

Allergie à la viande rouge

Drs OPHÉLIE MARCHAL^a et DANIELE ALLALI^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 684-7

L'objectif de cet article est d'informer le praticien sur l'allergie à la viande de mammifère. L'allergène principal de la viande «rouge» est l'alpha-gal (galactose-alpha-1,3-galactose) présent dans les viandes et tissus des mammifères non primates. Il peut entraîner des anaphylaxies immédiates IgE-médiées, dont les symptômes sont typiquement à distance de la prise alimentaire, le plus souvent 3 à 6 heures après l'ingestion. Les réactions comprennent souvent, voire uniquement, des manifestations gastro-intestinales, mais peuvent aller jusqu'à des anaphylaxies de stade IV. Une bonne anamnèse, des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques sanguins permettent de poser le diagnostic. L'attitude consiste à éviter strictement toute consommation de viande de mammifères (y compris les gélatines) ainsi que l'exposition à des produits qui peuvent contenir de l'alpha-gal, notamment le cétuximab.

Red meat allergy

The goal of this article is to provide an informative review on allergy to mammalian meat. The main allergen contained in «red meat» is the alpha-gal (galactose-alpha-1,3-galactose) that is found in all non-primate mammalian tissues. IgE-mediated allergy to alpha-gal appears typically delayed from the consumption of meat, often three to six hours after ingestion of meat. Common allergic reactions include isolated gastrointestinal symptoms but can potentially be life-threatening with severe anaphylaxis. Diagnosis relies on a thorough clinical history, skin-prick testing and the search for specific IgE. The management of meat allergy consists in the avoidance of all mammalian meat (including gelatins) and other pharmaceutical products that can contain alpha-gal, especially cetuximab.

INTRODUCTION

L'allergie à la viande rouge est rare, constituant environ 3% des anaphylaxies alimentaires,¹ et repose principalement sur un anticorps IgE dirigé contre un oligosaccharide mammalien, le galactose-alpha-1,3-galactose, aussi appelé «alpha-gal», et qui est présent dans les tissus et la viande des mammifères non primates.

Sa présentation clinique est particulière, notamment le délai de 2 à 6 heures entre l'ingestion de viande et les symptômes ainsi que la possible tolérance lors d'une nouvelle consommation, ce qui entraîne souvent une méconnaissance de cette allergie alimentaire et retarde ainsi son diagnostic. En plus de l'implication alimentaire, l'allergie à l'alpha-gal doit rendre le praticien attentif aux risques d'allergies médicamenteuses liées à la sensibilisation à l'oligosaccharide.

Après l'exposition d'un cas clinique, nous traiterons dans cet article de la découverte récente de cette allergie, de son impli-

cation clinique, du diagnostic différentiel (en particulier le syndrome porc-chat) et de sa prise en charge.

Vignette clinique

Mme T., 87 ans, atopique, consulte pour une anaphylaxie de stade IV d'origine indéterminée. L'anamnèse allergologique révèle la consommation d'un steak de bœuf et de légumes à midi. Sept heures après le repas et 12 heures après la prise de ses traitements habituels (dont la reprise est tolérée par la suite), elle présente des symptômes évocateurs d'une anaphylaxie de stade IV avec une hypotension sévère répondant rapidement à l'adrénaline et au remplissage vasculaire. Douze jours plus tard, la patiente montre à nouveau une réaction anaphylactique de stade III quelques heures après la consommation d'un steak de porc. L'évolution est favorable après utilisation du contenu de la trousse d'urgence (deux comprimés d'antihistaminiques et deux de prednisone).

En l'absence d'élément concordant aux deux épisodes, hormis la consommation plusieurs heures avant les réactions de produits carnés, l'allergologue en charge réalise des prick-tests alimentaires, qui se révèlent tous négatifs (viandes, légumes, épices, arachides, fruits à coque), et une recherche d'IgE alpha-gal qui revient fortement positive et explique donc le délai entre la consommation alimentaire et la réaction allergique tardive. L'histoire ne dit pas si la patiente a été piquée par une tique dans le passé. L'appel du médecin en charge de la patiente à 18 heures pour l'annonce du diagnostic tombait à point: celle-ci cuisinait un steak de bœuf pour son repas du soir...

ALPHA-GAL: QU'EST-CE QUE C'EST?

