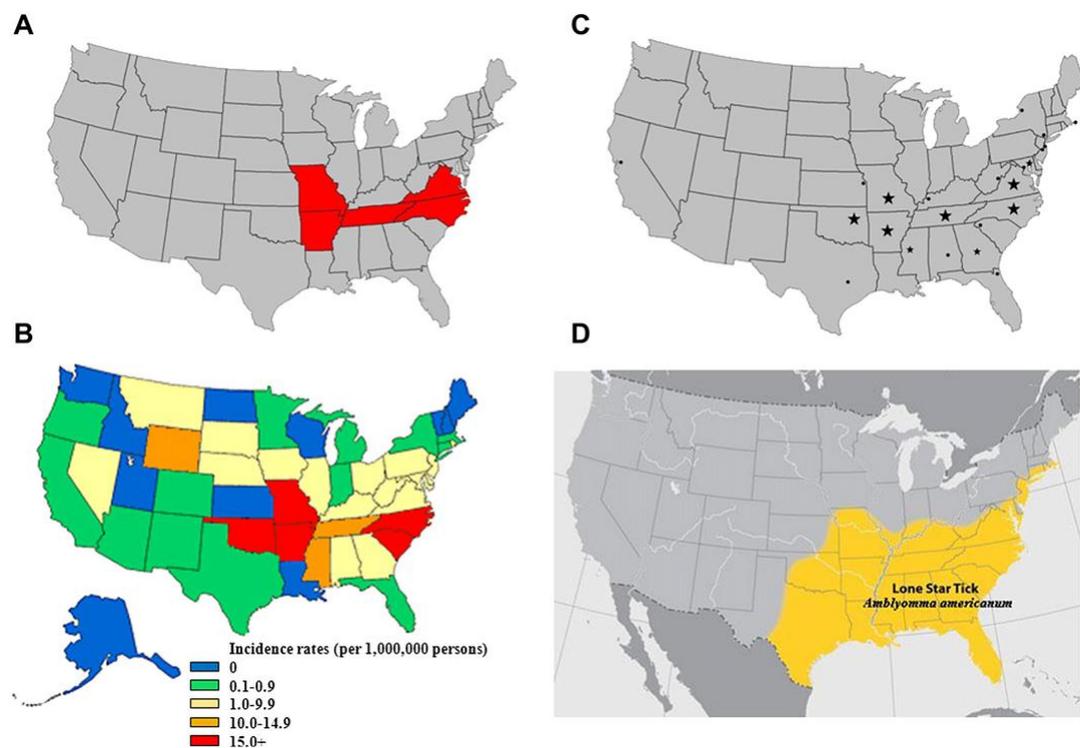
La présence d'une parasitose (helminthiase) ou d'un allergène fongique environnemental n'a pas mis en évidence de corrélation significative (36).

En 2008, Commins et al. (36) présentent une cohorte de 24 patients ayant des IgE anti-alpha-gal dont 80 % d'entre eux ont subi une morsure de tique (*Amblyomma Americanum*). De même que, dans une cohorte de Sydney en 2009 (30), 24 sur 25 patients présentant des réactions allergiques tardives après ingestion de viande de mammifère, ont subi des morsures de tique (*Ixodes holocyclus*).

Dans sa publication de 2011, Commins et al. (48) supposent que le facteur inducteur majeur du syndrome alpha-gal est la morsure de tique. Cette hypothèse se base sur les arguments suivants :

- Chez 3 patients antérieurement non allergiques, les auteurs montrent que la morsure de tique induit une production parfois très importante d'IgE spécifiques anti-alpha-gal et que 2 patients sur 3 vont développer une allergie aux viandes rouges (Cf annexe 1).
- Une corrélation entre réaction locale suite à une morsure de tique et le niveau des IgE anti-alpha-gal.
- Une corrélation entre le taux d'IgE anti-alpha-gal et celui des IgE anti-protéines de tique *Amblyomma Americanum*.
- Une distribution géographique superposable (cf Figure 2) entre : l'allergie au cétuximab, l'allergie tardive aux viandes rouges (médiée par des IgE anti-alpha-gal), les zones de forte prévalence des tiques *Amblyomma Americanum* et la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (« Rocky Mountain spotted fever »), maladie secondaire à la morsure de tiques.

Figure 2 : Répartitions géographiques (selon Commins et al.) (48)



A : Distribution géographique de réactions anaphylactiques à cétuximab

B : Prévalence de Rocky Mountain spotted fever

C : Distribution de patients allergiques aux viandes rouges avec IgE anti-alpha-gal

D : Distribution géographique de la tique *Amblyomma americanum*

En Europe, un épisode de morsure de tique est rapporté chez 4 patients sur 5 avec IgE anti-alpha-gal de l'Espagne du nord en 2011 (39). Une étude suédoise de 2013 (37) retrouve des IgE anti-alpha-gal chez 10 % de la population générale (143 donneurs de sang sains) contre 22 % ( $p < 0.005$ ) chez des patients avec un antécédent de morsure de tique confirmé (207 patients avec maladie de Lyme). La présence d'IgE anti-alpha-gal traduit seulement une sensibilisation et non pas une prédisposition à une allergie clinique ; néanmoins il renforce l'idée que la morsure de tique induit l'apparition d'IgE anti-alpha-gal.

Une autre étude suédoise de la même année menée par Hamsten et al. (49) identifie pour la première fois la présence d'alpha-gal dans le tube digestif de la tique *Ixodes ricinus* par des méthodes immunohistochimiques. Les anticorps monoclonaux et polyclonaux anti-alpha-gal fixent le tube digestif de la tique.

Cela confirme que l'épitope alpha-gal est présent dans les protéines de tiques et entraîne une exposition de l'hôte après une morsure. Toutefois, personne ne sait si la tique est directement responsable ou si elle n'est que le réservoir de protéines d'origine hétérologue transmises lors des morsures d'un organisme à un autre ou encore le réservoir d'organismes symbiotiques comme *Rickettsia* (50).

#### **1.4.4 Autres modes de sensibilisation que la morsure de tique**

L'apparition d'allergie tardive aux viandes sans notion de morsure de tique chez deux patients initialement allergiques sévères au venin de guêpe est rapportée au Congrès Francophone d'Allergologie (CFA) en 2015 par Chatain et al. (51) et un cas similaire est rapporté en 2013 par Wolver et al. (52). Cela fait évoquer un potentiel rôle favorisant ou inducteur des piqûres d'hyménoptères à la survenue ultérieure d'un syndrome alpha-gal. Les piqûres d'hyménoptères peuvent induire une production d'IgE anti-CCD qui croise avec les glycoprotéines des plantes. De manière similaire les auteurs font l'hypothèse qu'ils peuvent aussi induire une réponse IgE anti-alpha-gal.

#### **1.4.5 Relation avec une sensibilisation au chat**

Des études ont démontré que les patients présentant un syndrome alpha-gal ont des tests cutanés et sanguins positifs pour le chat sans avoir de symptômes allergiques associés à l'exposition au chat. Après la reconnaissance des IgE anti-alpha-gal, il a été démontré que le composant allergénique Fel d 5, qui est une immunoglobuline IgA, porte l'alpha-gal (54). Néanmoins, les IgE anti-alpha-gal ne montrent pas d'association avec l'apparition de l'asthme ni de rhinite allergique (55), contrairement aux IgE anti Fel d 1 qui sont significativement associées aux deux (56).

#### **1.4.6 Relation avec une sensibilisation à la gélatine**

Suite à des observations cliniques des patients allergiques aux viandes rouges et aussi à la gélatine, Mullins et al. publient en 2012 (57) une étude prospective de 1335 patients afin d'explorer la relation entre le syndrome alpha-gal et la sensibilisation à la gélatine extraite de la viande de mammifère (préparée à partir de collagène de peau et d'os de porc et de bœuf). Les résultats montrent une forte corrélation entre la positivité des prick-tests à la gélatine et le taux d'IgE anti-alpha-gal ( $p < 0.01$ ), ainsi qu'une sensibilisation à la gélatine chez la plupart des patients allergiques aux viandes rouges via alpha-gal. La possibilité que l'alpha-gal puisse être un épitope de la gélatine est évoquée. Cela est ensuite confirmé par

l'étude Japonaise de Takahashi et al. publiée en 2014 (41) qui identifie l'allergène, collagène  $\alpha$ -1, un dérivé de gélatine, comme fragment de l' $\alpha$ -gal. Cela explique la réactivité croisée entre le syndrome  $\alpha$ -gal et la gélatine.

Un cas d'anaphylaxie à la gélatine des substituts plasmatiques (gélofusine) dans les suites d'une anesthésie épidurale chez une patiente porteuse d'un syndrome  $\alpha$ -gal est rapporté en Belgique en 2014 par Uyttebroek et al. (58). L'exploration allergologique secondaire montre des IgE spécifiques négatives pour la gélatine, mais positives pour l' $\alpha$ -gal, le porc, le bœuf, le cheval et le lait. Le test cutané à la gélatine était positif et la provocation orale à la gélatine était bien tolérée (58).

Ebo et al. présentent en 2014 (59) une série de 10 patients allergiques aux viandes, aux produits laitiers et à la gélatine, confirmant le rôle de l' $\alpha$ -gal comme allergène responsable de l'allergie croisée entre viandes de mammifères et gélatine. Ebo met aussi en évidence la sensibilité au dosage des IgE anti- $\alpha$ -gal (positives dans 10 cas sur 10) et l'absence de sensibilité de celui des IgE spécifiques vis-à-vis de la gélatine (négatives dans 9 cas sur 10).

Tout cela révèle la difficulté diagnostique de l'allergie à la gélatine au sein du syndrome  $\alpha$ -gal ainsi que la sévérité clinique de cette réactivité croisée.

#### **1.4.7 Relation avec le groupe ABO**

L' $\alpha$ -gal constitue un épitope majeur des substances du groupe sanguin ABO et est proche, sur le plan structural, de l'antigène B (60). Rispens et al. en 2013 (60) trouvent des IgE et des IgG anti- $\alpha$ -gal significativement moins abondants chez les patients avec l'antigène du groupe B (B ou AB). La même année, Hamsten et al. (61) trouvent un taux de patients de groupe sanguin B ou AB parmi les patients IgE positifs à l' $\alpha$ -gal significativement plus bas (5 %) que la prévalence de ces groupes sanguins dans la population suédoise (18 %). 86 % des donneurs sains et 78 % des patients avec maladie de Lyme ayant des IgE anti- $\alpha$ -gal étaient B négatifs.

Ceci démontre une forte association entre le syndrome  $\alpha$ -gal avec le groupe sanguin B négatif (A ou 0) et donc une protection du groupe B (B ou AB).

#### **1.4.8 Présentation clinique**

Le syndrome alpha-gal présente certaines similitudes cliniques avec d'autres allergies alimentaires tout en gardant beaucoup de caractéristiques uniques. Les patients sujets à ce syndrome peuvent présenter des manifestations cutanées, respiratoires, digestives, oculaires ou générales de type IgE médiées, notamment : prurit, urticaire, angio-œdème, rhino-conjonctivite, bronchospasme, troubles digestifs ou même anaphylaxie.

D'une part, l'anaphylaxie au cétuximab est immédiate, quelques minutes après la première injection du médicament (17). D'autre part, ces symptômes surviennent 2 à 12 heures après l'ingestion de viandes (53), ce qui constitue un piège de l'interrogatoire et rend l'établissement du lien d'imputabilité clinique plus difficile (36)(62). Un cas d'anaphylaxies répétées après ingestion de fromages est publié en 2016 (63). L'allergène en cause est la présure des fromages, produit issu de l'estomac de veau, dit « caillette » de veau, qui sert au caillage du lait, et qui contient des allergènes alpha-gal.

Une caractéristique spéciale de cette nouvelle allergie est son apparition souvent tardive dans la vie de l'homme. La présence d'un agent sensibilisant, notamment la morsure de tique (48)(64)(49), explique cette émergence tardive du syndrome. Une morsure précédant l'allergie alimentaire est retrouvée dans 44 % des cas selon le réseau d'allergo-vigilance (RAV) (53).

Il est important de noter que les patients porteurs du syndrome alpha-gal ne déclenchent pas de réaction à chaque ingestion de viande. 64 % des réactions concernent un abat selon le RAV (53). Les réactions cliniques peuvent être dose-dépendantes (aliments plus ou moins riches en allergène, quantité d'aliment ingérée différente à chaque repas), graisse-dépendantes (des viandes plus grasses provoquent des symptômes plus conséquents) ou chrono-dépendantes (diminution du taux des IgE anti-alpha-gal après une première sensibilisation)(55)(65). La présence d'un cofacteur est associée dans 69 % des cas (53) influençant la reproductibilité et la sévérité des réactions.

Le syndrome alpha-gal est rare mais de plus en plus diagnostiqué, constituant 3,4 % des anaphylaxies alimentaires selon le RAV (53). Contrairement aux adultes qui présentent souvent des réactions sévères de type anaphylaxie (37), les enfants présentent des manifestations moins sévères, à type d'urticaire, d'angioœdème, de syndrome oral ou de troubles gastro-intestinaux (65). Des enfants présentant des IgE anti-alpha-gal peuvent avoir des tests cutanés positifs pour le lait, le bœuf, le porc, le chat ou le chien. L'apparition d'une allergie au lait après l'âge de 5 ans devrait être considérée comme un diagnostic différentiel

de l'allergie aux protéines de lait de vache, sans oublier de distinguer ces deux entités allergiques différentes. Une recherche d'IgE anti-alpha-gal devrait aussi être réalisée chez les enfants présentant une urticaire chronique, des angioœdèmes ou de l'anaphylaxie « idiopathique » d'apparition tardive après ingestion de porc, bœuf, agneau ou lait, surtout dans les régions ou dans les populations à forte prévalence de morsure de tique (par exemple les scouts) (65).

#### **1.4.9 Conduite diagnostique**

Devant l'enjeu diagnostique d'une allergie alimentaire suspecte, l'outil principal reste l'interrogatoire. La notion de morsure de tique, un délai long entre l'ingestion de l'aliment et les symptômes et un caractère non systématique des réactions doivent être recherchés.

Malheureusement les prick-tests aux extraits de viandes ou aux viandes fraîches sont de sensibilité faible (66). Malgré leur richesse en résidus alpha-gal, les prick-tests aux rognons ne sont pas plus performants (67). La réalisation de prick-test au cétuximab propose une alternative de tests cutanés plus sensibles (66) mais il s'agit d'une solution coûteuse.

En cas d'impossibilité de réalisation des tests cutanés ou de résultat négatif mais avec une forte suspicion clinique, les tests biologiques sont à la disposition du médecin, notamment les IgE spécifiques et le test d'activation des basophiles. L'étude d'Ebo et al. (59) confirme leur supériorité en terme de sensibilité par rapport aux tests cutanés.

Les IgE spécifiques des viandes de mammifères sont sensibles mais peu spécifiques, les réactifs contenant également de nombreux épitopes protéiniques (36).

En pratique, l'alpha-gal n'est pas directement dosable. Le seul test de routine disponible pour le dosage des IgE spécifiques anti-alpha-gal est un ImmunoCAP basé sur l'utilisation de la thyroglobuline bovine, riche en alpha-gal (68). Il permet de doser l'ensemble des IgE spécifiques dirigées contre cette protéine, c'est-à-dire les IgE anti-alpha-gal mais également les IgE dirigées contre d'éventuels épitopes protéiques existant sur cette protéine. Il est donc sensible mais peu spécifique.

