

Allergie à la chymopapaïne : intérêt de tests prédictifs avant chimionucléolyse

Usefulness of predictive tests for allergy to chymopapain
before chemonucleolysis

D.A. MONERET-VAUTRIN *, M. BENOIST **, M.C. LAXENAIRE ***,
A. CROIZIER *, J.L. GUÉANT ****

* Médecine D, Immuno-Allergologie, CHU de Nancy-Brabois, F 54511 Vandœuvre-lès-Nancy

** Hôpital Beaujon, Clichy

*** Département d'Anesthésiologie, Hôpital Central, 54037 Nancy Cedex

**** Laboratoire de Biochimie, UER de Médecine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

RÉSUMÉ : La possibilité de traiter les hernies discales par chimionucléolyse est due aux propriétés enzymatiques de la chymopapaïne, extraite de *Carica papaya*. Toutefois, 1 % de la population présenterait une sensibilisation latente à cette protéine et serait exposé à un choc anaphylactique grave, avec risque léthal. Les études cliniques récentes ont identifié divers facteurs de risque : terrain atopique, allergie alimentaire ou médicamenteuse. Les auteurs rapportent le cas d'une femme de 35 ans, signalant des réactions urticariennes après injection de sérum antitétanique et de pénicilline, consommant fréquemment des fruits exotiques et présentant une intolérance à l'alcool. Le bilan par pricks et TDBH confirme les deux allergies médicamenteuses. Un prick est douteux à la chymopapaïne à $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$. Le TDBH est positif (45 % de dégranulation). Ces deux tests ont été préalablement validés par une étude sur 20 volontaires en bonne santé, qui confirme la négativité du prick (20/20) et du TDBH (19/20) à la chymopapaïne, de $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ à $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$. Un TDBH est positif chez un sujet témoin, pouvant traduire une sensibilité latente. La grande sensibilité du prick et du TDBH pour la détection des IgE spécifiques aux protéines alimentaires est rappelée. Il est proposé de réaliser systématiquement un bilan immuno-allergologique prédictif, comportant des pricks aux pneumallergènes de référence, afin de rechercher un terrain atopique, ainsi qu'un prick à $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ et un TDBH à la chymopapaïne. Un prélèvement de sérum est conservé pour réaliser ultérieurement un RAST et un FAST. Ce bilan pourrait se situer 24 h avant la chimionucléolyse, les résultats du prick et du TDBH pouvant être communiqués dans la journée. Des études à grande échelle sont nécessaires pour indiquer si ce bilan doit être prévu systématiquement chez tout candidat à une chimionucléolyse, ou s'il doit être réservé à des sujets considérés à risque par l'interrogatoire.

ABSTRACT : It is possible to treat vertebral disc hernias by chemonucleolysis because of the enzymatic properties of chymopapain extracted from *Carica papaya*. But, 1 % of the general population would seem to have a latent sensitivity to this protein, and would thus be at risk of presenting life-threatening anaphylactic shock. Recent clinical studies have identified different risk factors : atopy, previous food and drug allergies. A case is here reported of a 35 year old woman with a history of urticaria following anti-tetanus serum and penicillin injections, who frequently ate exotic fruit, and who was intolerant to alcohol. HBDT and prick tests confirmed both drug allergies. A prick test to chymopapain $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ gave a borderline result; the HBDT was positive, with 45 % degranulation. Both these tests had been previously assessed by a study of 20 volunteers in good general health : negative prick tests in all 20, and negative HBDT in 19 out of the 20, with chymopapain concentrations ranging from $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ to $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$. The one volunteer with a positive HBDT probably had latent sensitivity to the enzyme. The great sensitivity of both prick tests and HBDT in detecting IgE specific for food proteins is recalled. It is suggested that a routine predictive immuno-allergological assessment be carried out, with prick tests to the standard airborne allergens (to find a possible atopy), and a prick-test with $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ chymopapain, and a HBDT to the enzyme. A sample of serum should be kept for possible RAST and FAST carried out later. This assessment could be carried out 24 h before the chemonucleolysis, as the results from both the prick tests and HBDT can be given within that time. Large scale studies should be made to find out whether this assessment should be carried out routinely in all patients undergoing chemonucleolysis, or whether it should be kept only for those who present risk factors in their history.