L'alpha-gal ou le galactose-alpha-1,3-galactose est un oligosaccharide présent dans les tissus et la viande des mammifères non primates et absent chez les volailles, les poissons et les fruits de mer. Chez les primates, la pression de l'évolution a inactivé le gène *alpha-1,3-galactosyltransférase*. L'absence d'épitope alpha-gal induit la production d'anticorps IgM et IgG dirigés contre l'alpha-gal, ce qui est probablement un atout dans la destruction de certains pathogènes.² Ces IgM et IgG dirigés contre l'alpha-gal sont présents chez tous les humains immunocompétents.³

DÉCOUVERTE DE L'ALLERGIE À L'ALPHA-GAL Lien avec le cétuximab

L'allergie à l'alpha-gal est mise en évidence en 2004 lorsque des chercheurs étudient le cétuximab, un anticorps mono-

^a Service d'allergologie et immunologie clinique, HUG, 1211 Genève 14
ophelie.marchal@hcuge.ch

clonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*) utilisé pour le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer de la tête et du cou. Tôt dans la recherche, les patients présentent des réactions d'hypersensibilité parfois sévères et dans certains cas fatales, d'apparition rapide durant ou après la première perfusion de cétuximab. Par la suite, il a été découvert que les patients réagissant au cétuximab étaient déjà porteurs, avant l'exposition au traitement, d'IgE spécifiques dirigées contre ce médicament.⁴ La glycosylation dépose de l'alpha-gal sur le cétuximab et les IgE présents dans le sérum des patients allergiques à la viande rouge se lient à ce dernier. C'est ainsi que l'allergie à l'alpha-gal, oligosaccharide commun à la viande et au cétuximab, a été découverte.

Répartition de l'allergie à l'alpha-gal dans le monde et lien avec les tiques

En Australie, en 2009, se pose la question d'un lien entre l'allergie à la viande de mammifères et les piqûres de tiques⁵ alors que le rôle de l'alpha-gal n'est pas encore clair. On note alors que les réactions au cétuximab ainsi que ces anaphylaxies à la viande sont observées dans une même région des États-Unis, dans les États du Sud-Est, et superposables à la région de forte incidence de fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (*Rocky Mountain Spotted Fever*).

Une équipe américaine met alors en évidence un lien entre les piqûres de tiques et le développement d'IgE spécifique alpha-gal, notamment par l'observation d'une corrélation significative entre le taux d'IgE alpha-gal et d'IgE de la tique, *Amblyomma americanum* (*Lone Star*).⁶ L'allergie à la viande rouge est actuellement présente dans d'autres pays et en relation avec d'autres espèces de tiques (*Ixodes ricinus* pour l'Europe et *Ixodes holocyclus* en Australie).^{5,7}

Les données épidémiologiques aux États-Unis suggèrent une augmentation des cas d'allergie à l'alpha-gal. Une explication possible réside dans l'accroissement de la population de cerfs, qui sont porteurs de ces tiques, et par conséquent de l'augmentation de l'exposition aux piqûres de tiques chez l'humain.

Les théories sur l'induction de la réponse IgE après la piqûre de tiques supposent un lien avec les constituants de la salive de la tique, avec les glycoprotéines ou glycolipides du sang des mammifères dont s'est nourrie la tique, ou encore avec un autre organisme présent chez la tique (bactérien ou viral).

CARACTÉRISTIQUES

L'allergie aux viandes rouges en général et à l'alpha-gal en particulier est rare, et le réseau d'allergo-vigilance français estime que l'allergie à l'alpha-gal représente environ 3% des allergies alimentaires.¹

Bien qu'elle repose sur un mécanisme IgE-médié, la réponse contre l'alpha-gal est différente des réactions IgE classiques contre les protéines. La clinique associe habituellement une urticaire et des symptômes digestifs, parfois plus sévères avec une anaphylaxie et débute le plus souvent 3 heures après la

consommation de viande rouge, ce délai pouvant se prolonger jusqu'à 7 heures, ce qui est pathognomonique de l'allergie à l'alpha-gal.⁸ Classiquement, une anaphylaxie alimentaire apparaît 5 à 30 minutes après l'ingestion de l'allergène et est typiquement liée aux protéines.⁹ La raison de ce long délai entre la consommation et la réaction en comparaison de la plupart des allergies alimentaires immédiates n'est pas connue à ce jour. Cela pourrait s'expliquer par l'apparition tardive de l'alpha-gal dans la circulation, en lien avec l'absorption des lipides.⁶

Une étude observationnelle chez 261 patients pédiatriques rapporte une urticaire chez 93%, une anaphylaxie chez 60% et une symptomatologie gastro-intestinale chez 64%. Les taux d'IgE et IgG spécifiques alpha-gal sont similaires chez les patients avec des réactions sévères ou non ainsi que immédiates ou retardées. Il est également intéressant de noter que l'atopie ne prédispose pas à cette allergie. En effet, les taux d'IgE et la sévérité des réactions sont indépendants de l'atopie ainsi que de l'âge. Cette allergie peut par ailleurs se déclarer à n'importe quel âge de la vie, avec une prédominance chez les adultes par rapport à la population pédiatrique, probablement en lien avec le rôle de la morsure de tiques.¹⁰ Les patients rapportent d'ailleurs une consommation de viande rouge tolérée pendant des années avant la première réaction.

