

La découverte d'un nouvel allergène: le galactose-alpha-1,3-galactose

Andreas J. Bircher, Kathrin Scherer Hofmeier, Sandra Michel
Polyclinique allergologique, clinique dermatologique, Hôpital universitaire de Bâle

La découverte du glucide galactose-alpha-1,3 galactose (appelé alpha-gal) comme nouvel allergène (alimentaire) est une pièce didactique passionnante, révélant comment des observations cliniques détaillées, des données épidémiologiques et l'immunologie appliquée ont mené à la découverte d'un nouvel allergène important. L'alpha-gal est un oligosaccharide (2 molécules de galactose) qui s'exprime dans les cellules de la plupart des mammifères. Toutefois, l'enzyme bêta-galactosyl-alpha-1,3-galactosyl-transférase, responsable de la production d'alpha-gal, est inactive chez les êtres humains et les catarhiniens, rendant la synthétisation de l'oligosaccharide impossible.

Tiques, viande et oncologues

L'intrigue de cette œuvre policière, ayant pour problème conducteur de graves réactions anaphylactiques, compte de nombreux acteurs: des patients présentant des anaphylaxies inattendues et inexplicables, un anticorps monoclonal chimérique, des oncologues fournissant de soigneuses observations, de la viande de mammifères, des allergologues pratiquant des analyses détaillées et enfin des tiques et des parasites [1].

En 2005, un groupe d'oncologues de Caroline du Nord a rédigé un rapport concernant des réactions anaphylactiques répétées chez des patients traités pour divers cancers (fig. 1 [6]). Ces réactions étaient survenues dès la première administration de l'anticorps monoclonal cetuximab (Erbix[®]), qui bloque le récepteur du facteur de croissance épidermique [2]. Chez les patients concernés, mais également chez des personnes de contrôle issues des mêmes régions, une augmentation des anticorps IgE anti-cetuximab a été mesurée. Ces anticorps IgE étaient déjà présents avant l'administration de cetuximab, ce qui impliquait une sensibilisation par une autre source.

L'alpha-gal a été identifié comme le véritable antigène. Cet hydrate de carbone se trouvait à l'extrémité du Fab du cetuximab. La prévalence de la sensibilisation à l'alpha-gal allait jusqu'à 20%, en particulier dans les Etats de Tennessee, Caroline du Nord, Arkansas, Missouri et Virginie, tandis qu'en Californie et dans le Massachusetts, le taux était inférieur à 1% [3]. Cela impliquait un facteur exogène, qui a été mis en rapport avec des piqûres par la tique *Amblyomma americanum*. La production d'IgE anti-alpha-gal a surtout pu être mise en évidence chez des patients ayant développé une forte réaction inflammatoire suite à des piqûres de tiques [4].

Quelles sont les conséquences de la présence d'alpha-gal sur l'anticorps monoclonal chimérique murin humanisé

cetuximab? Etant donné que des anticorps chimériques tels que le cetuximab et autres sont produits dans des lignées cellulaires de mammifères (notamment souris, hamster), il est devenu concevable qu'une glycosylation post-traductionnelle par l'alpha-gal au niveau de l'extrémité du Fab de la chaîne lourde des anticorps monoclonaux puisse survenir. Cela conduit à la liaison des anticorps IgG anti-cetuximab aux anticorps spécifiques IgE anti-alpha-gal se trouvant sur les mastocytes et les basophiles, entraînant ainsi une activation cellulaire et une libération de médiateurs (fig. 2 [6]) [5]. Pour d'autres anticorps chimériques, tels que le rituximab, l'expression de l'alpha-gal n'a jusqu'à présent pas été prouvée, ce qui signifie qu'ils peuvent être administrés à des patients allergiques en toute sécurité.

Mammifères, mais pas oiseaux et poissons

Le groupe de travail de Thomas Platts-Mills a constaté que, chez des patients ayant souffert depuis des années de réactions anaphylactiques inexplicables (fig. 1), des IgE anti-alpha-gal étaient également présents [6]. Chez de tels patients, les examens du bilan relatif à une allergie alimentaire précédents s'étaient tous avérés négatifs. La plupart d'entre eux présentaient des réactions anaphylactiques à la viande de mammifères, mais pas à la volaille ni au poisson.

