

## Choc anaphylactique après un steak

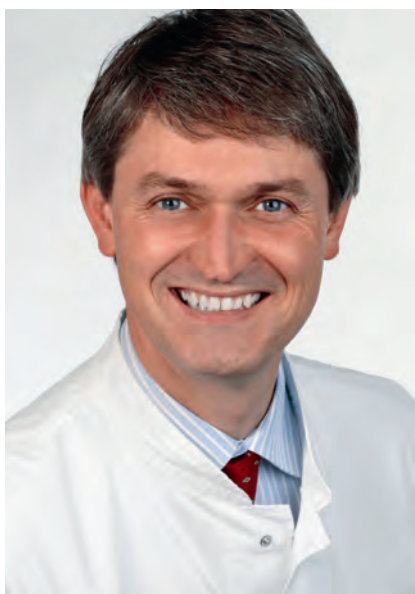
**3% de la population suisse ont des réactions allergiques aux aliments, ce qui représente 22 500 personnes. Une allergie n'est pas si inoffensive que ne le pensent bien des gens. Une allergie sévère peut entraîner une insuffisance respiratoire et un collapsus cardio-vasculaire. Des experts venus du monde entier réunis en juin à Milan pour un congrès mondial sur l'allergie et l'asthme (WAAC) ont débattu des nouvelles connaissances acquises dans le domaine des allergies alimentaires. L'un des plus passionnants exposés fut celui prononcé par le professeur Tilo Biedermann de l'Université de Tübingen: un véritable roman policier à la poursuite d'un nouvel allergène alimentaire.**

Felicitas Witte, médecin et journaliste scientifique (photos: mäd)

Un homme s'est présenté à la consultation de la Clinique dermatologique de l'Université de Tübingen pour faire examiner son urticaire chronique. Lors de l'anamnèse, les symptômes sont évidents pour le chef allergologue Tilo Biedermann. Les poussées d'urticaire sont soudaines et surviennent le plus souvent pendant la nuit, expose le patient âgé de 63 ans. Il a subi plusieurs de ces accès depuis un an et demi. Trois fois, ils ont été accompagnés d'un collapsus circulatoire. Tilo Biedermann conclut à une réaction systémique. Oui, mais pourquoi? Une personne sur cinq connaît un épisode d'urticaire dans sa vie. Les coupables, ce sont les cellules mastocytes présentes dans la peau, qui libèrent de l'histamine ainsi que d'autres médiateurs physiologiques en réaction à certains allergènes. Symptômes typiques: gonflement de la peau, érythème, prurit, angioedème (œdème de Quincke). L'agent activateur des mastocytes est peu clair dans bien des cas. C'est surtout en présence de formes aiguës d'urticaire que le phénomène se produit dans le contexte d'une allergie de type I (hypersensibilité) provoquée par des anticorps IgE. Les allergies ne jouent que rarement

un rôle dans l'urticaire chronique dont les manifestations sont provoquées par le froid, par la chaleur ou par la pression exercée par des vêtements trop étroits. «L'urticaire chronique est une maladie non allergique en règle générale», précise Tilo Biedermann. «Cependant, il s'agit d'une succession de poussées aiguës d'urticaire dans le cas des manifestations intermittentes. Nous pouvons trouver chez ces patients des anticorps IgE spécifiques et dépister une allergie, par exemple à des médicaments, à des insectes ou à certains aliments». C'est ce qu'il a supposé chez ce patient, car les poussées d'urticaire chronique étaient intermittentes. La curiosité investigatrice de Tilo Biedermann s'est éveillée: il lui fallait trouver le déclencheur de cette urticaire systémique. L'anamnèse n'a rien apporté sur les allergènes habituels et bien connus: le patient n'avait pas pris de médicaments et il ne se souvenait ni d'une infection, ni de piqûres d'insectes. L'attention de Tilo Biedermann a cependant été attirée par le fait que les trois épisodes avec collapsus cardio-vasculaire étaient tous survenus pendant les fins de semaine. L'allergologue a poussé plus avant son