Cette allergie concerne toutes les viandes de mammifères, bœuf, porc, agneau/mouton, chèvre, cheval et lapin, mais n'englobe pas les volailles, les poissons et les fruits de mer. Fait intéressant, des réactions plus sévères et plus rapides (délai de 2 heures) ont été rapportées après la consommation de rognons de porc.¹¹

Outre le fait que la réaction allergique survienne jusqu'à 7 heures après la prise alimentaire, les patients allergiques à l'alpha-gal ne présentent pas toujours de symptôme lors de la consommation de viande. La raison est inconnue, une hypothèse serait le rôle joué par des cofacteurs comme l'alcool, la prise d'AINS ou l'exercice physique dans le développement d'une réaction, au même titre que pour les anaphylaxies liées à l'effort (perte de la tolérance vis-à-vis de l'allergène lors de l'effort). Ceci semble corroboré par la description d'une probabilité augmentée de réaction à la viande lors de consommation concomitante d'alcool pour plusieurs cas en Europe et aux États-Unis.

INVESTIGATIONS ALLERGOLOGIQUES

En cas de suspicion d'une allergie à la viande rouge, les investigations reposent sur les prick-tests aux viandes animales, et des prick-to-prick avec la viande fraîche peuvent aussi être effectués chez l'allergologue. Au laboratoire, l'IgE pour l'alpha-gal doit être recherchée ainsi que les IgE spécifiques pour les viandes de mammifères (porc, bœuf, agneau). Il est à noter que les prick-tests aux viandes peuvent être faiblement positifs ou faussement négatifs; pour cette raison des tests intradermiques ont été utilisés.¹² Enfin, en cas de doute sur une allergie à la viande, un test de provocation alimentaire sous surveillance médicale peut être discuté. Ceci reste en effet le gold standard pour confirmer une allergie.¹³

PRISE EN CHARGE DE LA PERSONNE ALLERGIQUE À LA VIANDE

La prise en charge repose sur une éviction stricte de la consommation de toutes les viandes de mammifères (bœuf, porc, agneau/mouton, chèvre, cheval, lapin, abats) ainsi que des gélatines d'origine animale, notamment dans les bonbons.¹⁴

Il faut également équiper les patients d'une trousse d'urgence (antihistaminiques, corticoïdes et auto-injecteur d'adrénaline selon la sévérité de la réaction) afin qu'ils puissent traiter une réaction en cas de consommation accidentelle de viande.

La particularité de l'allergie à l'alpha-gal réside dans son existence ailleurs que dans l'alimentation, notamment l'anticorps monoclonal cétuximab, comme mentionné précédemment. Des réactions ont aussi été observées en lien avec des vaccins contenant de la gélatine, notamment contre le zona (forte teneur en gélatine), certains colloïdes (qui contiennent de la gélatine), ou avec des médicaments comme l'héparine (d'origine porcine ou bovine) et des anti-venins (d'origine équine).

Pour ce qui est des valves cardiaques bioprothétiques, des cas d'allergie immédiate et de destruction valvulaire prématurée ont été rapportés chez les patients avec des IgE contre l'alpha-gal.¹⁵⁻¹⁷ Ces réactions restent rares, voire anecdotiques, mais peuvent avoir leur pertinence dans la pratique médicale. Le **tableau 1** reprend ces possibles sources d'alpha-gal.

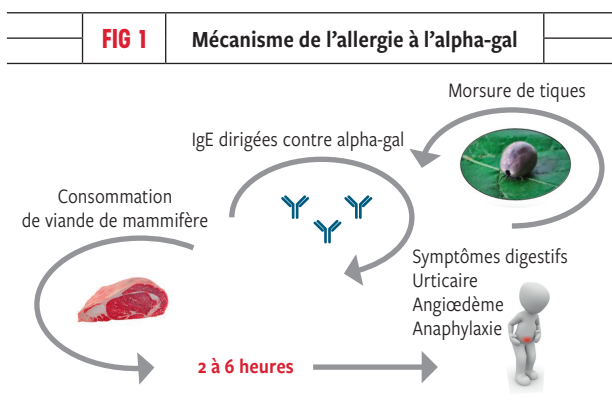
SYNDROME PORC-CHAT

Plus rare encore que l'allergie à l'alpha-gal, le syndrome porc-chat correspond à une réaction IgE-médiée après l'ingestion de viande de porc chez les patients sensibilisés à l'albumine du chat (Fel d2). Ceci est probablement dû à une réaction croisée entre les albumines du chat et du porc. La réaction est généralement rapide, contrairement au délai typique observé avec l'alpha-gal. L'allergie du syndrome porc-chat est d'apparition plutôt tardive, le plus souvent chez l'adolescent ou l'adulte, car elle nécessite en premier lieu le développement de la sensibilisation au chat.