Le coupable présumé a été identifié dans toutes les situations comme étant l'alpha-gal. Le procédé s'est déroulé comme suit [5]: en raison d'une piqûre de tique, particulièrement en cas de forte réaction inflammatoire, des individus ont été sensibilisés à l'alpha-gal qui se trouve probablement aussi dans la salive de la tique [4]. Dans le cas d'une administration intraveineuse de cetuximab, cela a entraîné de graves anaphylaxies primaires, sans que les patients n'aient jamais été exposés à ce médicament auparavant.

De tels patients peuvent également souffrir de réactions allergiques à la viande de mammifères, bien que, dans ce cas, le temps de latence de la réaction puisse aller jusqu'à plusieurs heures en raison du processus de digestion nécessaire à la libération de l'alpha-gal. Une particularité clinique réside dans le fait qu'en fonction de la nature de la viande, la réaction anaphylactique ne survienne pas régulièrement, et que le cas échéant, elle ne se manifeste souvent qu'avec un retard de plusieurs heures. Cela aussi a contribué à méconnaître le diagnostic quant à l'allergène déclencheur. L'alpha-gal a également été identifié comme l'allergène principalement responsable de l'anaphylaxie causée par les reins



Andreas Bircher

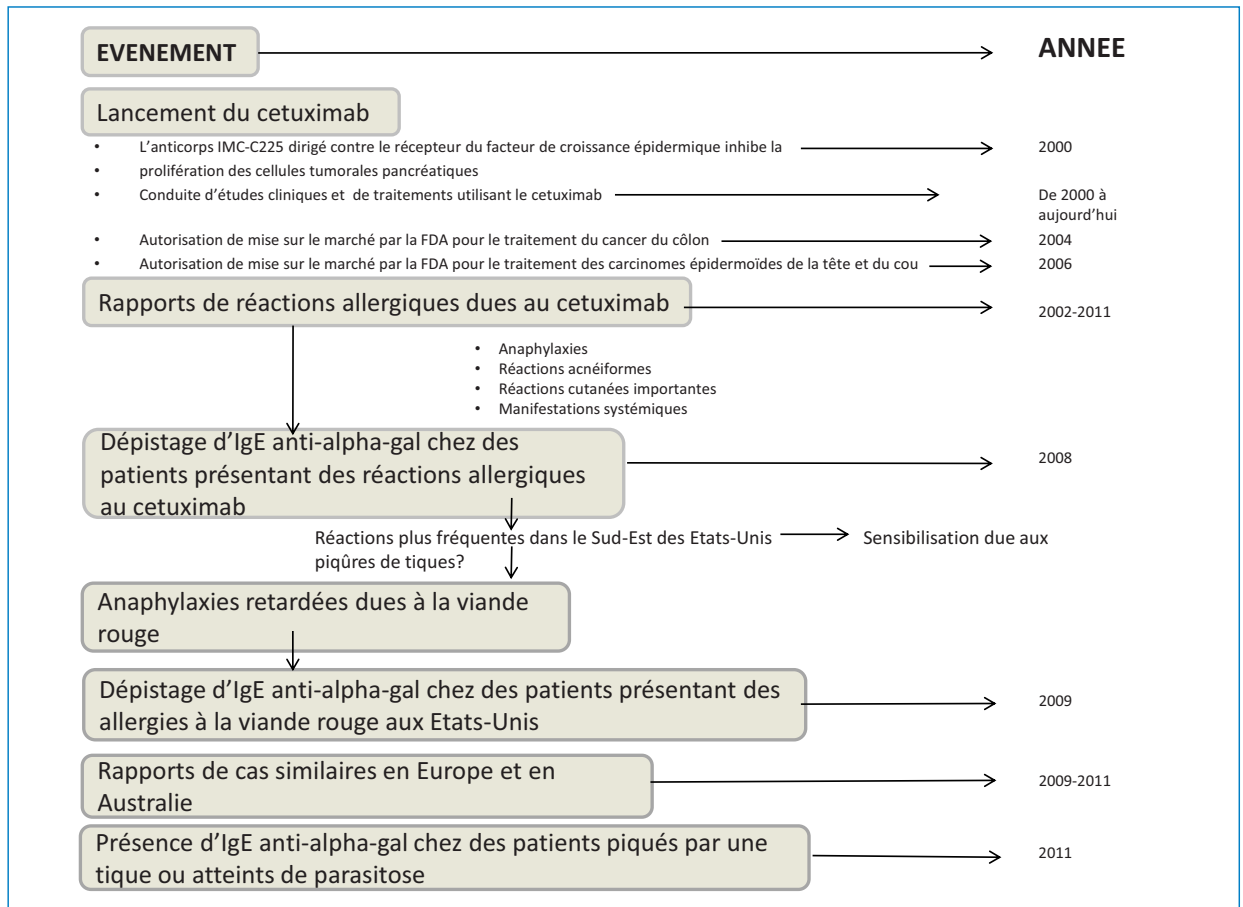


Figure 1
Processus de découverte de l'épitope alpha-gal comme allergène responsable des anaphylaxies associées au cetuximab et à la viande [5].

de porc. Dans ce cas, l'épitope est libéré de manière relativement rapide et les réactions surviennent plus tôt. Tous les mammifères, à l'exception de l'être humain et des catarhiniens, expriment l'alpha-gal [1]. Chez les oiseaux, reptiles et poissons, l'épitope alpha-gal est absent. Il est intéressant de constater que l'être humain et les catarhiniens ont, sur le plan physiologique, des titres élevés d'anticorps IgG anti-alpha-gal, représentant jusqu'à 1% de la quantité totale d'anticorps IgG. Cette quantité élevée d'IgG anti-alpha-gal est aussi l'un des obstacles les plus importants de la xénotransplantation, par ex. de reins de porc. Actuellement, il est tenté de contourner cet obstacle en élevant des porcs