enquête, tel un détective: avait-il eu ces trois fins de semaine par exemple quelque chose d'inhabituel au menu? L'épouse du patient faisait toujours de la bonne cuisine, mais il y avait fréquemment quelque chose de spécial les fins de semaine. Il s'est souvenu que, pour ces trois épisodes, il avait mangé des pommes de terre, du pain et des rognons de porc à l'aigre. Il avait bu de la bière et du vin. S'agissait-il d'une allergie alimentaire? Tilo Biedermann procède alors à toute une série de tests allergologiques. Il constate une vive réaction aux poils de chat dans la série de *prick tests* effectués avec des aéroallergènes très répandus. Mais le patient n'avait pas d'animal de compagnie et n'avait eu aucun contact avec des chats pendant ces trois fins de semaine. Le test avec des aliments dans les séries épices, légumes, herbes aromatiques et viande n'ont montré aucune réaction, tout comme le *prick test* effectué avec des composants alimentaires inframoléculaires. Le test sur les anticorps IgE spécifiques a présenté une réaction positive à l'extrait de félin et une faible réaction positive au lait ainsi qu'à la viande de porc et de bœuf. Dans le test



Le professeur Tilo Biedermann suppose que l' $\alpha$ -Gal n'est que l'un des nombreux allergènes que l'on n'a pas encore découverts. Il est médecin-chef dirigeant à la Clinique de dermatologie de l'Université de Tübingen. Il est l'un des plus importants chercheurs en allergologie.

Le professeur Cezmi Akdis, directeur de l'Institut suisse de recherche sur l'allergie (SIAF) à Davos: le SIAF étudie les relations immunologiques entre les allergies, en particulier l'asthme et les affections dermatologiques atypiques. Il est le porte-parole du directeur de CK-CARE, le Centre Christine Kühne pour la recherche et la formation en allergologie à Davos. Cette fondation mène depuis 2009 des recherches intensives sur les allergies et informe les médecins et le grand public sur ce thème.



de provocation, le patient supporte bien le lait et la viande, et ce n'est qu'avec les rognons de porc que se manifeste une urticaire aiguë et généralisée. Il présente donc une réaction allergique aux rognons de porc! Tilo Biedermann se met alors fiévreusement à la poursuite de l'allergène. Il suppose une protéine comme pour la plupart des allergies.

Mais pas dans le cas présent, c'est l'allergologue britannique Thomas Platts-Mills qui va résoudre l'énigme, deux ans plus tard et par des voies passablement détournées: le glucide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -Gal) déclenche la réaction allergique à la viande. «L'allergie  $\alpha$ -Gal nous était totalement inconnue jusqu'à ces dernières années», affirme Cezmi Akdis, directeur de l'Institut suisse de recherche sur les allergies et l'asthme (SIAF – *Schweizerisches Institut für Allergie- und Asthmaforschung*) et du Centre de recherche Christine Kühne sur l'allergie et l'éducation (CK-CARE – *Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education*) de la Fondation Kühne à Davos. «Cette allergie est peut-être beaucoup plus fréquente que nous ne le pensions.»

### Une allergie provoquée par une mutation

Thomas Platts-Mills est parvenu à la piste de  $\alpha$ -Gal alors qu'il désirait tirer au clair la cause des anaphylaxies qui surviennent lors de l'administration du médicament anticancéreux Cetuximab. Quelques patients réagissaient assez fortement à celui-ci par une urticaire généralisée, détresse respiratoire et perte de connaissance. Thomas Platts-Mills s'est donc dit qu'il fallait que la molécule de Cetuximab contienne quelque chose de tellement «étranger» au corps humain pour que celui-ci réplique par une réaction allergique. Le Cetuximab est un anticorps IgG1 chimérique humanisé agencé contre le récepteur du facteur EGFR de croissance épidermique. Il est utilisé en présence de carcinomes métastasés colorectaux et de carcinomes épithéliaux-myoépithéliaux de la tête et de la gorge. Il est fabriqué en technique