Le traitement des hernies discales par chymionucléolyse, c'est-à-dire par lyse enzymatique, après une injection intradiscale de chymopapaïne est largement répandu en Amérique du Nord et commence à se développer en France. Il comporte un risque de choc anaphylactique grave évalué à 0,7 %, avec risque léthal de 0,15 % [10, 14]. Ce risque est plus important sous anesthésie générale que sous anesthésie locale, trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme [10, 13]. L'existence d'IgE spécifiques est prouvée dans 1 % de la population américaine [9]. Elle correspond à un état de sensibilisation latente induite par contact antérieur avec la chymopapaïne, sous forme alimentaire, cosmétique ou médicamenteuse [2, 7]. L'analyse des cas d'anaphylaxie à cette substance permet de relever certains facteurs de risque : terrain atopique, antécédents d'allergie alimentaire ou médicamenteuse. Dès lors, la prévention des accidents à la chymopapaïne devrait reposer couramment sur l'éviction des sujets présentant ces caractéristiques à l'interrogatoire. D'autres auteurs ont proposé un bilan prédictif par RAST (« radio allerge sorbent test »), FAST (« fluoro allerge sorbent test ») et plus récemment par pricks [1, 4, 8]. Nous rapportons ici un cas de sensibilisation à la chymopapaïne, détectée par un bilan prédictif comportant pricks, test de dégranulation des basophiles humains (TDBH) et RAST.

OBSERVATION

Madame X., 35 ans, présente une hernie discale pour laquelle une chimionucléolyse est envisagée. A l'interrogatoire de cette jeune femme en bonne santé, on note : une intolérance à l'alcool, se manifestant par un flush immédiat dès l'ingestion; une réaction d'œdème localisé au point d'injection d'un sérum antitétanique, accompagnée d'une urticaire généralisée 15 min après l'injection, il y a 5 ans; une urticaire avec œdème de Quincke généralisé, au 5^e jour d'un traitement par Amoxicilline, il y a 2 ans. Il y a six mois, une piqûre de guêpe à la main a été suivie d'un œdème local immédiat, puis d'une urticaire généralisée avec sensation d'étouffement. Madame X. adore les fruits exotiques, et consomme souvent couramment goyaves, kiwis, mangues, etc.

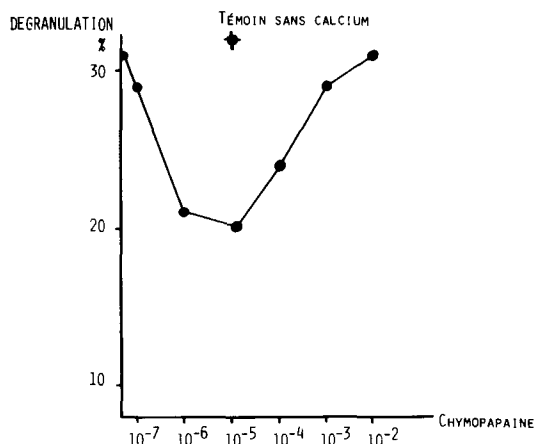


Fig. 1. — Test de dégranulation des basophiles humains.

La recherche d'un terrain atopique, par tests cutanés aux pneumallergènes de référence (acariens et pollens), est négative, ainsi que la recherche d'une allergie alimentaire par intradermo-réactions (IDR) aux 12 aliments courants (lait, œufs, poisson, porc, tomates, petits pois, céleri, noix, crevettes, chocolat, cacahuètes, soja). Par contre, il existe une allergie au sérum antitétanique (IDR positive à 12 mm; TDBH positif à 35 % de dégranulation pour la dilution de 10⁻⁴), ainsi qu'à l'amoxicilline; les IDR à l'« ampicillin side chain polyadipic-lysine » (375 nmol · ml⁻¹), éléments du diagnostic de l'allergie aux bêta-lactamines, sont nettement positives, le TDBH confirmant ce diagnostic avec une dégranulation à 45 % pour la dilution de 10⁻⁶. L'IDR au venin de guêpe (0,1 µg · ml⁻¹) et le RAST sont négatifs. Le prick à 500 U · ml⁻¹ de chymopapaïne entraîne une démangeaison locale avec léger érythème, sans œdème; il est donc considéré comme douteux. Le TDBH, sur cellules lavées, est positif à 37 % pour la dilution de 10⁻⁵ (fig. 1). Le RAST est négatif.