n'exprimant pas l'épitope alpha-gal. Une hypothèse suppose qu'il y a plus de 30 millions d'années, après la séparation des continents africain et sud-américain, le développement d'IgG anti-alpha-gal constituait un avantage de survie à l'encontre d'agents pathogènes infectieux endémiques dans l'ancien monde. Ces structures alpha-gal se trouvent principalement sur les bactéries gastro-intestinales, comme les salmonelles, les *Klebsiella* et les *Escherichia coli* [7].

Parasites et poils de chat

Des travaux parus récemment ont montré que des patients africains présentant un fort envahissement para-

sitaire avaient également un titre IgE anti-alpha-gal, sans qu'aucune allergie alimentaire ne soit pourtant connue [8]. Chez ces patients, un taux élevé de sensibilisation à des allergènes présents dans les poils de chat a également été révélé par test cutané. Toutefois, cette sensibilisation ne reposait pas sur l'allergène principal Fel d 1, mais sur un allergène secondaire, le Fel d 5, qui montre une réactivité croisée élevée avec l'alpha-gal. Ainsi, des tests cutanés réalisés avec des extraits de poils de chat peuvent donner un résultat positif erroné chez des patients fortement parasités, en raison de la réactivité croisée de Fel d 5. Dans une autre étude, il a été possible d'identifier un lien concernant l'alpha-gal avec des anaphylaxies, mais pas avec l'asthme allergique. En raison de la meilleure présentation de l'alpha-gal, le test cutané réalisé avec le cetuximab (observation personnelle) chez certains patients présentant une allergie anamnétique à la viande était nettement positif, ce qui n'était pas le cas pour les prick tests pratiqués avec des extraits de viande du commerce ou de la viande naturelle. La mise en évidence *in vitro* d'IgE spécifiques anti-alpha-gal et le test expérimental d'activation des basophiles par le cetuximab sont également des tests sensibles. En raison de la situation complexe et de la présence possible d'autres allergènes alimentaires, il est recommandé de procéder à un bilan allergologique détaillé chez de tels patients. Cependant, la question de savoir pourquoi certains patients développent des IgE