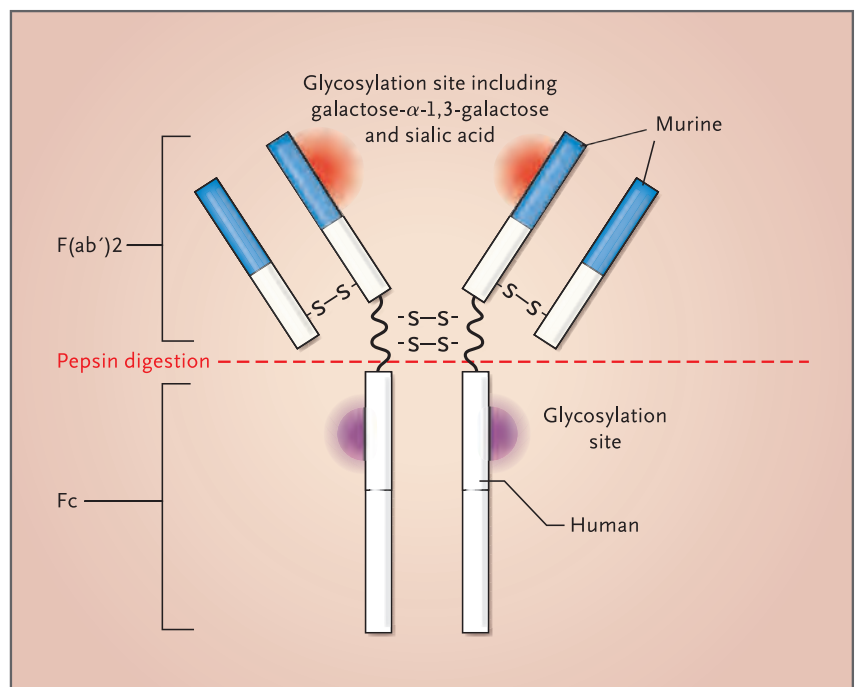


Figure 1. Structure du Cetuximab

Le Cetuximab est un anticorps qui bloque le récepteur au facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR). La structure des amino-acides du Cetuximab comporte deux points de glycosylation potentielle sur les chaînes légères et une sur les chaînes lourdes. Les glucides du secteur Fab de l'anticorps contiennent entre autres le glucide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -Gal). Ce point de glycosylation déclenche la réaction allergique à la viande chez certaines personnes lorsque leur système immunitaire le détecte. Les glucides sur la partie Fc des chaînes lourdes ne contiennent que des oligosaccharides que l'on trouve sur de très nombreuses autres protéines humaines. S-S indique un pont disulfure. (Source: Chung C H et al. NEJM 2008; 358: 1109–1117)

génétique à partir de cellules humaines et de cellules de souris. L'allergologue a découvert dans la partie des anticorps de souris une glycolyse, le galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -Gal, voir la figure 1). C'est un glucide que l'on trouve partout dans le corps des êtres vivants, sauf chez les singes et chez l'homme. «Peut-être qu'une mutation survenue il y a plus de vingt-cinq millions d'années a fait que nous n'avons plus de  $\alpha$ -Gal...», explique Tilo Biedermann, «... et ce serait pour cette raison que

certaines personnes présentent une réaction allergique et produisent des anticorps IgE.» Ce sont eux qui provoquent ensuite les symptômes.