L'étude de Beauvillain et Lefevre (présentation orale SAICO mai 2015 – non publiée) s'est intéressée à la recherche de l'épitope reconnu par les anticorps présents dans le sérum du patient allergique lors du dosage des IgE anti-alpha-gal. Selon cette étude les IgE anti-alpha-gal sont effectivement inhibées par la thyroglobuline bovine native et, comme attendu, pas par l'ovalbumine qui est un allergène non-alpha-gal, utilisé en tant que témoin négatif. Contrairement aux attentes, les IgE anti-alpha-gal sont aussi inhibées par la thyroglobuline

déglycosylée ce qui pose la question d'un échec de déglycosylation ou de la présence d'un autre épitope reconnu par les anticorps du patient. De même, les IgE spécifiques anti-alpha-gal ne sont pas inhibées par la gélofusine ce qui pose la question d'un défaut d'accessibilité de l'épitope alpha-gal dans la gélofusine.

Le dosage des IgE anti-gélofusine est très peu sensible et souvent faussement négatif contrairement aux prick-tests et surtout aux IDR à la gélofusine (gélatine bovine) qui ont une sensibilité supérieure (58)(59).

Les patients présentant des IgE anti-alpha-gal peuvent avoir des tests cutanés et des IgE positives pour le chat ou le chien sans pertinence clinique ainsi que pour le lait de vache avec une pertinence clinique inconstante.

Tout comme pour le syndrome porc-chat, le test de provocation est rarement employé pour le diagnostic du syndrome alpha-gal du fait d'un taux élevé de faux négatifs secondaires à l'existence de cofacteurs et du caractère non systématique de l'expression du syndrome. Il est, par ailleurs, inutile lorsque la suspicion clinique est forte et qu'elle concorde avec les résultats des tests cutanés et/ou biologiques. Il est contre-indiqué en cas d'anaphylaxie.

#### **1.4.10 Conduite thérapeutique**

L'éviction de toute viande de mammifère de l'alimentation, y compris bœuf, porc, agneau et chevreuil, est la recommandation actuelle pour les patients allergiques à l'alpha-gal. L'éviction des différents laitages est à évaluer au cas par cas en fonction de l'histoire clinique et du bilan allergologique.

Une éviction de la gélatine est à préconiser en cas d'histoire clinique évocatrice d'une allergie croisée à la gélatine. Une sensibilisation biologique doit conduire à la prudence lors de son éventuelle consommation alimentaire (capsules de gélatine de formes orales, gommes à mâcher etc.) ou utilisation médicamenteuse, par exemple péri-opératoire.

Une désensibilisation a déjà été effectuée dans de cas de traitement par cétuximab indispensable, mais pas dans le cas de patients allergiques à la viande (69).

## 1.5 Comparaison des deux syndromes selon la littérature

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des 2 syndromes

|                                      | Syndrome porc-chat  | Syndrome alpha-gal  |
|--------------------------------------|---|---|
| <b>Histoire clinique</b>             | <p>Pas de morsure de tique</p> <p>Délai rapide</p> <p>Réactions +/- sévères</p> <p>Apparition tardive dans la vie possible</p> <p>Porc surtout +/- bœuf</p> | <p>Morsure de tique</p> <p>Délai tardif</p> <p>Réactions souvent sévères</p> <p>Apparition tardive dans la vie possible</p> <p>Bœuf et porc</p> |
| <b>Reproductibilité</b>              | <p>Non systématique</p> <p>Rôle de cofacteurs aggravants</p>  |   |
| <b>Prick-test</b>                    | Sensibles avec aliment natif, surtout viandes crues   | Peu sensibles avec viandes, Sensibles avec cétuximab  |
| <b>IgE spécifiques</b>               | Sérumalbumine sensible mais parfois non spécifique  | Alpha-gal sensible mais parfois non spécifique car présence de thyroglobuline   |
| <b>IgE spécifiques viandes</b>       | Sensibles   | Sensibles   |
| <b>Sensibilisation à la Gélatine</b> | A priori non associée   | Souvent associée  |
| <b>Sensibilisation au chat</b>       | <p>Association fréquente</p> <p>Rôle inducteur, pertinence clinique</p> <p>sérumalbumine du chat</p>  | <p>Association fréquente</p> <p>souvent sans pertinence clinique</p> <p>alpha-gal dans Fel d 5</p>  |
| <b>Prise en charge thérapeutique</b> | <p>Éviction porc et chat</p> <p>+/-bœuf +/- laitages</p>  | <p>Éviction toute viande</p> <p>+/- gélatine +/- laitages</p>   |

## 2 MATÉRIEL ET MÉTHODE

---

### 2.1 Typologie de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono-centrique (CHU d'Angers) et non contrôlée.

### 2.2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de comparer les deux principaux syndromes d'allergie alimentaire aux viandes de mammifères définis par le composant allergénique impliqué (sérumalbumine porcine ou alpha-gal) selon différents critères d'analyse cliniques et biologiques.

### 2.3 Déroulement de l'étude

La période de recueil rétrospectif s'est étendue du 1er Octobre 2015 au 30 Février 2016. Les données étaient recueillies à partir du dossier papier créé lors des consultations ou des hospitalisations des patients au CHU d'Angers.

#### 2.3.1 Critères d'inclusion

Les patients ont été sélectionnés sur la base de critères cliniques (authentique allergie aux viandes) et/ou biologiques (positivité des IgE spécifiques aux viandes avec positivité des IgE spécifiques anti-alpha-gal, anti-sérumalbumine et parfois anti-alpha-gal et anti-sérumalbumine). La population sélectionnée inclut donc des patients allergiques aux viandes mais également des patients sensibilisés sans allergie clinique. Il n'y avait pas de limitation d'âge dans la population étudiée.

#### 2.3.2 Critères d'exclusion

Les patients présentant des dossiers médicaux incomplets (manque du dosage d'IgE anti-alpha-gal ou d'IgE anti-sérumalbumine porcine) n'étaient pas inclus.

### **2.3.3 Critères d'analyse**

La sensibilisation à la sérumalbumine porcine et/ou à l'alpha-gal d'une part, et sa pertinence clinique d'autre part, ont permis la classification des patients en 6 groupes :

1. Allergie aux viandes due à l'alpha-gal,
2. Allergie aux viandes due à la sérumalbumine,
3. Allergie aux viandes avec double sensibilisation
4. Mono-sensibilisation à l'alpha-gal,
5. Mono-sensibilisation à la sérumalbumine
6. Double sensibilisation.

Les trois premières catégories englobent les patients authentiquement allergiques et les trois dernières les patients sensibilisés sur le plan biologique sans expression clinique de cette sensibilisation.

Ces groupes ont ensuite été comparés selon (cf annexe 2) :

- Le sexe et l'âge des patients lors du diagnostic.
- Le type d'aliment ayant provoqué la réaction allergique.
- La présence de cofacteur(s).
- La sévérité clinique.
- Le délai de la réaction allergique.
- La sensibilisation au chat.
- La sensibilisation à différents laits de mammifères.
- La sensibilisation à différentes viandes de mammifères.
- La sensibilisation à la gélatine.
- La notion de morsure de tique ou/et d'abeille antérieure de l'expression clinique de l'allergie.

## **2.4 Méthodologie statistique utilisée**

Les données étaient recueillies et saisies sur un tableau Excel.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Microsoft Excel et EViews.

Les données quantitatives ont été exprimées sous forme d'effectif, moyenne, d'écart-type ou de médiane et extrême. Les données qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage.

Les données ont été comparées par le test d'analyse de variance et le test t de Student, ainsi que l'Anova F-test. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme significative.

## **2.5 Cadre légal, prélèvements biologiques**

L'accord du CCPPRB (Comité Consultatif pour la Protection des Personnes Participant à une Recherche Biologique et Médicale) n'a pas été demandé car cette étude n'a aucune influence sur le choix, les modalités et la réalisation des soins. Aucun nouveau prélèvement de quelque nature ou test cutané n'a été effectué dans le cadre de cette étude. Les tests biologiques complémentaires ont été réalisés afin d'homogénéiser nos données biologiques, à partir des sérums des patients, conservés par le laboratoire d'Immunologie et allergologie du CHU d'Angers en coopération avec l'unité d'Allergologie Générale d'Angers.

## 3 RÉSULTATS

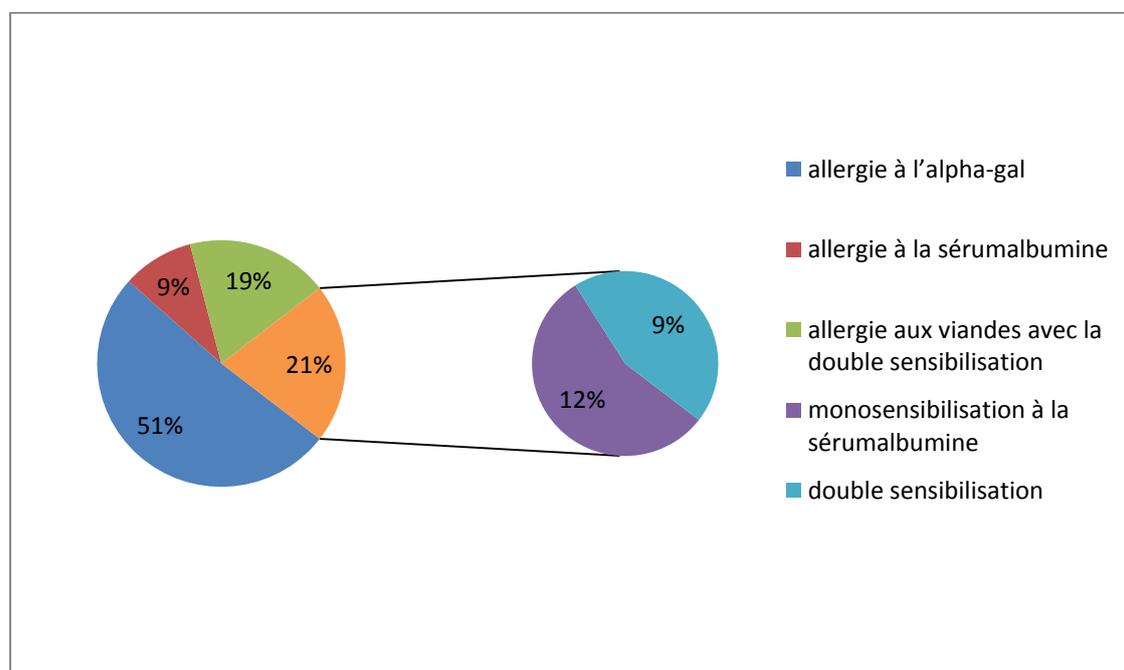
### 3.1 Statistiques descriptives

Suite au recueil des dossiers, 43 patients ont été inclus dans l'étude, dont (figure 3) :

1. 22 patients allergiques à l'alpha-gal (51 % des patients)
2. 4 patients allergiques à la sérumalbumine (9 %)
3. 8 patients allergiques aux viandes avec la double sensibilisation (19 %)
4. aucun patient mono-sensibilisé à l'alpha-gal
5. 5 patients mono-sensibilisés à la sérumalbumine porcine (12 %)
6. 4 patients avec la double sensibilisation (9 %)

Au total, sur les 43 patients inclus, 34 (79 %) étaient authentiquement allergiques correspondant aux groupes 1, 2 et 3 et 9 (21 %) étaient sensibilisés sans histoire clinique correspondant aux groupes 5 et 6.

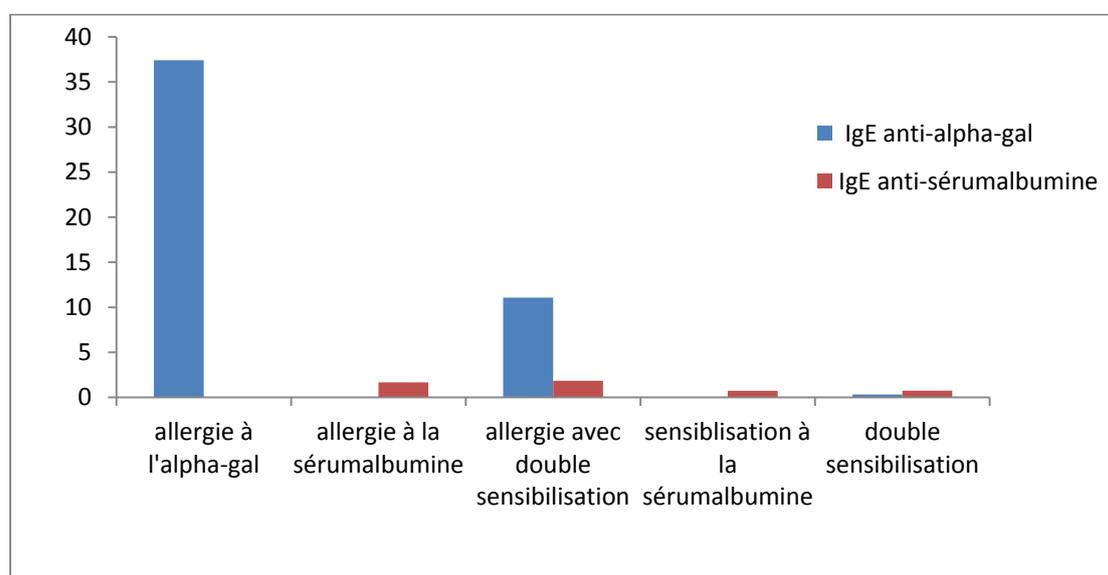
Figure 3 : Répartition des groupes dans la population étudiée



Le taux moyen d'IgE anti-alpha-gal (figure 4) était plus élevé chez les patients allergiques (respectivement 37 KUA/L et 11 KUA/L pour les patients allergiques à l'alpha-gal et pour les allergiques avec la double sensibilisation) que chez les patients sensibilisés sans histoire clinique (0,3 KUA/L).

Le taux moyen d'IgE anti-sérumalbumine (figure 4) était plus élevé chez les patients allergiques (respectivement 1,7 et 1,8 KUA/L pour les patients allergiques à la sérumalbumine et pour les allergiques avec la double sensibilisation) que chez les patients sensibilisés sans histoire clinique (0,7 KUA/L).