Le diagnostic repose sur les prick-tests et le dosage des IgE sanguines pour le porc, le chat et l'albumine du chat (Fel d2). De plus, la sensibilisation au bœuf et à l'alpha-gal doit être aussi recherchée dans le bilan. Chez ces patients, il est recommandé d'éviter la consommation de porc, qui pourrait être à nouveau tolérée si la sensibilisation à l'albumine de chat venait à disparaître.¹⁸

	TABLEAU 1	Sources d'alpha-gal	
--	------------------	----------------------------	--

- Viandes de mammifères (porc, agneau/mouton, bœuf, cheval, lapin, abats)
- Gélatine
- Cétuximab
- Valves bioprothétiques
- Plus rarement, antivenins, héparines, certains vaccins (contre le zona), produits laitiers



CONCLUSION

L'allergie à l'alpha-gal découle principalement, voire uniquement, de piqûres de tiques; elle peut se développer à tout âge, y compris dans la population pédiatrique, et n'est pas en lien avec l'atopie. La présentation de cette allergie est atypique aussi bien par son délai d'apparition (jusqu'à 6 ou 7 heures après la prise alimentaire) que par sa non-reproductivité (réaction dépendante de cofacteurs), entraînant ainsi un retard diagnostique. La **figure 1** résume le mécanisme d'allergie à l'alpha-gal.

L'allergie à la viande nécessite un bilan allergologique et est confirmée par les tests cutanés et sanguins, voire par des tests de provocation alimentaire. Au vu de la présence de l'alpha-gal chez tous les mammifères non primates, la consommation de toutes les viandes de mammifères doit être évitée et il n'existe pas actuellement de méthode pour induire une tolérance de ces aliments. Bien que les viandes de volailles et le poisson soient une alternative pour ces patients, cette allergie a bien sûr un impact substantiel sur les habitudes de vie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'allergie à la viande est principalement liée à la sensibilisation à un oligosaccharide appelé «alpha-gal», présent dans la chair des mammifères non primates
- Les piqûres de tiques sont la cause principale, voire exclusive, des anticorps IgE dirigés contre l'alpha-gal
- Les symptômes apparaissent typiquement 3 à 7 heures après la consommation de viande et peuvent se manifester par une urticaire, un angioedème, des signes digestifs ou une anaphylaxie
- Le diagnostic repose sur des prick-tests ainsi que sur la recherche d'IgE contre les viandes et l'alpha-gal
- La prise en charge consiste en l'éviction des viandes de mammifères (et d'autres produits contenant de l'alpha-gal) et la prescription d'une trousse d'urgence pour traitement en cas de nouvelle réaction
- Une allergie à la viande de porc peut entrer dans le cadre du syndrome porc-chat

- 1 Thomas H, Beaudoin E, Nguyen VM, et al. Anaphylaxie alimentaire à alpha-gal : analyse des données du réseau d'allergo-vigilance. *Rev Fr Allergol* 2016;56:273.
- 2 Hilger C, Fischer J, Wolbing F, et al. Role and mechanism of Galactose-Alpha-1,3-Galactose in the elicitation of delayed anaphylactic reactions to red meat. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19:3.
- 3 Landsteiner K. The specificity of serological reactions. Baltimore (MD): Charles C. Thomas; 1936.
- 4 Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.
- 5 * Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, et al. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust* 2009;190:510-1.
- 6 ** Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *Allergy Clin Immunol* 2015;135:589-96.
- 7 Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, et al. Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013;68:549-52.
- 8 Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
- 9 Carter NC, Ruiz-Esteve KN, Workman L, et al. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy* 2018;73:1131-4.
- 10 * Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, et al. Investigation into the α -Gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2348-58.
- 11 Morisset M, Richard C, Astier C, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy* 2012;67:699-704.
- 12 Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, et al. Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 2017;72:1540-7.
- 13 Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260e-74.
- 14 Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, et al. The relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334-42.
- 15 ** Commins SP. Invited commentary: alpha-gal allergy: tip of the iceberg to a pivotal immune response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:61.
- 16 Fischer J, Eberlein B, Hilger C, et al. Alpha-gal is a possible target of IgE-mediated reactivity to antivenom. *Allergy* 2017;72:764-71.
- 17 Stone Jr CA, Hemle JA, Commins SP, et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1710e-3.
- 18 ** Posthumus J, James HR, Lane CJ, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:923e-5.

* à lire

** à lire absolument