Thomas Platts-Mills a trouvé dans le sang des patients cancéreux de grandes quantités d'anticorps IgE contre le Cetuximab, mais également (et c'est à souligner) avant l'administration du médicament. Les patients avaient donc dû avoir précédemment été en contact avec  $\alpha$ -Gal et avaient ainsi été sensibilisés. Dans les Etats fédérés du sud-est des Etats-Unis, un patient sur cinq possédait des anticorps IgE, mais seulement un sur cent en Californie et au Massachusetts. Thomas Platts-Mills se doutait qu'il devait donc y avoir quelque chose dans l'environnement. Et il a trouvé les tiques. Trois de ses patients avaient été piqués par des tiques et, peu de temps après, leurs anticorps IgE contre le  $\alpha$ -Gal avaient augmenté. «Une piqûre de tique en tant que déclencheur d'une nouvelle allergie alimentaire, c'est une idée qui nous a littéralement fascinés», se souvient Tilo Biedermann.

L' $\alpha$ -Gal est présent chez le porc, le bœuf, l'agneau et le gibier, en particulier dans leurs abats. Tilo Biedermann s'est promptement mis en rapport avec son patient: celui-ci adore les rognons de

## Réaction immédiate ou différée

### Types de réactions d'hypersensibilité

Dans le cas des allergies de type I (réaction allergique immédiate), l'allergène (du pollen ou des protéines du venin d'un insecte par exemple) se lie aux anticorps IgE des cellules mastocytes produites à l'occasion d'un premier contact avec l'allergène. Lors du deuxième contact, les mastocytes libèrent de l'histamine et autres substances messagères qui provoquent dans les minutes qui suivent rhinites, urticaire, détresse respiratoire, voire choc anaphylactique. Mais, dans le cas de l'allergie  $\alpha$ -Gal, les symptômes ne se manifestent qu'après quelques heures car les  $\alpha$ -Gal ne sont libérés qu'après la digestion. Dans le cas de la réaction de type II, les anticorps se forment contre des structures des cellules du corps, notamment des cellules sanguines. Celles-ci sont ensuite détruites par le système immunitaire. Pour le type III, les anticorps visent des structures solubles et forment avec elles un complexe. Ils se logent par exemple dans les vaisseaux sanguins des reins et peuvent ainsi causer des néphrites. Dans le type IV, aucun anticorps ne se forme en réaction à l'allergène (nickel par exemple), mais des lymphocytes T spéciaux. Une éruption rosée et suintante survient dans les 24 à 72 heures plus tard.



porc à l'aigre, une spécialité culinaire de l'Allemagne du Sud. Le sang du patient contenait de grandes quantités d'anticorps IgE contre l' $\alpha$ -Gal. Tilo Biedermann a fait des tests sur une série de patients pour lesquels il avait posé le diagnostic «allergie d'origine indéterminée». Il a trouvé des anticorps IgE contre l' $\alpha$ -Gal chez eux également. En Europe et aux Etats-Unis, de plus en plus de chercheurs rapportent désormais sur ce nouveau type d'allergie à la viande. L'une de ses caractéristiques est qu'elle ne se manifeste qu'après quelques heures, à la différence des autres allergies alimentaires. «A l'évidence, il faut un certain temps jusqu'à ce que l'allergène soit libéré de la viande ou des abats, et qu'il soit digéré pour que se déclenche la réaction allergique», explique Peter Schmid-Grendelmeier, chef allergologue à l'Hôpital universitaire de Zurich. D'une part, ceci est très caractéristique de l'allergie  $\alpha$ -Gal mais, d'autre part, cela cause des difficultés pour le diagnostic. «On n'y pense pas lorsque le patient ne subit une poussée d'urticaire que le lendemain après une partie de grillades la veille», précise-t-il. La sensibilisation n'intervient pas seulement par les tiques, mais peut-être aussi via d'autres parasites ou bien par contact avec des échantillons de sérums animaux non traités, par exemple lors d'une insémination. A l'inverse, un patient présentant une allergie  $\alpha$ -Gal à la viande peut également avoir des réactions allergiques à d'autres substances, par exemple à la gélatine ou aux poils de chat. C'est ainsi qu'une femme de 30 ans que l'on savait allergique à la viande a subi un grave choc anaphylactique après une opération à l'Hôpital universitaire de Zurich en raison d'une perfusion contenant de la gélatine. Tilo Biedermann se souvient d'un patient âgé de 58 ans qui a presque subi un collapsus cardio-vasculaire après avoir consommé un «ours de gomme», l'un de ses bonbons préférés. «On ne peut prévoir d'avance si un patient ne réagira que par une poussée d'urticaire ou par un choc anaphylactique», souligne