**Figure 4 : Taux moyen des IgE selon le groupe**

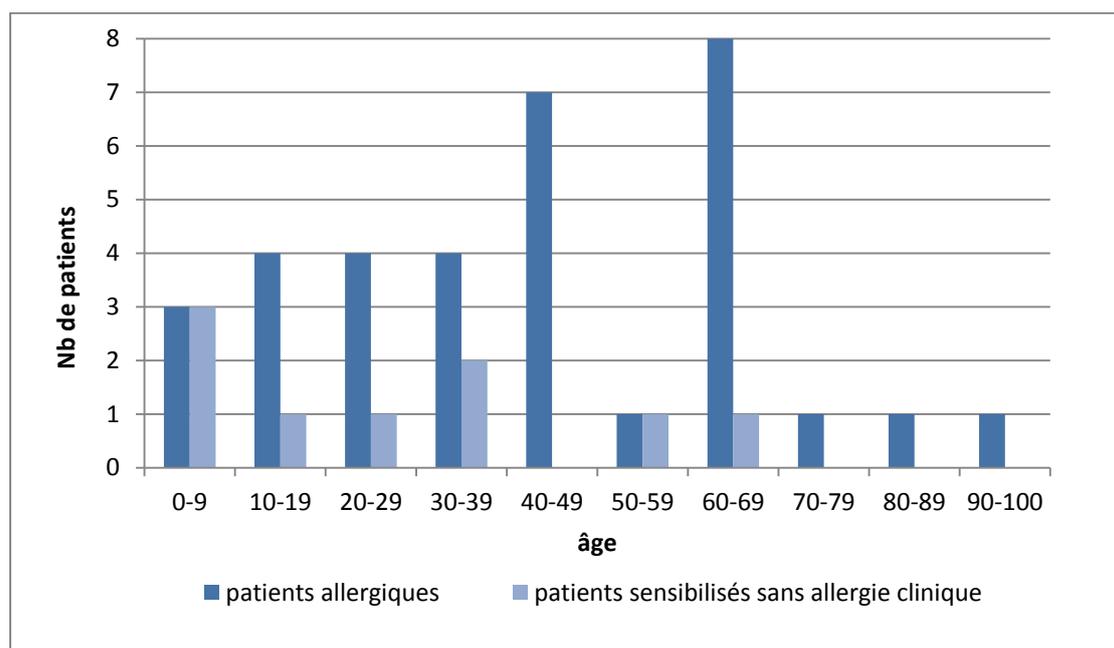


### **3.1.1 Paramètres démographiques : âge, sexe**

L'âge moyen des patients allergiques était de 42 ans avec une médiane de 46 ans (écart-type : 23 ans) (figure 5). L'âge minimal pour les femmes était de 20 ans et maximal de 92 ans. L'âge minimal pour les hommes était de 3 ans et maximal de 84 ans (figure 7).

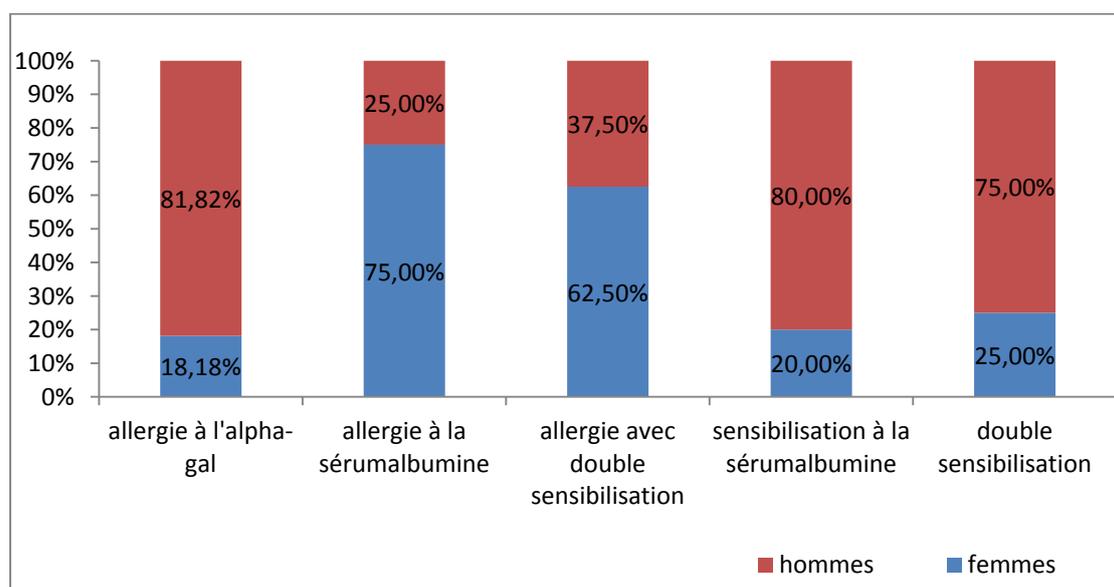
L'âge moyen des patients sensibilisés était de 26 ans avec une médiane de 24 ans (écart-type : 20 ans) (figure 5). L'âge minimal pour les femmes était de 38 ans et maximal de 51 ans. L'âge minimal pour les hommes était de 3 ans et maximal de 60 ans (figure 8).

**Figure 5 : Distribution des âges**



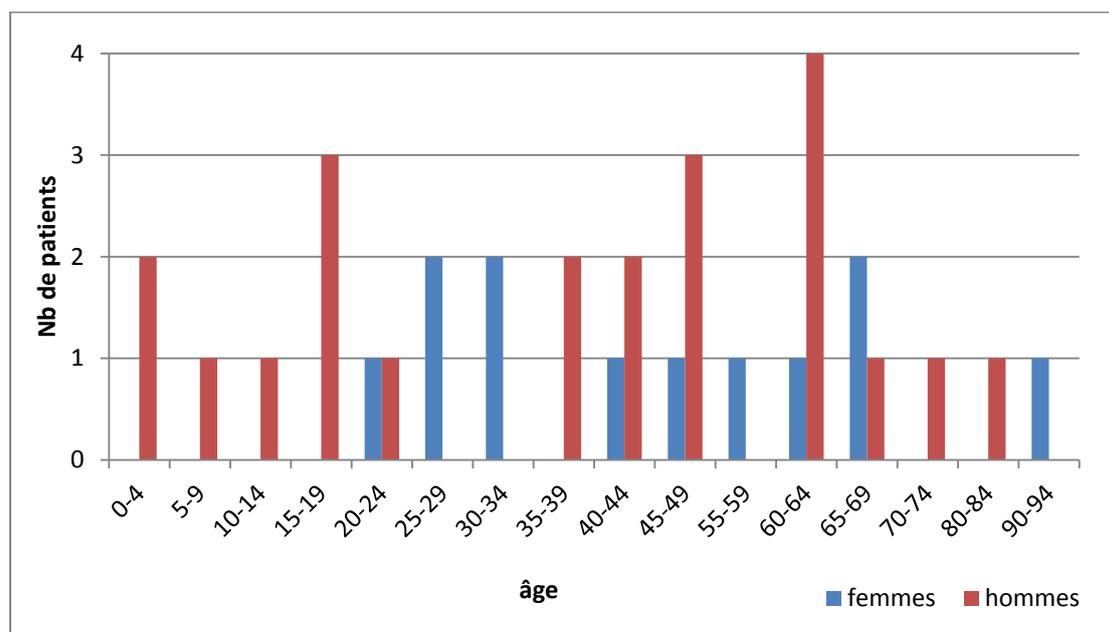
Parmi les 43 patients inclus, 14 étaient des femmes (32,5 %) et 29 des hommes (67,5 %). Sur les 34 patients allergiques, 12 étaient des femmes (35 %) et 22 des hommes (65 %). Le groupe des patients allergiques à l'alpha-gal et ceux des patients sensibilisés étaient majoritairement représentés par des hommes, contrairement au groupe des patients allergiques à la sérumalbumine et des patients allergiques bi-sensibilisés qui étaient majoritairement féminins (figure 6).

**Figure 6 : Pourcentage des sexes par groupe**

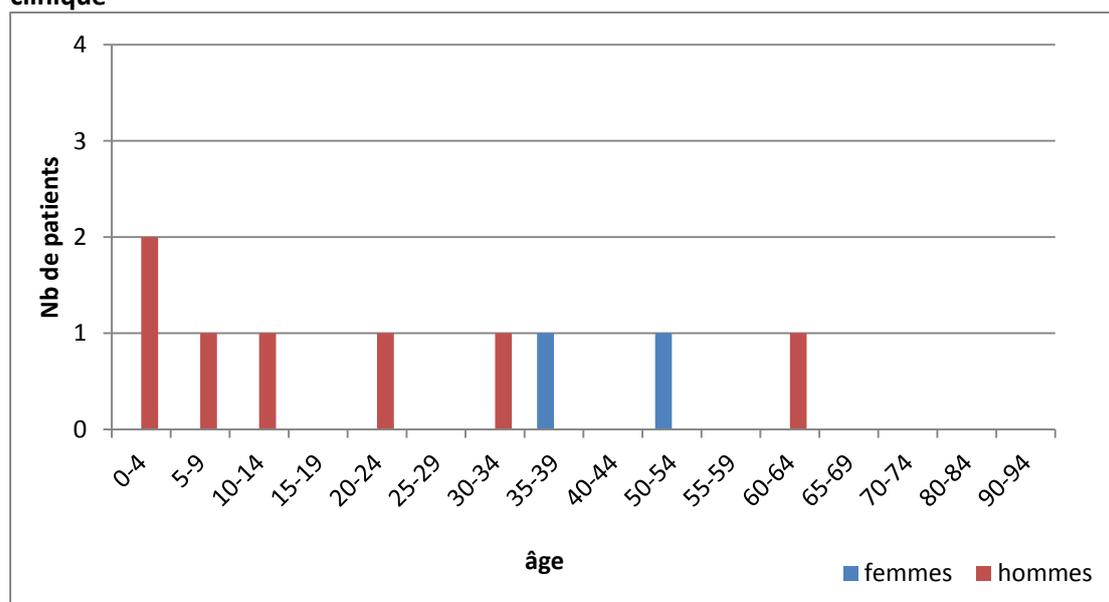


8 enfants (âge < 15 ans) dont 4 allergiques ont été inclus (figure 7 et 8). La population pédiatrique représente 23,5 % de la population allergique et 44% de la population sensibilisé étudiée.

**Figure 7 : Distribution des âges selon le sexe, chez les patients allergiques**



**Figure 8 : Distribution des âges selon le sexe, chez les patients sensibilisés sans histoire clinique**



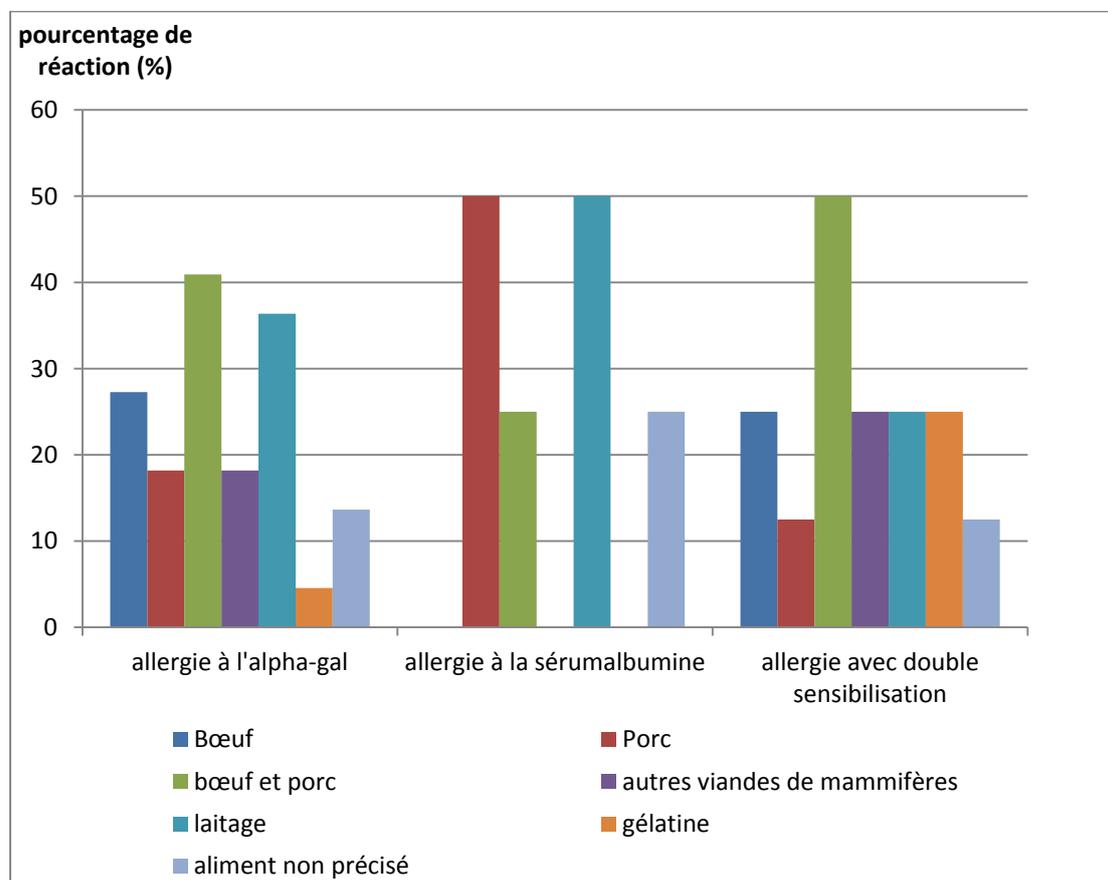
### 3.1.2 Type d'aliment en cause dans la réaction allergique

Les patients allergiques à l'alpha-gal et ceux avec la double sensibilisation réagissaient (figure 9) le plus souvent au porc et au bœuf (41 et 50 % des patients respectivement), moins souvent au bœuf uniquement (27 et 25 % des patients respectivement), et encore moins souvent au porc uniquement (18 et 12 % des patients respectivement). Ils réagissaient quelques fois aux viandes d'autres mammifères (18 et 25 % des patients respectivement) et à la gélatine (4 et 25 % des patients respectivement).

Les patients allergiques à la sérumalbumine réagissaient (figure 9) majoritairement au porc uniquement (50 % des patients), parfois au porc et au bœuf (25 % des patients) mais jamais au bœuf uniquement, aux viandes d'autres mammifères ou à la gélatine.

Malheureusement le caractère rétrospectif de l'étude nous a confronté à des données manquantes (figure 9) : pour 13 % des patients allergiques à l'alpha-gal, 12 % des patients allergiques avec le double profil de sensibilisation et 25 % des patients allergiques à la sérumalbumine, l'aliment ou la substance en cause n'était pas précisé dans le dossier.

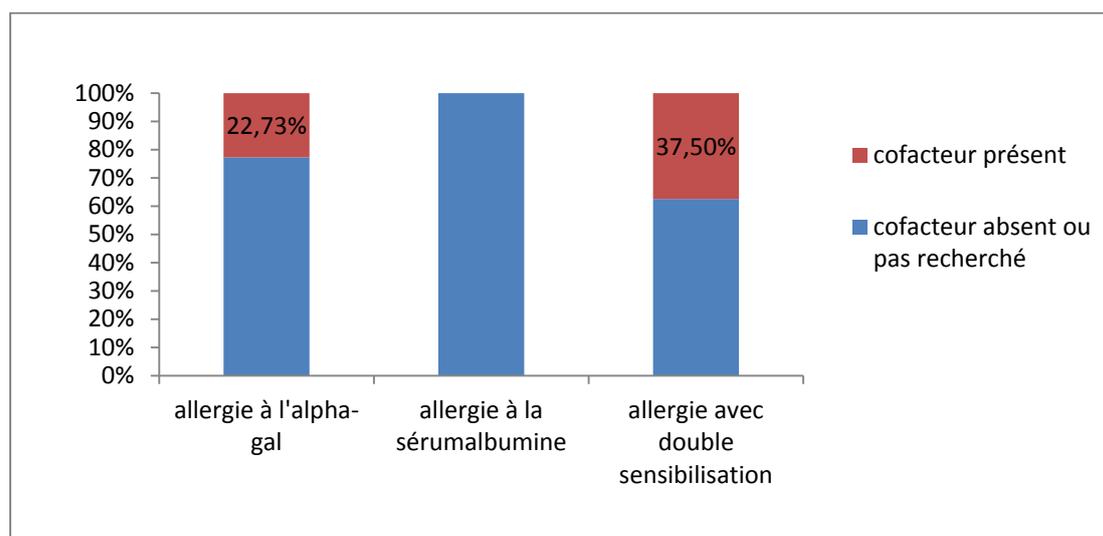
Figure 9 : Distribution des aliments ou substances en cause dans les réactions allergiques



### 3.1.3 Présence de cofacteurs

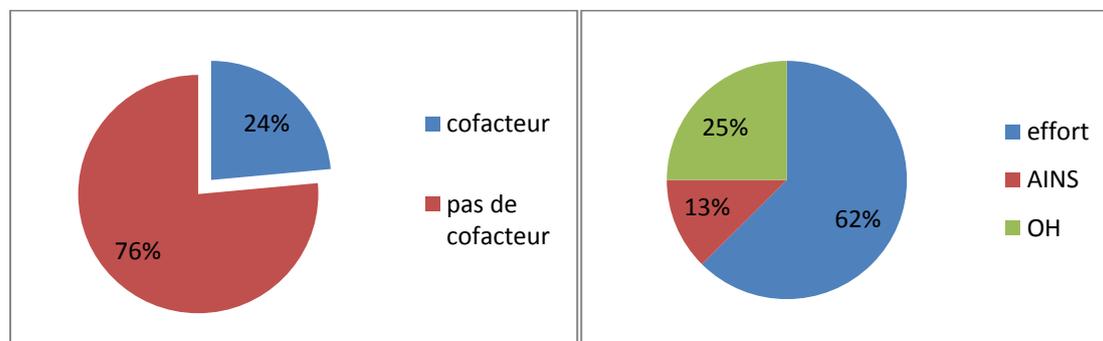
Un cofacteur agissant sur l'expression clinique de la réaction allergique était retrouvé chez 5 patients allergiques à l'alpha-gal et chez 3 patients allergiques avec la double sensibilisation (figure 10). Parmi les patients allergiques à la sérumalbumine, la présence d'un cofacteur n'a soit pas été retrouvée soit pas été recherchée.