En conclusion, Madame X. est porteuse d'une allergie médicamenteuse à un haptène (amoxicilline) et à une protéine (gamma-globulines équine). Elle présente d'autre part, en faible quantité, des IgE spécifiques à la chymopapaïne. Cela conduit à déconseiller une chimionucléolyse.

DISCUSSION

La chymopapaïne est une enzyme protéolytique, protéine de 27 000 daltons. Elle est présente dans certains fruits comme la papaye (*Carica papaya*). La papaïne sert d'attendrisseur de viande et d'agent clarifiant dans l'industrie de la bière. Elle est utilisée dans des solutions de nettoyage pour lentilles cornéennes, dans des collutoires, des dentifrices et des préparations enzymatiques à visée digestive. Les sources de contact sont donc nombreuses [2, 7, 9]. Des manifestations oculaires allergiques ont été décrites chez des porteurs de lentilles [2]. Son pouvoir sensibilisant paraît assez élevé. Sur le plan expérimental, il a été évalué au 1/20^e du pouvoir de l'ovalbumine, au 1/40^e du sérum équin [6]. Dans l'ensemble de la population américaine, la sensibilisation latente à la chymopapaïne représente 1 %. Lorsqu'elle est utilisée pour chimionucléolyse, à la dose de 4 000 unités (environ 8 mg), elle passe dans la circulation en faible quantité [11]. Ainsi, 30 min après l'injection intradiscale, le taux maximal avoisine 0,5 µg · ml⁻¹. La demi-vie est de 3 jours, et des traces restent détectables jusqu'au 7^e jour [13]. De fait, les études qui ont déjà été menées dans les mois suivant l'injection : dans ce cas, 13 % des patients présenteraient des tests cutanés positifs. Le taux s'élèverait à 47 % un mois après [1]. Sur 15 sujets sensibilisés, revus par HALL et coll. [7], 2 avaient ultérieurement des réactions allergiques à l'ingestion de médicaments contenant de la chymopapaïne, ou de viande attendrie.

La prévention de l'anaphylaxie, lors d'une chimionucléolyse, doit d'ores et déjà être réalisée par un

interrogatoire soigneux, éliminant les sujets à risque qui présentent une allergie médicamenteuse ou alimentaire. En effet, HALL et coll. [7] observent que 50 % des 15 cas d'anaphylaxie avaient présenté une allergie ou une intolérance médicamenteuse; 6 sujets avaient signalé de surcroît des réactions de type allergique à des produits chimiques variés, et des allergies probables aux pneumallergènes; trois avaient fréquemment consommé des papayes ou de la viande attendrie. L'interrogatoire permettrait donc probablement de réduire le risque d'accident, sans l'annuler pour autant, puisque la moitié des sujets n'avait aucun antécédent. C'est pourquoi il paraît justifié de proposer en complément de l'interrogatoire un bilan immuno-allergologique prédictif. Les tests cutanés doivent être limités à des pricks, de façon à éviter le risque de sensibilisation par injections intradermiques. La chymopapaïne est une protéine alimentaire, et l'on sait la grande sensibilité des pricks pour la détection de l'allergie alimentaire IgE-dépendante [12]. Les pricks à la chymopapaïne sont plus sensibles que le RAST [4]. Le FAST serait lui-même plus sensible que le RAST, mais il n'a, jusqu'ici, été réalisé qu'aux USA. Le TDBH est un test très sensible de détection des IgE spécifiques aux antigènes alimentaires [12]. Une étude préliminaire personnelle, pratiquée chez 20 sujets témoins et comportant pricks et TDBH, a permis de vérifier que la dose de $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ de chymopapaïne ne provoquait pas d'histaminolibération non spécifique au niveau de la peau, et que différentes concentrations de $1 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ à $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ étaient testables par TDBH. La constatation d'un TDBH positif conduit donc à porter le diagnostic d'une sensibilisation latente IgE-dépendante à la chymopapaïne et à déconseiller la chimionucléolyse. Il est difficile d'apprécier exactement le risque de cette intervention en cas de sensibilisation préalable. On peut rappeler que, dans le cas de l'allergie aux venins d'hyménoptères, le risque d'accident anaphylactique chez les sujets sensibilisés a été évalué à 40 % [5].