Peter Schmid-Grendelmeier, chef allergologue à l'Hôpital universitaire de Zurich: «A la différence des autres allergies alimentaires, la réaction allergique ne survient que quelques heures plus tard.»



Tilo Biedermann. «Il faut toujours avoir sous la main des médicaments pour les cas d'urgence.» Mais personne ne doit renoncer à des grillades par un beau soir d'été, minimise Peter Schmid-Grendelmeier: «Ces patients peuvent consommer sans problème de la volaille, du poisson et des fruits de mer.»

Tilo Biedermann suppose que l' $\alpha$ -Gal n'est que l'un parmi de nombreux autres allergènes que l'on n'a pas encore identifiés. Les anticorps IgE se lient pour la plupart à l'épitope des protéines. «Nous sommes toujours parti de l'hypothèse qu'ils reconnaissent principalement également

des séquences peptidiques sur les protéines», indique l'allergologue. «Plus tard cependant, il est apparu que de nombreux anticorps IgE se lient sur les protéines à des chaînes latérales d'hydrates de carbone, provoquant ainsi des réactions croisées où interviennent différents antigènes végétaux.» Ceci joue surtout un rôle dans les allergies aux abeilles ou aux guêpes. C'est ainsi que les tests utilisés actuellement révèlent parfois une double sensibilisation aux venins d'abeille et de guêpe. En fait, le patient n'a pas une authentique double allergie: il est seulement allergique soit aux abeilles, soit aux guêpes. Les tests sont toutefois positifs dans les deux cas parce que, par exemple, les anticorps IgE contre la protéine du venin d'abeille se lient aux structures glucidiques des protéines du venin de guêpe. La broméline de l'ananas ainsi que la peroxydase du raifort lient également ces anticorps IgE. «Le fait que des structures glucidiques peuvent être la cause d'allergies représente un véritable changement de paradigme pour nous autres allergologues», affirme Tilo Biedermann. «Nous allons certainement identifier encore de nombreux autres nouveaux allergènes.»

Bibliographie: auprès de l'auteur

## Allergie ou intolérance?

Dans le cas d'une allergie, le système immunitaire réagit exagérément fort à certains allergènes présents dans la nourriture, par exemple à la caséine ou à la lactalbumine du lait, voire même à l' $\alpha$ -Gal présent dans la viande. Les enfants révèlent une allergie alimentaire pour la plupart pendant les deux premières années de vie. Elle se manifeste par des douleurs abdominales, des écoulements nasaux, diarrhée sanglante, lèvres et visage enflés, ou éruption sur tout le corps. Les adultes en développent souvent à la suite d'une réaction croisée: initialement, ils sont allergiques à l'albumine contenue dans les pollens. Celle-ci est si proche de celle contenue dans les aliments que le corps déclenche également une réaction immunitaire. Si une personne allergique aux pollens mange par exemple des pommes, des carottes ou des noisettes, elle va ressentir des démangeaisons ou des brûlures dans la bouche. A l'extrême, elle peut subir une détresse respiratoire.

En présence d'une intolérance ou d'une hypersensibilité, le corps manque d'enzymes nécessaires à la digestion, tels que la lactase qui fractionne le lactose, ce qui provoque des ballonnements, des maux de ventre ou de la diarrhée. Les personnes concernées tolèrent toutefois encore de petites quantités de lait selon que l'enzyme fonctionne encore quelque peu ou plus du tout.