Figure 10 : Présence de cofacteur dans les groupes allergiques



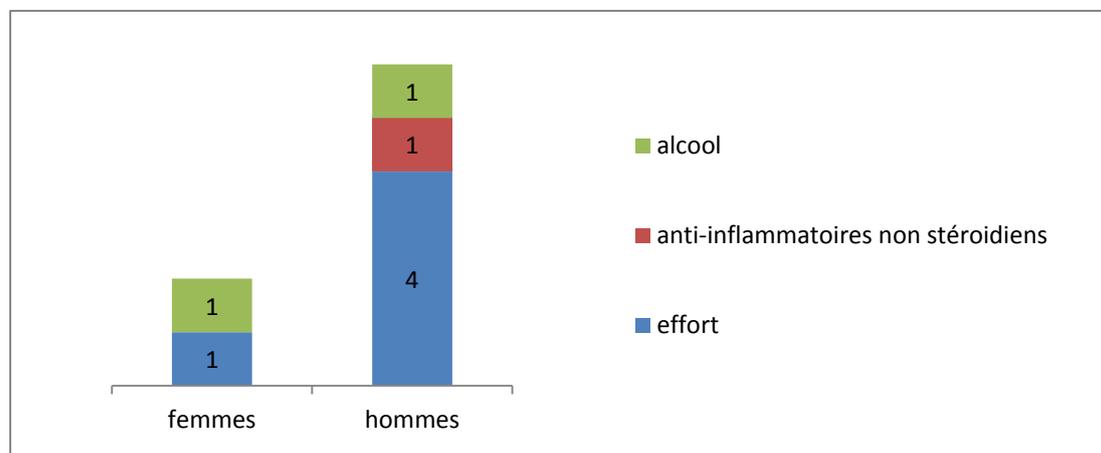
L'effort représentait le cofacteur le plus fréquemment retrouvé (5 patients), suivi par l'alcool (2 patients) et ensuite les AINS (1 patient) (figure 11).

Figure 11 : Pourcentage des cofacteurs



Parmi les 8 patients avec allergie révélée par un cofacteur, 2 étaient des femmes et 6 des hommes (figure 12).

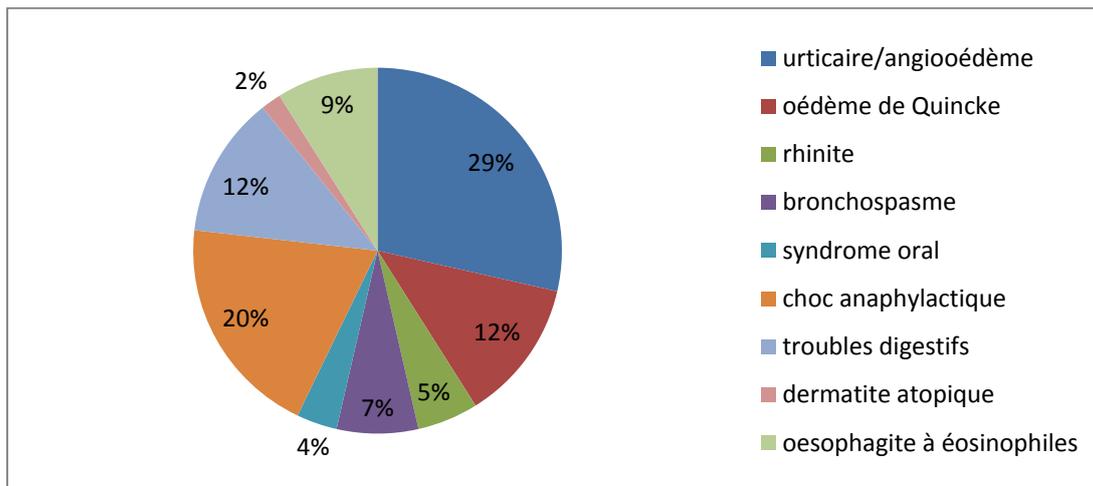
**Figure 12 : Nombre des patients présentant des différents cofacteurs en fonction du sexe**



### **3.1.4 Type de réaction allergique**

La réaction la plus fréquente au sein des patients allergiques à la viande était (figure 13) l'urticaire et/ou l'angioœdème (16 patients), suivi par le choc anaphylactique (11 patients), l'œdème de Quincke (7 patients) et les troubles digestifs (7 patients). 5 patients présentaient une œsophagite à éosinophiles, 4 un bronchospasme, 3 une rhinite allergique, 2 un syndrome oral et 1 une dermatite atopique. A noter que plusieurs réactions allergiques peuvent correspondre à un seul patient si celui-ci a réagi plusieurs fois ou s'il a présenté différents symptômes pendant un épisode de réaction.

**Figure 13: Réaction allergique pour la totalité des patients**



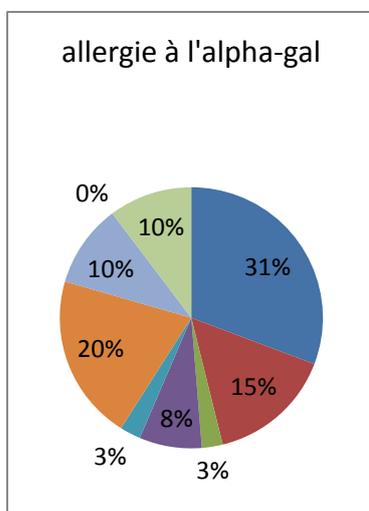
Parmi les patients allergiques à l'alpha-gal (figure 14a), 12 présentaient de l'urticaire et/ou de l'angioœdème, 8 un choc anaphylactique, 6 un œdème de Quincke, 4 des troubles digestifs, 4 une œsophagite à éosinophiles, 3 un bronchospasme, 1 une rhinite et 1 un syndrome oral.

Parmi les patients allergiques à la sérumalbumine (figure 14b), 2 présentaient des troubles digestifs, 1 une dermatite atopique et 1 de l'urticaire et/ou angioœdème.

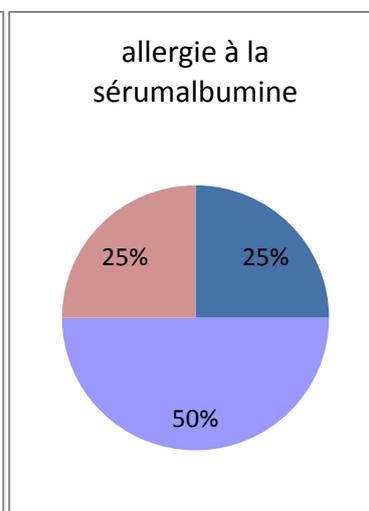
Dans le groupe des patients allergiques avec double sensibilisation (figure 14c), 3 présentaient une urticaire et/ou un angioœdème, 3 un choc anaphylactique, 2 une rhinite. 1 patient présentait chacun des symptômes suivants : syndrome oral, bronchospasme, troubles digestifs et œsophagite à éosinophiles.

**Figure 14: Réactions allergiques par groupe allergique**

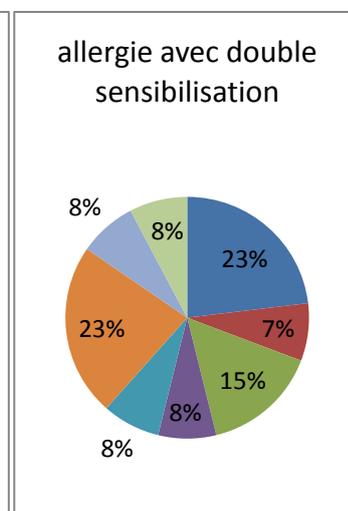
**Figure 14a**



**Figure 14b**



**Figure 14c**

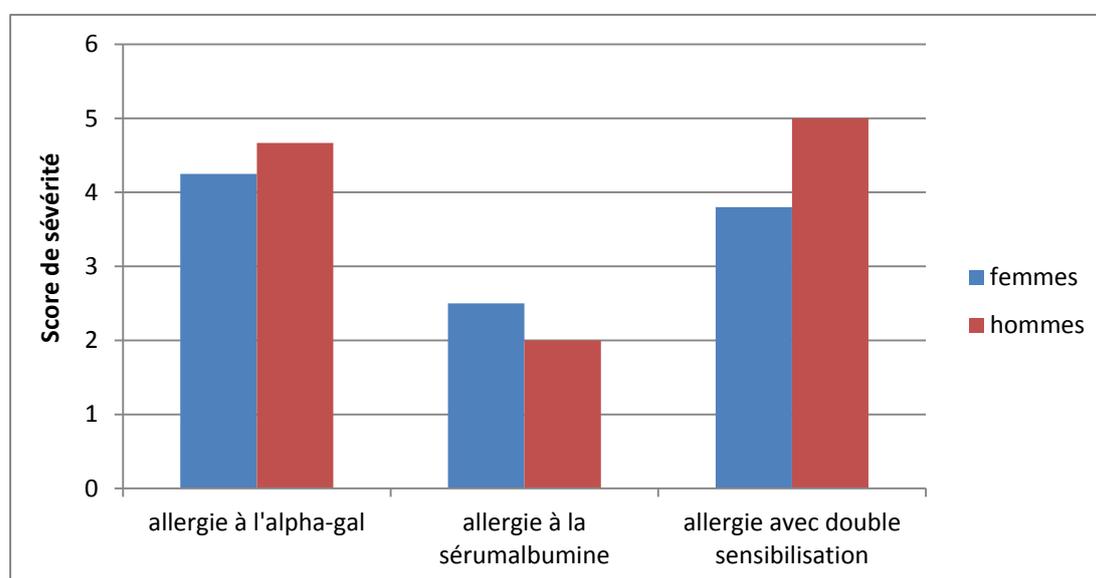


### 3.1.5 Sévérité clinique

La sévérité clinique était calculée selon le score de gravité d'allergie alimentaire de Clark (cf. annexe 3) sur une échelle de 0 à 6. Les réactions retardées n'entrent pas dans cette classification donc n'avaient pas été prises en compte.

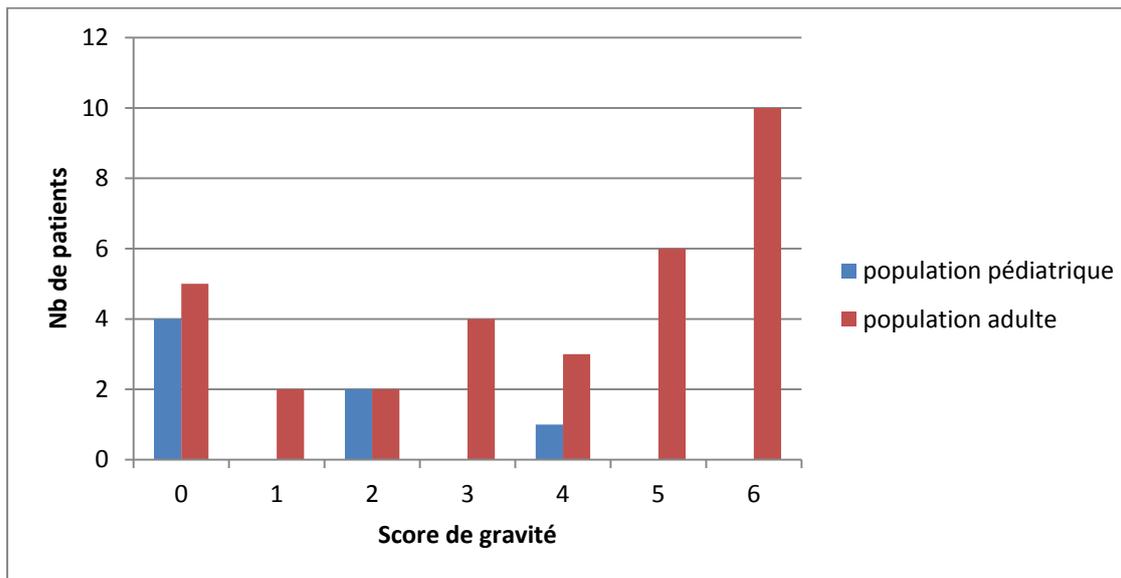
La sévérité moyenne (figure 15) était de 4,25 pour les femmes et de 4,6 pour les hommes allergiques à l'alpha-gal. La sévérité moyenne était plus basse pour les patients allergiques à la sérumalbumine, 2,5 pour les femmes et 2 pour les hommes. Elle était de 3,8 pour les femmes et de 5 pour les hommes allergiques avec la double sensibilisation.

Figure 15 : Sévérité clinique selon le sexe



Les adultes allergiques présentaient tous les niveaux de sévérité (figure 16) mais le plus souvent des réactions de sévérité 6, contrairement aux enfants qui, eux, ne présentaient jamais des réactions de sévérité supérieure à 4.

Figure 16: Sévérité clinique selon l'âge



On notait une corrélation entre le taux moyen d'IgE anti-alpha-gal et la sévérité clinique (figure 17). Il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité clinique et le taux moyen d'IgE anti-sérumalbumine porcine ou d'IgE anti-sérumalbumine du chat (figure 18). On notait une corrélation inverse entre la sévérité et le taux moyen des IgE totales (figure 19).