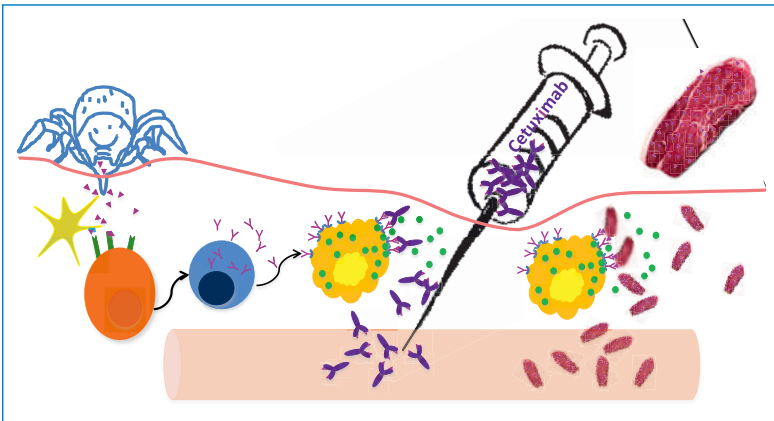


Figure 2

Le mécanisme postulé de l'anaphylaxie provoquée par le cetuximab et la viande de mammifères. Une sensibilisation primaire semble pouvoir avoir lieu par le biais de parasites et de piqûres de tiques. La réaction allergique est liée aux IgE anti-épitopes alpha-gal. Ceux-ci sont exprimés de manière post-traductionnelle dans le cetuximab par la production au niveau de cellules murines, et de manière constitutionnelle dans la viande de mammifères [5].

anti-alpha-gal et quel allergène est à l'origine de la sensibilisation reste en suspens. A ce sujet, la sensibilisation par les tiques et les antigènes parasitaires est une hypothèse intéressante.

De nouvelles connaissances

La découverte de ce nouvel allergène a apporté certaines connaissances générales innovantes relatives aux réactions anaphylactiques transmises par des IgE:

1. La production d'anticorps chimériques dans les lignées cellulaires murines peut entraîner l'expression post-traductionnelle d'hydrates de carbone tels que l'alpha-gal. Par ailleurs, cela montre que non seulement les peptides, mais aussi les structures glucidiques peuvent bel et bien conduire à l'induction d'IgE, accompagnée de conséquences cliniques.
2. La sensibilisation est probablement déclenchée en premier lieu par une forte réaction inflammatoire due à des piqûres de tique de l'espèce *Amblyomma americanum*, qui se trouve dans les Etats Midwesterns des Etats-Unis. Toutefois, la formation d'IgE anti-alpha-gal suite à des piqûres de la tique *Ixodes holocyclus* a été récemment décrite en Australie. La preuve correspondante fait jusqu'à présent défaut pour les tiques européennes, le vecteur potentiel de l'induction IgE en Europe n'a pas encore été identifié. D'autres parasites semblent également pouvoir induire la formation d'IgE anti-alpha-gal.

3. En cas d'ingestion de viande, le temps de latence d'une réaction anaphylactique peut être de plusieurs heures, car l'alpha-gal doit d'abord être libéré par le processus de la digestion. Il convient de recommander aux patients de renoncer à la consommation de viande de mammifères, tandis que la volaille et le poisson peuvent être tolérés sans problème.
4. L'anaphylaxie au cetuximab survient de manière nettement plus rapide, car, d'une part, la substance biologique est administrée par voie intraveineuse et, d'autre part, l'épitope peut se lier directement aux IgE fixés sur les cellules, sans processus de digestion.
5. La signification physiologique du titre élevé d'IgG anti-alpha-gal chez les êtres humains et ainsi la raison pour laquelle certains individus produisent également des IgE anti-alpha-gal ne sont pas complètement clarifiées, il semble toutefois qu'elles soient liées à la défense contre des antigènes bactériens.

Correspondance:

Prof. Andreas Bircher
Allergologische Poliklinik
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[andreas.bircher\[at\]unibas.ch](mailto:andreas.bircher[at]unibas.ch)

Références

- 1 Wolver S, Sun D, Commins S, Schwartz L. 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. *Journal of General Internal Medicine*. 2012;Epub ahead of print:1-4.
- 2 O'Neil B, Allen R, Spigel D, Stinchcombe T, Moore D, Berlin J, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3644-8.
- 3 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. *New Engl J Med*. 2008;358(11):1109-17.
- 4 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(5):1286-93.e6.
- 5 Saleh H, Embry S, Nauli A, Atyia S, Krishnaswamy G. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution. *Clinical and Molecular Allergy*. 2012;10(1):5.
- 6 Commins S, Satinover S, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis B, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):426-33.
- 7 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 Nat Acad Sci USA*. 1987;84(5):1369-73.
- 8 Arkestål K, Sibanda E, Thors C, Troye-Blomberg M, Mduluzi T, Valenta R, et al. Impaired allergy diagnostics among parasite-infected patients caused by IgE antibodies to the carbohydrate epitope galactose-alpha-1,3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(4):1024-8.