Ce cas particulier milite en faveur d'un bilan prédictif de l'allergie à la chymopapaïne. Des études ultérieures devront préciser si ce bilan doit être étendu indistinctement à tous les candidats à une chimionucléolyse ou limité à des sujets à risque identifiés par l'interrogatoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERNSTEIN D.I., GALLAGHER J.S., BERNSTEIN I.L. Prospective evaluation of chymopapain sensitivity in patients undergoing chemonucleolysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **73** (suppl.): 180, 1984.
2. BERNSTEIN D.I., GALLAGHER J.S., GRAD M., BERNSTEIN I.L. Local ocular anaphylaxis to papain enzyme contained in a contact lens cleansing solution. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **74**: 258-260, 1984.
3. BRUNO L.A., SMITH D.S., BLOOM M.J., DOMINO K., BAGSHAW R.J., STAR A.M., COHEN A.M., LUPO S.F. Sudden hypotension with a test dose of chymopapain. *Anesth. Analg. (Cleve.)*, **63**: 533-535, 1984.
4. COGEN F., GOLDSTEIN M., ZWEIMAN B. Skin tests in chymopapain anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **73** (suppl.): 179, 1984.
5. DVORIN D.D., GEORGITIS J.W., REISMAN R.E. Natural history of insect sting anaphylaxis: evaluation of untreated and incompletely treated patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **73** (suppl.): 188, 1984.
6. GARVIN P.J., JENNINGS R.B., SMITH L. Chymopapain: pharmacologic and toxicologic evaluation in experimental animals. *Clin. Orthop.*, **41**: 204-223, 1964.
7. HALL B.B., MCCULLOCH J.A. Anaphylactic reactions following the intradiscal injection of chymopapain under local anesthesia. *J. Bone Joint Surg.*, **65-A**: 1215-1219, 1984.
8. HAVERLY R.W., MANFIELD L.E., TING S. The incidence of hypersensitivity to papain in an allergic population; confirmed by blinded food challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **73** (suppl.): 179, 1984.
9. KAPSALIS A.A., STERN I.J., BORNSTEIN I. Correlation between hypersensitivity to parenteral chymopapain and the presence of IgE anti-chymopapain antibody. *Clin. Exp. Immunol.*, **33**: 150-158, 1978.
10. MCCULLOCH J.A. Chemonucleolysis: experience with 2 000 cases. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, **146**: 128-135, 1980.
11. MENKES C.J., FELDMANN J.L., BEN SEDRINE H., AMOR B., CHEVROT A., HORREARD P., ZENNY J.C., PALLARDY G. Traitement des hernies discales lombaires par chimionucléolyse. *Rev. Rhumatisme*, **49**: 621-628, 1982.
12. MONERET-VAUTRIN D.A. Diagnostic des allergies alimentaires et fausses allergies alimentaires (pp. 203-246). In: Immunopathologie de l'allergie et fausse allergie alimentaire. D.A. Moneret-Vautrin et C. André eds. Masson, Paris, 1983.
13. Symposium « Chemonucleolysis: anaphylaxis, recognition and treatment », Chicago, 1982. Smith Laboratories, Chicago, 1983.
14. WATTS C., WILLIAMS O.B., GOLDSTEIN G. Sensitivity reactions to intradiscal injection of chymopapain during general anesthesia. *Anaesthesia*, **44**: 437-439, 1976.