Figure 17 : Taux moyen d'IgE anti-alpha-gal selon la sévérité clinique

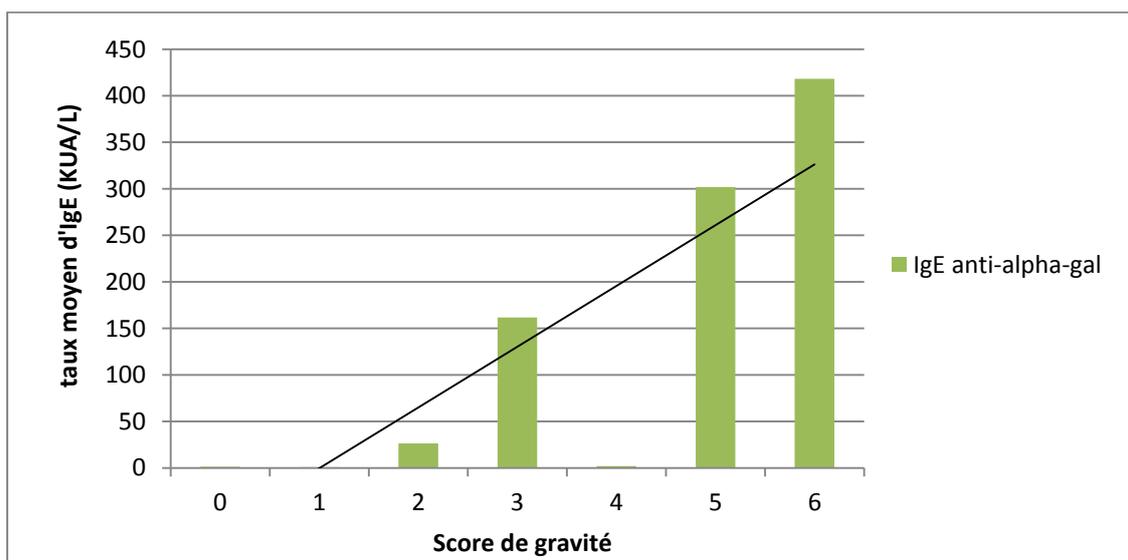


Figure 18: Taux moyen d'IgE anti-alpha-sérumalbumine selon la sévérité clinique

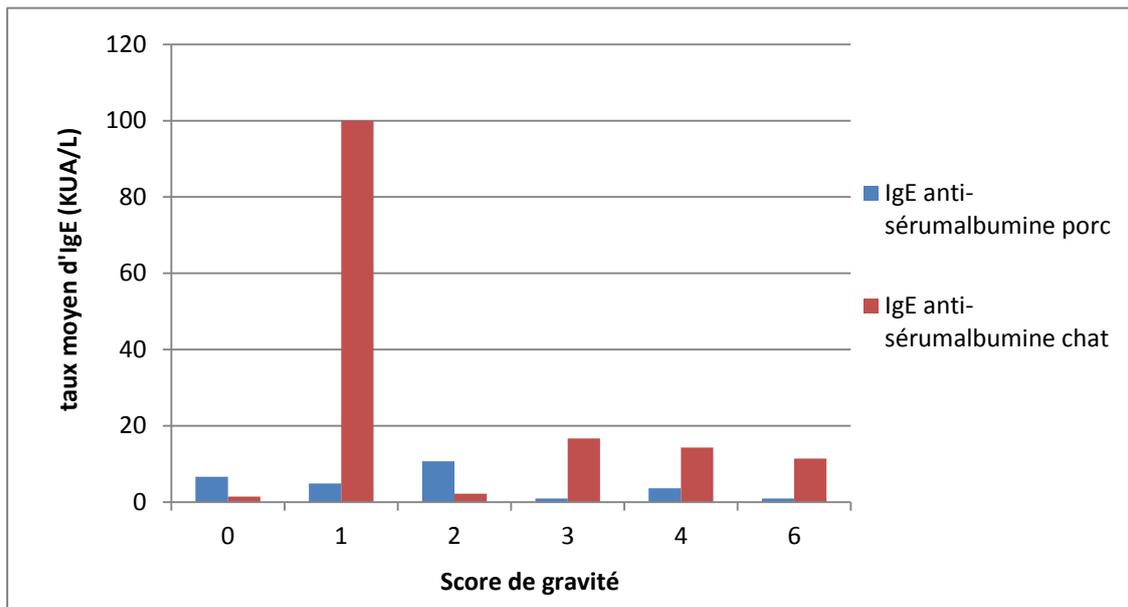
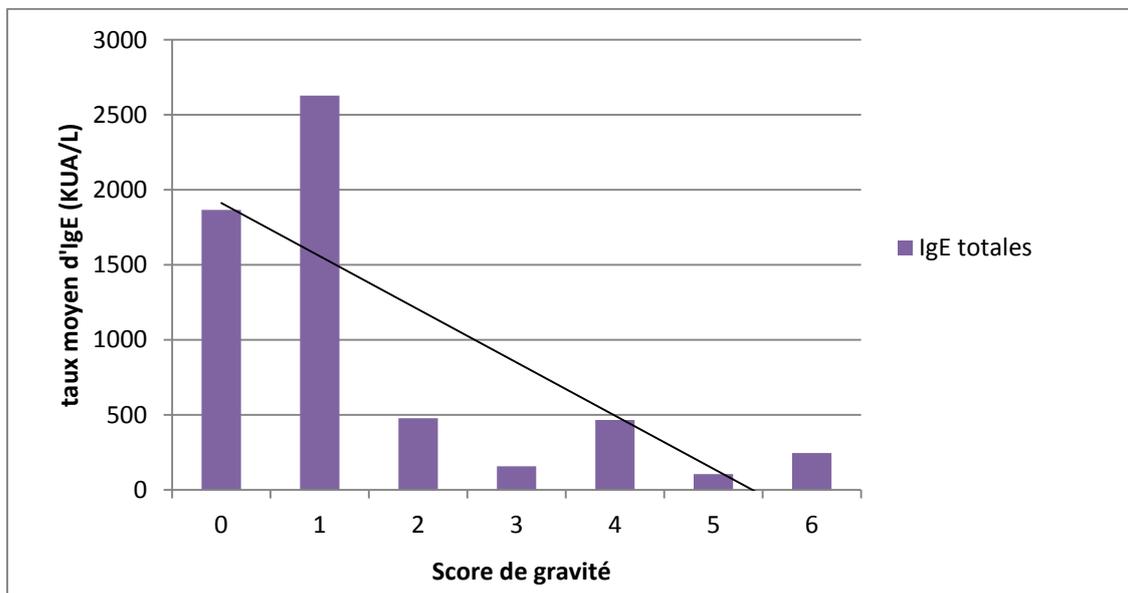


Figure 19 : Taux moyen d'IgE totales selon la sévérité clinique



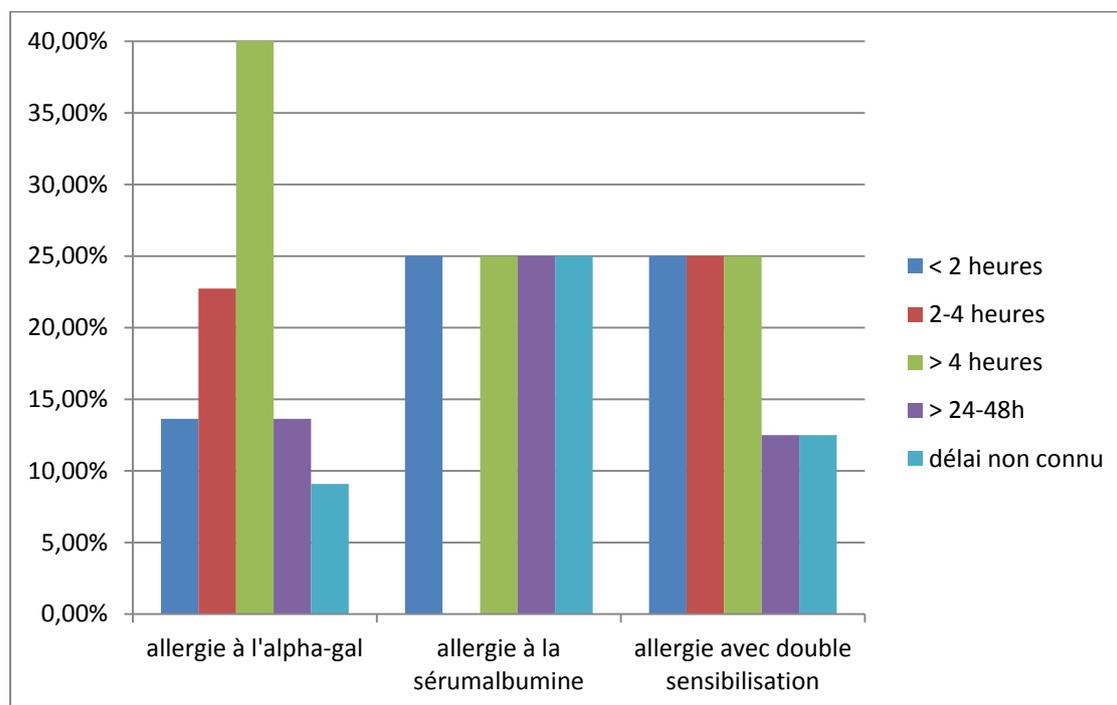
### 3.1.6 Délai de la réaction clinique

Les patients allergiques à l'alpha-gal présentaient des réactions allergiques aux délais variables. On constatait peu de réactions dans les 2h qui suivaient l'ingestion (14 %), environ un quart avaient lieu entre 2 et 4h (23 %), et la plupart se déroulaient dans un délai supérieur à 4h (41 %). Enfin on notait quelques réactions retardées (de type œsophagite à éosinophiles) (14 %) (figure 20).

En ce qui concerne les patients allergiques à la sérumalbumine, l'un d'eux présentait une réaction dans les 2h et un autre une réaction dans un délai supérieur à 4h. On notait là aussi une réaction retardée (de type DA) chez un patient (figure 20).

Parmi les patients allergiques avec la double sensibilisation, un quart présentaient des réactions immédiates, un quart dans un délai de 2 à 4h et un autre quart après 4h. 12,5 % des patients présentaient une réaction retardée (de type œsophagite à éosinophiles) (figure 20).

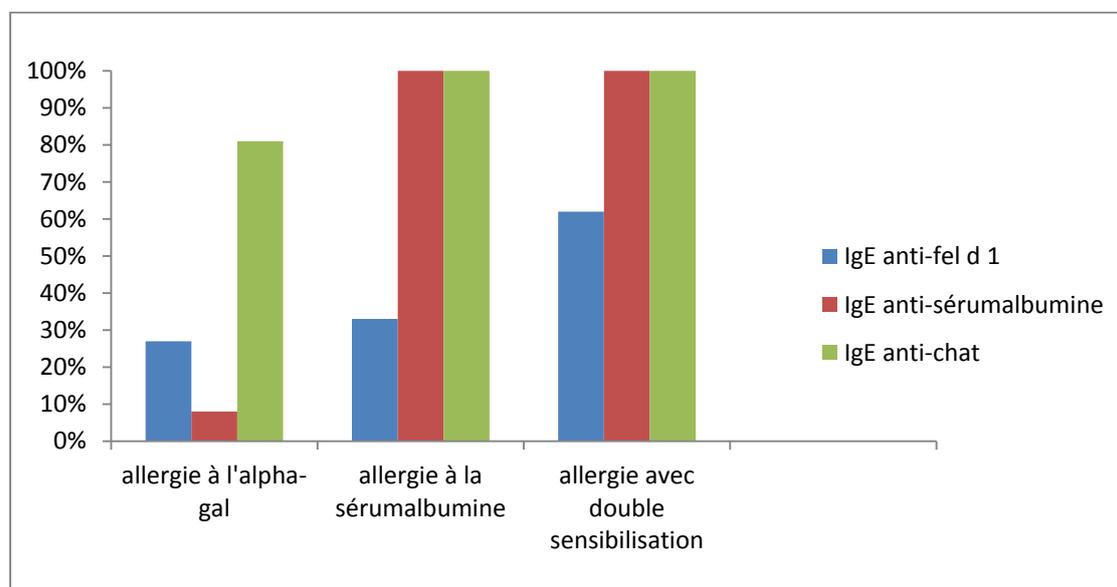
Figure 20 : Délai de la réaction allergique selon le groupe allergique



### 3.1.7 Sensibilisation au chat

Parmi les patients allergiques à l'alpha-gal 81 % des patients étaient sensibilisés au chat et cette sensibilisation concernait l'allergène majeur utéroglobuline ou Fel d 1 (27 % des patients) plutôt que la sérumalbumine du chat (8 % des patients). Au contraire, 100 % des patients allergiques à la sérumalbumine et allergiques avec la double sensibilisation, étaient sensibilisés au chat et cette sensibilisation concernait prioritairement la sérumalbumine du chat ou Fel d 2 (100 % des patients), alors que l'allergène majeur Fel d 1 n'était positif que chez 33 % des patients à la sérumalbumine et 62 % des patients avec la double sensibilisation (figure 21).

**Figure 21 : Pourcentage de sensibilisation biologique au chat selon le groupe allergique**



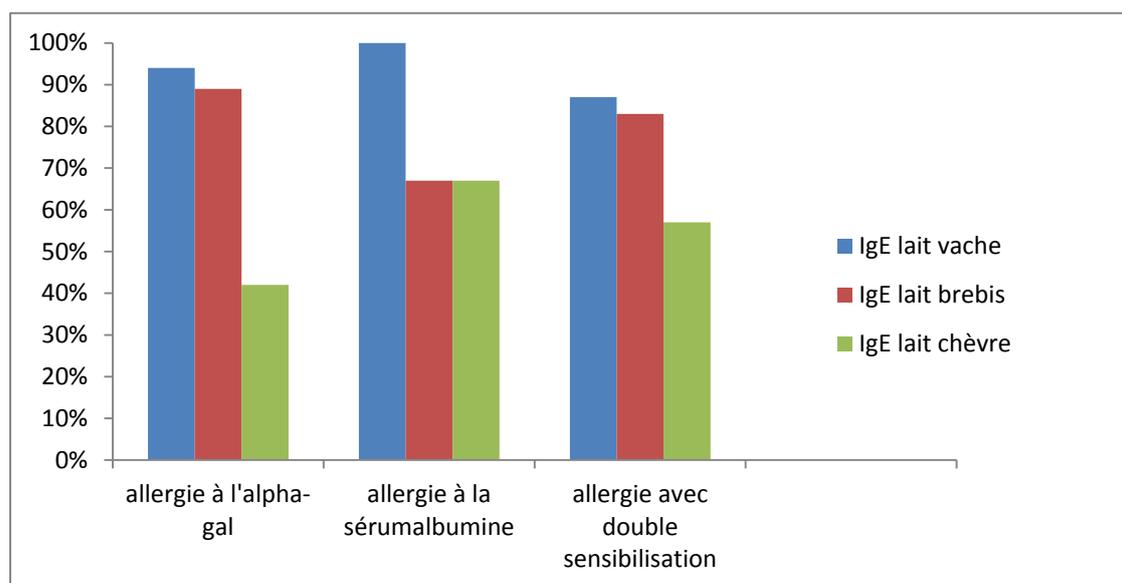
### 3.1.8 Sensibilisation aux laits

Une sensibilisation biologique au lait de vache était présente chez 94 % des allergiques à l'alpha-gal, 100 % des allergiques à la sérumalbumine et 87 % des allergiques avec la double sensibilisation (figure 22).

Une sensibilisation biologique au lait de brebis était présente chez 89 % des allergiques à l'alpha-gal, 67 % des allergiques à la sérumalbumine et 83 % des allergiques avec la double sensibilisation (figure 22).

Une sensibilisation biologique au lait de chèvre était présente chez 42 % des allergiques à l'alpha-gal, 67 % des allergiques à la sérumalbumine et 57 % des allergiques avec la double sensibilisation (figure 22).

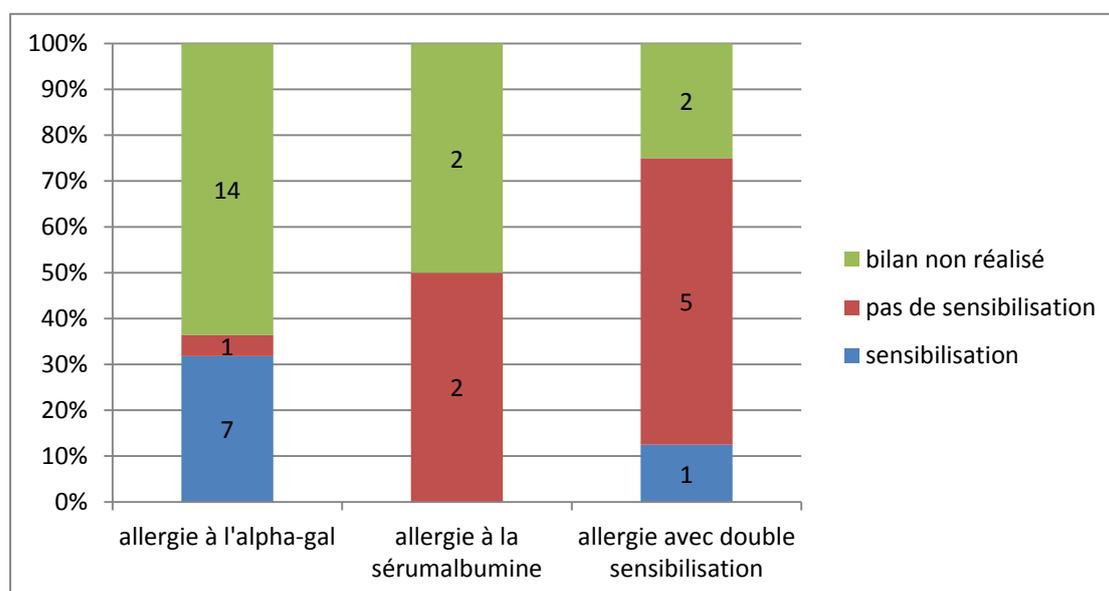
**Figure 22 : Pourcentage de positivité des IgE pour les laits selon le groupe allergique**



### 3.1.9 Sensibilisation à la gélatine

Une sensibilisation à la gélatine était retrouvée chez 7 patients allergiques à l'alpha-gal et chez 1 patient allergique avec la double sensibilisation (figure 23). Cette sensibilisation était définie par la positivité des tests cutanés (car les IgE anti-gélofusine étaient négatives pour tous les patients). Aucun patient allergique à la sérumalbumine ne présentait de sensibilisation à la gélatine.

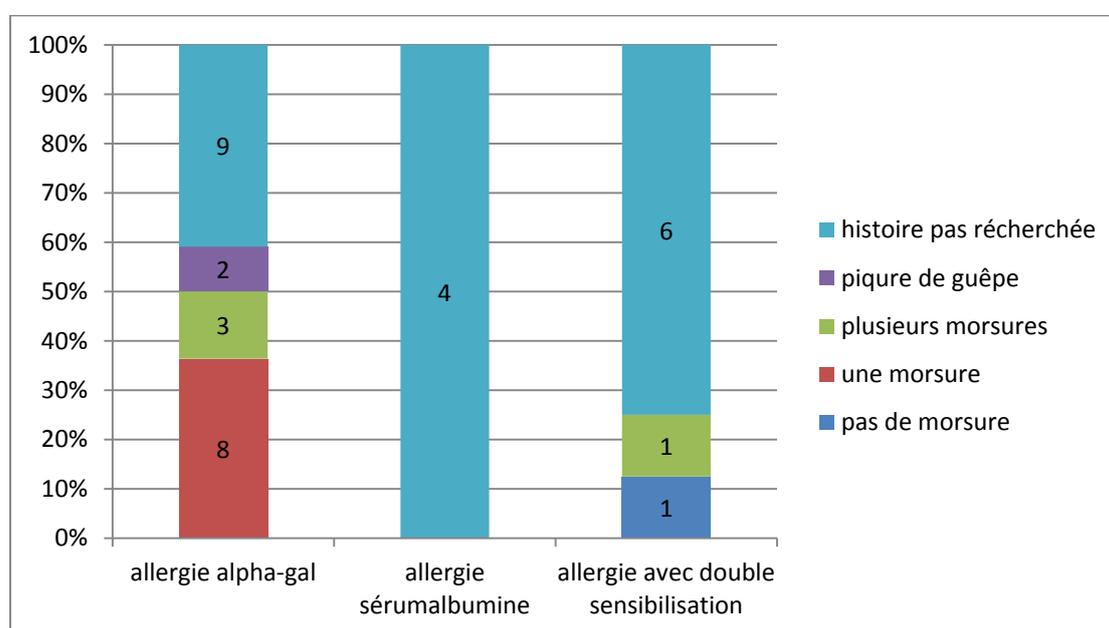
**Figure 23 : pourcentage de sensibilisation à la gélatine selon le groupe allergique**



### 3.1.10 Morsure de tique, piqûre d'hyménoptère

Par l'anamnèse, une ou plusieurs morsures de tique était retrouvée(s) (figure 24) chez 11 patients allergiques à l'alpha-gal et chez 1 patient allergique avec la double sensibilisation. La morsure n'a pas été recherchée chez 9 des patients allergiques à l'alpha-gal, chez les 4 patients allergiques à la sérumalbumine et chez 6 des patients allergiques avec la double sensibilisation. Une piqûre de guêpe avec allergie à la guêpe sans morsure de tique était retrouvée chez 2 patients allergiques à l'alpha-gal.

Figure 24: pourcentage de morsure de tique et piqûre d'abeille selon le groupe allergique



## 3.2 Statistiques analytiques

### 3.2.1 Paramètres démographiques : âge, sexe

Il n'existait pas de différence significative d'âge entre les différents groupes des patients allergiques :  $p = 0,418$ .

**Tableau 5 : Âge en fonction du type d'allergie**

| SYNDROME                             | Nb | Moyenne  | Écart-type |
|--------------------------------------|----|----------|------------|
| allergie à l'alpha-gal               | 22 | 45,81818 | 25,20324   |
| allergie à la sérumalbumine          | 4  | 31,25    | 20,43486   |
| allergie avec double sensibilisation | 8  | 37,125   | 17,89204   |
| totalité des patients allergiques    | 34 | 42,05882 | 23,22869   |

Il n'existait pas de différence significative d'âge entre les deux sexes chez les patients allergiques : que cela soit pour les allergiques à l'alpha-gal ( $p = 0,134$ ), pour les allergiques à la sérumalbumine ( $p = 0,078$ ) et pour les allergiques avec double sensibilisation ( $p = 0,732$ ).

**Tableau 6: Âge en fonction du sexe**

| SEXE allergiques bi-sensibilisation | Nb | Moyenne | Écart-type |
|-------------------------------------|----|---------|------------|
| Femmes                              | 5  | 39      | 20,22375   |
| Hommes                              | 3  | 34      | 16,70329   |
| totalité des patients               | 8  | 37,125  | 17,89204   |

| SEXE allergiques alpha-gal | Nb | Moyenne  | Écart-type |
|----------------------------|----|----------|------------|
| Femmes                     | 4  | 63       | 25,42964   |
| Hommes                     | 18 | 42       | 24,20015   |
| totalité des patients      | 22 | 45,81818 | 25,20324   |

| SEXE allergiques sérumalbumine | Nb | Moyenne  | Écart-type |
|--------------------------------|----|----------|------------|
| Femmes                         | 3  | 40,66667 | 9,712535   |
| Hommes                         | 1  | 3        |            |
| totalité des patients          | 4  | 31,25    | 20,43486   |

Les hommes étaient significativement plus nombreux que les femmes chez les allergiques à l'alpha-gal ( $p = 0,002$ ). Il n'avait pas de différence significative entre les sexes chez la totalité des patients ( $p = 0,086$ ) ni chez les patients allergiques à la sérumalbumine ( $p = 0,317$ ) ni chez les patients allergiques avec double sensibilisation ( $p = 0,479$ ).

**Tableau 7 : Pourcentage des femmes**

| SYNDROME                             | Nb femmes | Pourcent. |
|--------------------------------------|-----------|-----------|
| Allergie à l'alpha-gal               | 4         | 18,18 %   |
| Allergie à la sérumalbumine          | 3         | 75 %      |
| Allergie avec double sensibilisation | 5         | 62,5 %    |
| Totalité des patients allergiques    | 12        | 35 %      |

### **3.2.2 Type d'aliment ayant provoqué la réaction allergique**

Le porc comme seul aliment responsable des réactions allergiques ne provoquait pas significativement plus de réactions allergiques chez les allergiques à la sérumalbumine que chez les allergiques à l'alpha-gal ( $p = 0,178$ ) ou chez ceux ayant le double profil d'allergie ( $p = 0,723$ ).

Il n'avait pas de différence significative entre les trois groupes allergiques pour les réactions allergiques au bœuf isolément.

Il n'avait pas de différence significative entre les trois groupes des patients allergiques pour les réactions aux laitages ( $p = 0,623$ ) ou à la gélatine ( $p = 0,678$ ).

### **3.2.3 Présence de cofacteurs et morsure de tique**

Ces paramètres n'ont pas pu être analysés du fait des données manquantes.

### 3.2.4 Sévérité clinique

La sévérité clinique était significativement plus élevée chez les patients allergiques à l'alpha-gal par rapport aux patients allergiques à la sérumalbumine porcine :  $p = 0,017$ . Il n'y avait pas de différence significative de sévérité entre les patients allergiques bi-sensibilisés et les allergiques à la sérumalbumine :  $p = 0,180$ , ni entre les allergiques bi-sensibilisés et les allergiques à l'alpha-gal :  $p = 0,630$ .

**Tableau 8 : Sévérité clinique par groupe allergique**

| SYNDROME                         | Nb | Moyenne  | Écart-type |
|----------------------------------|----|----------|------------|
| Allergie à l'alpha-gal           | 19 | 4,578947 | 1,387075   |
| Allergie à la sérumalbumine      | 3  | 2,333333 | 1,527525   |
| Allergie avec bi-sensibilisation | 8  | 4,25     | 2,052873   |
| Totalité des patients            | 30 | 4,266667 | 1,680175   |

Il n'y avait pas de différence significative de sévérité clinique entre les deux sexes :  $p = 0,185$ .

**Tableau 9 : Sévérité en fonction du sexe**

| SEXE           | Moyenne  | Écart-type |
|----------------|----------|------------|
| Femmes         | 3,727273 | 1,902152   |
| Hommes         | 4,578947 | 1,502435   |
| Les deux sexes | 4,266667 | 1,680175   |

Il n'y avait pas de différence significative de sévérité clinique entre les populations adulte et pédiatrique :  $p = 0,081$ .

**Tableau 10 : Sévérité en fonction de l'âge**

| GROUPE D'ÂGE           | Moyenne  | Écart-type |
|------------------------|----------|------------|
| Population pédiatrique | 2,666667 | 1,154701   |
| Population adulte      | 4,444444 | 1,64862    |
| Totalité des patients  | 4,266667 | 1,680175   |

### 3.2.5 Délai de la réaction clinique

Il n'existait pas de différence significative du délai de la réaction allergique entre les patients des trois groupes allergiques :  $p = 0,423$ .

### 3.2.6 Sensibilisation au chat

Il n'y avait pas de différence significative de sensibilisation au chat entre les trois groupes des patients allergiques :  $p = 0,442$ .

**Tableau 11: Sensibilisation au chat par groupe allergique**

| SYNDROME                         | Nb | Moyenne | Écart-type |
|----------------------------------|----|---------|------------|
| Allergie à l'alpha-gal           | 16 | 0,8125  | 0,403113   |
| Allergie à la sérumalbumine      | 3  | 1       | 0          |
| Allergie avec bi-sensibilisation | 8  | 1       | 0          |

## 4 DISCUSSION

---

Nous allons analyser les différents aspects cliniques et biologiques de l'allergie aux viandes de mammifères comme ils se profilent dans la population étudiée et les comparer avec les données de la littérature.

### 4.1 Intérêts et limites de l'étude

L'originalité de ce travail réside dans le fait qu'il n'existe aucune étude antérieure s'intéressant non seulement à la description mais aussi à la comparaison des patients appartenant aux différents syndromes d'allergie aux viandes de mammifères.

La revue de la littérature concernant l'allergie aux viandes de mammifères, permet de faire un état des lieux des connaissances actuelles et des pratiques allergologiques. La littérature dans ce domaine est, effectivement, de plus en plus riche, surtout pour le syndrome alpha-gal, les chercheurs étant intrigués par sa complexité et l'atypie de son mécanisme, qui ne reste que partiellement expliqué.

Les limites de cette étude ont été plurifactorielles :

D'une part, les différentes catégories de patients ne sont pas réparties équitablement ; on compte notamment un nombre de patient très limité dans le groupe allergique à la sérumalbumine (4 patients) par rapport aux groupes allergique à l'alpha-gal (22 patients) ou ayant la double sensibilisation (8 patients).

D'autre part, les informations concernant quelques paramètres cliniques (notion de morsure de tique, présence de cofacteur) ainsi que biologiques (sensibilisation à la gélatine ou aux laits des mammifères) étaient fréquemment manquantes dans les dossiers. Ceci peut s'expliquer par la récente description du syndrome alpha-gal (il y a seulement 7 ans). Les premiers patients diagnostiqués allergiques aux viandes étant souvent faussement considérés comme allergique à la sérumalbumine, les paramètres propres au syndrome alpha-gal n'avaient pas été recherchés.

## 4.2 Discussion des principaux résultats

### 4.2.1 *Caractéristiques de la population*

Dans la cohorte de patients étudiés, trois quarts (79 %) étaient allergiques et un quart (21 %) sensibilisés sans pertinence clinique. Parmi les 34 patients allergiques, 22 étaient allergiques à l'alpha-gal (65 %), 4 à la sérumalbumine porcine (12 %) et 8 étaient allergiques à la viande avec une double sensibilisation alpha-gal et sérumalbumine porcine (23 %). Cela indique que le syndrome alpha-gal est probablement plus fréquent que le syndrome porc-chat dans la région Angevine. Il permet, aussi, de mettre en avant l'existence de la catégorie, non négligeable en nombre, des patients allergiques présentant une double sensibilisation (à l'alpha-gal et à la sérumalbumine) ; profil qui est très peu décrit dans la littérature.

Parmi les 9 patients sensibilisés, aucun n'était monosensibilisé à l'alpha-gal, 5 à la sérumalbumine (55 %) et 4 avaient le double profil de sensibilisation (44 %).

Dans notre étude, conformément aux données de la littérature, l'âge moyen des patients allergiques (au moment du diagnostic) était de 42 ans sans différence significative d'âge entre les sexes. Il s'agit donc effectivement d'une allergie qui apparaît souvent tardivement dans la vie de l'homme. Néanmoins, la population pédiatrique était aussi représentée, constituant 23,5 % de la population allergique étudiée, avec un âge minimale d'apparition des symptômes allergiques de 3 ans.

L'âge moyen des patients sensibilisés était plus bas, de 26 ans avec une médiane de 24 ans. Ceci peut faire supposer, d'une part, que la sensibilisation biologique précéderait l'expression clinique de l'allergie aux viandes rouges ou, d'autre part, que le dosage des IgE vis-à-vis de l'alpha-gal et de la sérumalbumine manquerait, comme décrit dans la littérature, de spécificité dans le diagnostic des allergies respectives avec, pour conséquence, l'existence des tests faussement positifs.

Les hommes étaient plus nombreux que les femmes dans la population allergique étudiée (65 % contre 35 %) mais pas de façon significative. En revanche, le syndrome alpha-gal touchait plus souvent les hommes que les femmes ( $p = 0,002$ ). Cela pourrait s'expliquer par l'exposition accrue des hommes aux morsures de tique pendant les activités de randonnée et de chasse.

#### **4.2.2 Paramètres cliniques**

Le porc comme unique responsable de réactions allergiques était plus représenté dans le groupe des patients porteurs du syndrome porc-chat (50 % des patients) que dans les deux autres groupes de patients allergiques (18 % et 12 %) mais, contrairement à nos attentes, pas de façon statistiquement significative. Toujours dans ce groupe, les patients ne réagissaient jamais seulement à la viande de bœuf mais pouvaient dans un quart des cas réagir à la viande de porc et à la viande de bœuf. L'absence de significativité s'explique peut-être par la petite taille de l'échantillon, et mériterait d'être analysée sur une plus grande cohorte. En effet les différences observées semblent importantes sur ces échantillons et pourraient représenter des éléments cliniques pertinents dans l'orientation diagnostique.

Les patients allergiques à l'alpha-gal et ceux présentant le double profil d'allergie réagissaient le plus souvent aux deux types de viandes mais parfois seulement à la viande de porc ou de bœuf.

Les patients allergiques à la sérumalbumine réagissaient un peu plus fréquemment aux laitages que les patients allergiques à l'alpha-gal ou les patients ayant le double profil d'allergie, sans que cela soit statistiquement significatif.

La présence de cofacteur était retrouvée chez 22,7 % des patients allergiques à l'alpha-gal, ce qui était inférieur au taux rapporté par le RAV (53) mais pouvait être attribué au manque fréquent de cette information dans le dossier médical. La présence de cofacteur était retrouvée chez 37,5 % des patients ayant le double profil d'allergie et n'a pas été recherchée, le plus souvent, chez les patients allergiques à la sérumalbumine. Parmi les cofacteurs, et conformément à la littérature, l'effort est le plus représenté, suivi par l'alcool et les AINS.

Notre étude suggérait que l'allergie aux viandes de mammifères est potentiellement grave, avec 20 % de nos patients ayant présenté un choc anaphylactique. La manifestation la plus fréquente restait l'urticaire et/ou angioœdème (41 % des patients dont près d'un tiers d'œdème de Quincke), suivie par le choc anaphylactique, les troubles digestifs, le bronchospasme, la rhinite et le syndrome oral. Ce profil de symptômes est conforme avec celui des allergies alimentaires. Quatre des patients allergiques à l'alpha-gal présentaient une manifestation retardée du type œsophagite à éosinophiles, ce qui n'a pas encore été décrit dans la littérature.

Notre étude confirmait que le syndrome alpha-gal était significativement plus sévère que le syndrome porc-chat ( $p = 0,017$ ). Le groupe des patients allergiques bi-sensibilisés présentait une sévérité similaire à celle du syndrome alpha-gal. Elle montre également que la population pédiatrique présente des manifestations allergiques moins sévères que la population adulte sans, pour autant, que ceci soit statistiquement significative ( $p = 0,081$ ). Ceci est probablement dû au petit nombre d'enfants de notre série et mériterait d'être analysé sur une plus grande cohorte.

Contrairement aux données de la littérature, notre étude ne retrouvait pas de différence significative dans les délais des réactions entre le syndrome alpha-gal et le syndrome porc-chat. Cette discordance pourrait être expliquée par le taux élevé de non précision du délai de la réaction dans le dossier médical (9 % et 25 % de délai non précisé, respectivement).

Traditionnellement, on considère que les réactions sont immédiates dans le syndrome porc-chat et qu'elles sont tardives dans le syndrome alpha-gal. Il se pourrait que la réalité soit moins caricaturale car des réactions immédiates ont été décrites dans le syndrome alpha-gal (67) et des réactions tardives sont réelles chez certains de nos patients avec le syndrome porc-chat.

En effet, dans notre série, 13,6 % des patients allergiques à l'alpha-gal réagissaient dans un délai de moins de 2h après l'ingestion de viandes et 25 % des patients allergiques à la sérumalbumine dans un délai supérieur à 4h. Ce constat est contraire aux données de la littérature et notamment aux travaux de l'équipe de Platts-Mills (28). Le modèle d'expression clinique rapide pour le syndrome porc-chat et tardive pour le syndrome alpha-gal ne se vérifie pas complètement dans notre pratique.

Selon l'anamnèse, une ou plusieurs morsures de tique était notifiée chez 50 % des patients allergiques à l'alpha-gal, taux concordant avec les observations du RAV (44 %)(53) . Le taux de morsure était inférieur (12,5 %) pour les patients ayant le double profil d'allergie, mis en balance avec un manque plus fréquent de cette information dans le dossier médical (75 % contre 41 %). La morsure de tique chez les patients diagnostiqués allergiques à la sérumalbumine n'a soit pas été recherchée, soit pas été retrouvée. On ne pouvait donc pas tirer de conclusion en ce qui concerne son association avec cette allergie. 9 % des patients allergiques à l'alpha-gal avaient présenté des piqûres de guêpe. L'hypothèse du rôle inducteur de la guêpe dans ce syndrome avait déjà été évoquée.

### **4.2.3 Paramètres biologiques**

Le taux moyen d'IgE anti-alpha-gal et d'IgE anti-sérumalbumine était plus élevé chez les patients allergiques que chez les patients sensibilisés. Ceci pourrait être intéressant pour inciter la recherche future d'une valeur seuil d'IgE, prédictive d'une authentique allergie.

Par ailleurs, le taux d'IgE anti-alpha-gal paraissait avoir une corrélation avec la sévérité de la réaction allergique, ce qui n'était pas le cas pour le taux d'IgE anti-sérumalbumine porcine ni pour le taux d'IgE totales. Ceci n'a pas encore été décrit dans la littérature.

81 % des patients allergiques à l'alpha-gal et 100 % des allergiques à la sérumalbumine et des allergiques avec la double sensibilisation, étaient sensibilisés au chat, sans que cette différence soit significative (petite taille de l'échantillon). Pour les patients allergiques à l'alpha-gal, cette sensibilisation portait majoritairement sur l'allergène majeur Fel d 1. Pour les patients allergiques à la sérumalbumine, la sensibilisation portait prioritairement sur la sérumalbumine du chat, ce qui était conforme à nos attentes. Les patients allergiques bi-sensibilisés, semblaient avoir le même profil de sensibilisation au chat que les patients allergique à la sérumalbumine.

Dans la population étudiée, la sensibilisation biologique au lait de vache était très fréquente (présente chez 94 % des allergiques à l'alpha-gal, 100 % des allergiques à la sérumalbumine et 87 % des allergiques avec la double sensibilisation). La sensibilisation biologique au lait de brebis était un peu moins fréquente (présente chez 89 % des allergiques à l'alpha-gal, 67 % des allergiques à la sérumalbumine et 83 % des allergiques avec la double sensibilisation) et celle au lait de chèvre encore moins (présente chez 42 % des allergiques à l'alpha-gal, 67 % des allergiques à la sérumalbumine et 57 % des allergiques avec la double sensibilisation).

Parmi les patients allergiques à l'alpha-gal, 4,5 % avaient une allergie et 32 % une sensibilisation cutanée à la gélatine, contre 25 % d'allergie et 12,5 % de sensibilisation (bilan allergologique pas toujours effectué) chez les patients ayant le double profil. Nos résultats suggéraient, sur ce point, que le double profil d'allergie est corrélé avec un risque accru d'allergie à la gélatine. Ils confirmaient aussi que les IgE anti-gélofusine étaient très peu sensibles car elles ne se sont positivées pour aucun patient. Aucun patient allergique à la sérumalbumine n'avait présenté d'histoire clinique identifiée ou de sensibilisation à la gélatine, ce qui corrobore l'absence d'association de l'allergie à la gélatine avec le syndrome porc-chat.

#### **4.2.4 Idées de proposition d'amélioration**

L'amélioration de nos connaissances sur l'allergie aux viandes pourrait commencer par un interrogatoire complet. Cette thèse permet de proposer une fiche d'interrogatoire, à l'intention des allergologues, qui pourrait être d'aide dans la pratique allergologique et faire avancer la recherche (cf. annexe 4).

## 5 CONCLUSION

---

L'allergie aux viandes de mammifères est une allergie alimentaire rare mais sa prévalence augmente. Nos connaissances ne cessent de s'enrichir à l'égard de sa complexité passionnante.

Elle apparaît le plus souvent tardivement dans la vie (âge moyen au moment du diagnostic à 42 ans dans la population étudiée) mais peut toucher aussi la population pédiatrique (âge minimale de 3 ans dans la population étudiée). Les deux sexes sont touchés mais il existe une prédominance masculine au sein du syndrome alpha-gal.

Notre étude souligne la gravité potentielle de cette allergie (20 % de nos patients ont présentés un choc anaphylactique) et met en évidence la sévérité supérieure du syndrome alpha-gal au syndrome porc-chat. La sévérité est indépendante du sexe mais les adultes semblent présenter des réactions plus sévères que les enfants, élément qui mériterait d'être mieux analysé sur une plus grande cohorte.

Cette étude questionne le caractère rapide du syndrome porc-chat et tardif du syndrome alpha-gal et met en avant la possibilité de réaction dans des délais rapides comme tardifs pour les deux syndromes. Les manifestations retardées de type œsophagite à éosinophiles sont possibles non seulement pour le syndrome porc-chat mais aussi pour le syndrome alpha-gal.

Elle met, aussi, en évidence la possibilité d'une allergie aux viandes rouges avec un double profil de sensibilisation (à la séralbumine et à l'alpha-gal). Ce groupe se rapproche de l'allergie à la séralbumine au niveau du profil de sensibilisation au chat. En revanche, elle se rapproche de l'allergie à l'alpha-gal quant au profil de réactions allergiques, quant à son association aux morsures de tique et à la sensibilisation à la gélatine.

Devant le manque fréquent d'informations importantes dans les dossiers médicaux, cette étude fait une proposition d'amélioration de nos pratiques avec un questionnaire complet devant une suspicion d'allergie aux viandes de mammifères.

## 6 ANNEXES

Annexe 1 : Influence des morsures de tiques sur le taux d'IgE spécifiques selon la publication de Commines et al. de 2011 (48)

|                                |       |               |               |               |              |               |               |       |
|--------------------------------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-------|
| <b>1<sup>er</sup> patient</b>  | 04/02 | 10/06         | 05/07         | 08/07         | 01/08        | 02/10         | 08/10         | 09/10 |
| <b>Chien</b>                   | 0,46  | 0,38          | <b>10,2</b>   | 29,3          | <b>64,3</b>  | 11,5          | <b>29,9</b>   | 41,1  |
| <b>Bœuf</b>                    | 0,56  | 0,40          | <b>10,3</b>   | 28            | <b>65</b>    | 13,3          | <b>34,7</b>   | 45,2  |
| <b>Alpha Gal</b>               | 0,51  | 0,49          | ↑ <b>20,2</b> | 48,3          | ↑ <b>170</b> | 14,4          | ↑ <b>40,1</b> | 69,2  |
| <b>IgE tot</b>                 | 49    | 127           | <b>208</b>    | 460           | 425          | 209           | <b>439</b>    | 652   |
| <b>2<sup>ème</sup> patient</b> | 07/07 | 06/09         | 07/09         | 07/09         | 08/09        | 01/10         | 02/10         | 11/10 |
| <b>Chien</b>                   | 0,35  | <b>1,21</b>   | 2,37          | <b>2,46</b>   | 2,35         | 1,28          | 0,65          | 0,6   |
| <b>Bœuf</b>                    | 0,35  | <b>1,47</b>   | 2,53          | <b>3,04</b>   | 2,59         | 1,37          | 0,35          | 0,35  |
| <b>Alpha Gal</b>               | 0,35  | ↑ <b>3,88</b> | 8,94          | ↑ <b>8,71</b> | 4,87         | 4,67          | 5,03          | 6,86  |
| <b>IgE tot</b>                 | 192   | <b>551</b>    | 989           | <b>1036</b>   | 954          | 566           | 31,4          | 36,1  |
| <b>3<sup>ème</sup> patient</b> | 06/96 | 06/99         | 08/08         | 08/09         | 03/10        | 09/10         | 10/10         | 11/10 |
| <b>Chien</b>                   | 0,35  | 0,35          | <b>3,36</b>   | 0,78          | 0,35         | <b>0,67</b>   | 0,35          | 0,35  |
| <b>Bœuf</b>                    | 0,35  | 0,35          | <b>4,15</b>   | 1,00          | 0,35         | <b>0,85</b>   | 0,35          | 0,35  |
| <b>Alpha Gal</b>               | 0,35  | 0,35          | ↑ <b>7,29</b> | 1,24          | 0,35         | ↑ <b>1,18</b> | 0,35          | 0,35  |
| <b>IgE tot</b>                 | 7,01  | 10,1          | <b>17,1</b>   | 6,95          | 3,25         | <b>9,05</b>   | 0,35          | 0,35  |

↑ = morsure de tique

## Annexe 2 : Critères d'analyse en détail

|  |  |
|--|--|
| Critères démographiques                              | Sexe<br>âge au moment du diagnostic  |
| type d'aliment ayant provoqué la réaction allergique | viande de porc<br>viande de bœuf<br>les deux<br>autre viande de mammifère<br>laitage<br>gélatine<br>pas de précision sur l'aliment |
| Cofacteur  | effort<br>stress<br>fatigue<br>AINS<br>médicament sans précision<br>alcool   |
| sévérité clinique                                    | Score de gravité d'allergie alimentaire de Clark<br>(cf. Annexe 3)   |
| délai de la réaction allergique                      | réactions:<br>< 2h<br>2-4h<br>> 4h<br>> 24h-48h (réactions retardées)<br>délai non précisé   |
| sensibilisation au chat                              | IgE chat<br>IgE fel d 1<br>IgE fel d 2   |
| sensibilisation à différents laits de mammifères     | IgE lait vache<br>IgE lait chèvre<br>IgE lait brebis   |
| sensibilisation à différentes viandes de mammifères  | IgE porc<br>IgE bœuf   |

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| sensibilisation à la gélatine      | IgE, PT, IDR pour la gélofusine  |
| Morsure de tique, piqûre d'abeille | Une morsure<br>Plusieurs morsures<br>Piqûre d'abeille<br>Les deux<br>Pas précisé |

### Annexe 3 : Score de gravité d'allergie alimentaire de Clark (70)

|          |   |
|----------|---|
| SCRPD 0  | Aucune manifestation clinique   |
| SCRPD 1a | Signes subjectifs (prurit cutané, nausée, douleurs abdominales modérées, dysphagie, prurit/picotement de la muqueuse buccale ou syndrome oral) autres qu'une douleur abdominale aigue intense |
| SCRPD 1b | Douleurs abdominales aiguës intenses (> 5 par EVA)  |
| SCRPD 2  | Signes cutanés localisés : érythème ou urticaire (moins de 10 papules)  |
| SCRPD 3  | Signes cutanés généralisés : érythème/urticaire/angio-œdème   |
| SCRPD 4  | Score 1 ou 2 ou 3 et signes digestifs objectifs (vomissement – diarrhées) et/ou rhino-conjonctivite   |
| SCRPD 5  | Score 1 ou 2 ou 3 ou 4 et Œdème laryngé modéré (changement de voix /râclément de la gorge) et/ou asthme modéré  |
| SCRPD 6  | Score 1 ou 2 ou 3 ou 4 ou 5, dyspnée marquée et/ou signes d'hypotension (collapsus/perte de conscience)   |

#### Annexe 4 : Proposition de fiche d'interrogatoire

NOM : DDN : Date de consultation :  
Prénom : Sexe : Date de l'épisode allergique :

**Symptômes :** urticaire/angioœdème bronchospasme syndrome oral  
œdème de Quincke rhinite œsophagite à éosinophiles  
choc anaphylactique troubles digestifs dermatite atopique

**Délai de réaction :** 5' 10' 20' 30'  
1h 2h 3h 4h 5h 6h 7h 8h +  
Réaction retardée (> 24-48h)

**Réaction aux viandes :** bœuf porc les deux abat  
agneau chevreuil cheval  
ne consomme pas : hyperconsomme :

**Type de cuisson :** cru cuit fumé séché

**Réaction aux laitages :** beurre lait fromage aucun  
lait de vache lait de brebis lait de chèvre aucun  
ne consomme pas : hyperconsomme :

**Réaction à la gélatine :** alimentaire médicamenteuse non

**Allergie au chat :** oui non

**Reproductibilité des symptômes :** oui non

**Cofacteur :** effort alcool AINS autre cofacteur  
stress fatigue autres médicaments (à préciser)  
pas de cofacteur

**Morsure de tique antérieure à l'expression de l'allergie :** non oui : 1 > 1

**Piqûre de guêpe antérieure à l'expression de l'allergie :** non oui : 1 > 1

## 7 BIBLIOGRAPHIE

---

1. Kanny G, Moneret-Vautrin D-A, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France☆. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2001;108(1):133-40.
2. CICBAA - banque de données [Internet]. [cité 11 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.cicbaa.com/pages\\_fr/donnees/repartition\\_age\\_sexe/index.html](http://www.cicbaa.com/pages_fr/donnees/repartition_age_sexe/index.html)
3. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2011;127(3):594-602.
4. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2007;119(4):1016-8.
5. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Immunol Allergy.* févr 2005;35(2):167-72.
6. Définition et propriétés d'un antigène | e-Allergo - Votre site de formation en allergologie [Internet]. [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: <http://e-allergo.com/immunologie-et-g%C3%A9n%C3%A9tique/quelques-d%C3%A9finitions-de-base-en-immuno-allergologie/261/d%C3%A9finition-et>
7. Définition et propriétés d'un épitope | e-Allergo - Votre site de formation en allergologie [Internet]. [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: <http://e-allergo.com/immunologie-et-g%C3%A9n%C3%A9tique/quelques-d%C3%A9finitions-de-base-en-immuno-allergologie/262/d%C3%A9finition-et>
8. Allergies croisées des aliments | e-Allergo - Votre site de formation en allergologie [Internet]. [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: <http://e-allergo.com/allergologie-g%C3%A9n%C3%A9rale/allergies-alimentaires/440/allergies-crois%C3%A9es-des-aliments>
9. Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* févr 2009;20(1):5-11.
10. Tsuji NM, Kosaka A. Oral tolerance: intestinal homeostasis and antigen-specific regulatory T cells. *Trends Immunol.* nov 2008;29(11):532-40.
11. Mécanismes physiopathologiques de l'allergie alimentaire | e-Allergo - Votre site de formation en allergologie [Internet]. [cité 23 juill 2016]. Disponible sur: <http://e-allergo.com/allergologie-g%C3%A9n%C3%A9rale/allergies-alimentaires/436/m%C3%A9canismes-physiopathologiques-de-l'allergie>
12. Sampson HA. Update on food allergy☆. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2004;113(5):805-19.
13. Épidémiologie de l'allergie alimentaire | e-Allergo [Internet]. [cité 11 juill 2016]. Disponible sur: <http://e-allergo.com/allergologie-g%C3%A9n%C3%A9rale/allergies-alimentaires/435/epid%C3%A9miologie-de-l'allergie-alimentaire>

14. Allergome.org [Internet]. [cité 13 juill 2016]. Disponible sur: [http://2005.allergome.org/script/search\\_step2.php?action=search&type\\_archive=&no\\_unknown=&only\\_iuis=&no\\_isoform=&first\\_archivie=13&first\\_field=Beef](http://2005.allergome.org/script/search_step2.php?action=search&type_archive=&no_unknown=&only_iuis=&no_isoform=&first_archivie=13&first_field=Beef)
15. Drouet M, Sabbah A. The pork/cat syndrome or crossed reactivity between cat epithelia and pork meat. *Monogr Allergy*. 1996;32:164-73.
16. Drouet M, Boutet S, Lauret MG, Chène J, Bonneau JC, Le Sellin J, et al. [The pork-cat syndrome or crossed allergy between pork meat and cat epithelia (1)]. *Allerg Immunol (Leipz)*. mai 1994;26(5):166-8, 171-2.
17. Commins SP, Platts-Mills TAE. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2009;124(4):652-7.
18. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. mars 1997;99(3):293-300.
19. Ayuso R, Lehrer SB, Lopez M, Reese G, Ibañez MD, Esteban MM, et al. Identification of bovine IgG as a major cross-reactive vertebrate meat allergen. *Allergy*. avr 2000;55(4):348-54.
20. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. juin 2009;9(3):265-9.
21. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Qualizza R, Bruni P, Restelli AR, et al. Meat allergy: I-- Specific IgE to BSA and OSA in atopic, beef sensitive children. *J Am Coll Nutr*. juin 1995;14(3):239-44.
22. Kanny G, de Hauteclocque C, Moneret-Vautrin DA. Food anaphylaxis to bovine serum albumin. *J Allergy Clin Immunol*. janv 1998;101(1 Pt 1):137-9.
23. González-de-Olano D, Bartolomé B, Maroto AS, Vivanco F, Pastor-Vargas C. Asthma after chicken consumption due to cross-reactivity between fish and chicken parvalbumin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(3):227-8.
24. Drouet M, Lauret MG, Sabbah A. [The pork-cat syndrome: effect of sensitization to cats on sensitization to pork meat. Apropos of a case]. *Allerg Immunol (Leipz)*. oct 1994;26(8):305-6.
25. Drouet M, Lauret MG, Sabbah A. [The pork-cat syndrome: effect of sensitivity to cats on that to pork meat. Based on an observation]. *Allerg Immunol (Leipz)*. sept 1994;26(7):261-2.
26. Liccardi G, Dente B, Restani P, Senna G, Falagiani P, Ballabio C, et al. Respiratory allergy induced by exclusive polysensitization to serum albumins of furry animals. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. juin 2010;42(3):127-30.
27. Sabbah A, Lauret MG, Chène J, Boutet S, Drouet M. [The pork-cat syndrome or crossed allergy between pork meat and cat epithelia (2)]. *Allerg Immunol (Leipz)*. mai 1994;26(5):173-4, 177-80.

28. Posthumus J, James HR, Lane CJ, Matos LA, Platts-Mills TAE, Commins SP. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2013;131(3):923-5.
29. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin.: Study at the protein and DNA levels. *Allergy*. févr 1997;52(2):179-87.
30. Drouet M, Sabbah A, Le Sellin J, Bonneau JC, Gay G, Dubois-Gosnet C. [Fatal anaphylaxis after eating wild boar meat in a patient with pork-cat syndrome]. *Allerg Immunol (Leipz)*. avr 2001;33(4):163-5.
31. Voltolini S, Spigno F, Cioè Et Al A. Bovine Serum Albumin: a double allergy risk. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. août 2013;45(4):144-7.
32. Alvarez-Perea A, Caralli ME, Zubeldia JM, Baeza ML. Pork-cat syndrome as a cause of occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):209-11.
33. Couturier P, Basset-Sthème S, Sainte-Laudy J. [Pork-cat syndrome in a 16-month-old child]. *Allerg Immunol (Leipz)*. févr 1999;31(2):60.
34. Savi E, Rossi A, Incorvaia C. Cat-pork syndrome: a case report with a three years follow-up. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. déc 2006;38(10):366-8.
35. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Q-T, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *N Engl J Med*. 13 mars 2008;358(11):1109-17.
36. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2009;123(2):426-33.
37. Hamsten C, Tran TAT, Starkhammar M, Brauner A, Commins SP, Platts-Mills TAE, et al. Red meat allergy in Sweden: Association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2013;132(6):1431-1434.e6.
38. Jacquenet S, Moneret-Vautrin D-A, Bihain BE. 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*. sept 2009;124(3):603-5.
39. Nuñez R, Carballada F, Gonzalez-Quintela A, Gomez-Rial J, Boquete M, Vidal C. Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis due to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose in 5 European patients. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2011;128(5):1122-1124.e1.
40. Jappe U. [Update on meat allergy.  $\alpha$ -Gal: a new epitope, a new entity?]. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb*. avr 2012;63(4):299-306.
41. Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, Morita E. Laminin  $\gamma$ -1 and collagen  $\alpha$ -1 (VI) chain are galactose- $\alpha$ -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy*. févr 2014;69(2):199-207.

42. Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol.* déc 2002;129(4):286-95.
43. Galili U, Rachmilewitz EA, Peleg A, Flechner I. A unique natural human IgG antibody with anti-alpha-galactosyl specificity. *J Exp Med.* 1 nov 1984;160(5):1519-31.
44. Galili U, Mandrell RE, Hamadeh RM, Shohet SB, Griffiss JM. Interaction between human natural anti-alpha-galactosyl immunoglobulin G and bacteria of the human flora. *Infect Immun.* juill 1988;56(7):1730-7.
45. Galili U, Clark MR, Shohet SB, Buehler J, Macher BA. Evolutionary relationship between the natural anti-Gal antibody and the Gal alpha 1----3Gal epitope in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mars 1987;84(5):1369-73.
46. 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.* févr 2013;13(1):72-7.
47. Commins SP, Platts-Mills TAE. Allergenicity of Carbohydrates and Their Role in Anaphylactic Events. *Curr Allergy Asthma Rep.* janv 2010;10(1):29-33.
48. Commins SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2011;127(5):1286-1293.e6.
49. Hamsten C, Starkhammar M, Tran T a. T, Johansson M, Bengtsson U, Ahlén G, et al. Identification of galactose- $\alpha$ -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy.* avr 2013;68(4):549-52.
50. Jacquenet S. Alpha-gal, de l'invertébré au vertébré. *Rev Fr Allergol.* avr 2016;56(3):257-9.
51. Chatain C, Pralong P, Jacquier JP, Leccia MT. Allergie retardée aux viandes de mammifères chez deux patients allergiques sévères aux venins de guêpe. *Rev Fr Allergol.* avr 2015;55(3):216.
52. Wolver SE, Sun DR, Commins SP, Schwartz LB. 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.* févr 2013;28(2):322-5.
53. Thomas H, Beaudouin E, Nguyen VM, Picaud J, Renaudin JM, Jacquenet S, et al. Anaphylaxie alimentaire à alpha-Gal : analyse des données du Réseau d'allergo-vigilance (RAV). *Rev Fr Allergol.* avr 2016;56(3):273.
54. Grönlund H, Adédoyin J, Commins SP, Platts-Mills TAE, van Hage M. The carbohydrate galactose- $\alpha$ -1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2009;123(5):1189-91.

55. 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.* févr 2013;13(1):72-7.
56. Commins SP, Kelly LA, Rönmark E, James HR, Pochan SL, Peters EJ, et al. Galactose- $\alpha$ -1,3-Galactose-Specific IgE Is Associated with Anaphylaxis but Not Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 2012;185(7):723-30.
57. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TAE, Commins S. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2012;129(5):1334-1342.e1.
58. Uyttebroek A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Anaphylaxis to succinylated gelatin in a patient with a meat allergy: galactose- $\alpha$ (1, 3)-galactose ( $\alpha$ -gal) as antigenic determinant. *J Clin Anesth.* nov 2014;26(7):574-6.
59. Ebo DG, Faber M, Sabato V, Leysen J, Gadisseur A, Bridts CH, et al. Sensitization to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal): experience in a Flemish case series. *Acta Clin Belg.* juin 2013;68(3):206-9.
60. Rispens T, Derksen NIL, Commins SP, Platts-Mills TA, Aalberse RC. IgE production to  $\alpha$ -gal is accompanied by elevated levels of specific IgG1 antibodies and low amounts of IgE to blood group B. *PLoS One.* 2013;8(2):e55566.
61. Hamsten C, Tran TAT, Starkhammar M, Brauner A, Commins SP, Platts-Mills TAE, et al. Red meat allergy in Sweden: Association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2013;132(6):1431-1434.e6.
62. Commins SP, James HR, Stevens W, Pochan SL, Land MH, King C, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2014;134(1):108-15.
63. Drouet M, Hoppe A, Sarre ME, Bonneau JC, Beauvillain C, Renier G. Allergie aux allergènes alpha-Gal en relation avec l'ingestion de fromage : à propos d'un cas. *Rev Fr Allergol.* avr 2016;56(3):272-3.
64. Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX, Fernando SL. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust.* 4 mai 2009;190(9):510-1.
65. Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TAE, Oliveira WM, Workman L, James HR, et al. Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics.* mai 2013;131(5):e1545-1552.
66. Michel S, Scherer K, Heijnen I a. FM, Bircher AJ. Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat. *Allergy.* mars 2014;69(3):403-5.
67. Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy.* mai 2012;67(5):699-704.

68. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Q-T, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med*. 13 mars 2008;358(11):1109-17.
69. Wolver SE, Sun DR, Commins SP, Schwartz LB. 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*. févr 2013;28(2):322-5.
70. Clark AT, Ewan PW. Food allergy in childhood. *Arch Dis Child*. janv 2003;88(1):79-81.

**Titre de Thèse :** Allergie aux viandes de mammifères ; comparaison en fonction du composant allergénique impliqué : alpha-gal ou sérumalbumine.

---

## **RESUMÉ**

**Introduction :** L'allergie alimentaire aux viandes de mammifères est rare mais sa prévalence augmente. Notre étude explore les allergies aux viandes dues aux deux composants allergéniques essentiellement étudiés : l'alpha-gal et la sérumalbumine porcine, qui définissent respectivement les syndromes : alpha-gal et porc-chat.

**Matériel et méthode :** Étude rétrospective, sur la période du 1er Octobre 2015 au 30 Février 2016, mono-centrique. Les patients étaient classés selon leur sensibilisation à la sérumalbumine et/ou à l'alpha-gal d'une part, et la pertinence clinique d'autre part, en six groupes et étaient ensuite comparés selon différents paramètres cliniques et biologiques.

**Résultats :** 43 patients de tout âge ont été inclus. 79 % étaient allergiques et 21 % sensibilisés sans pertinence clinique. Les hommes étaient significativement plus représentés que les femmes dans le syndrome alpha-gal. 23,5 % de la population allergique était des enfants. 20 % des allergiques ont présenté un choc anaphylactique (aucun enfant). La sévérité clinique du syndrome alpha-gal était supérieure à celle du syndrome porc-chat et indépendante du sexe. Il n'y avait pas de différence significative entre les allergiques à la sérumalbumine et ceux à l'alpha-gal dans les délais de réaction allergique, ni dans le type d'aliment en cause.

**Conclusion :** L'allergie aux viandes de mammifères est une allergie récemment identifiée. Il s'agit d'une allergie potentiellement sévère, dont les mécanismes immunopathologiques sont complexes et seulement partiellement expliqués. Aux syndromes alpha-gal et porc-chat, s'ajoute un profil allergique avec bi-sensibilisation qui mériterait d'être mieux exploré.

---

## **MOTS-CLES**

Allergie aux viandes de mammifères, syndrome porc-chat, alpha-gal, sérumalbumine, tique, gélatine