

# ALLERGIE AUX PIQURES D'HYMÉNOPTÈRES

## Différents types de réactions immunologiques pendant l'immunothérapie avec les venins

B. WUTHRICH<sup>1</sup>, H. ARRENDAL<sup>2</sup> et A. LANNER<sup>2</sup>

### RÉSUMÉ

Les concentrations d'IgE (Phadebas RAST) et d'IgG (Phadebas IgG RAST) ont été déterminés dans le sérum de 22 patients ayant une histoire de réactions anaphylactiques et systémiques après une piqûre d'insecte. Ces 22 patients étaient sous traitement d'immunothérapie avec des venins de guêpe et d'abeille. Les analyses des paramètres immunologiques de l'immunothérapie ont montré une grande variété individuelle dans le degré des réponses concernant les anticorps IgE et IgG spécifiques. Toutefois on a trouvé 4 types de réponses immunologiques. La majorité des patients avaient des taux élevés d'anticorps IgG bloquants sans augmentation d'IgE. Un autre groupe de patients montrait une augmentation des taux d'IgE et d'IgG spécifiques après la phase initiale d'hyposensibilisation. Par contre, un patient a reçu des injections de venin sans produire de réponses d'IgE et IgG significatives. Enfin un petit groupe de patients montrait une augmentation d'IgE spécifiques tandis qu'on n'a pas observé de synthèse d'IgG. L'augmentation des IgE spécifiques était la cause, dans ce groupe, des réactions systémiques après les injections. Des dosages réguliers d'IgE et d'IgG spécifiques au venin sont utiles pour l'évaluation du degré de protection du patient. Puisqu'un rapport IgE/IgG élevé doit être obtenu pendant l'immunothérapie, une connaissance de ce rapport permettra d'adapter un schéma individuel de traitement.

### SUMMARY

*Hymenoptera stings allergy. Different patterns of immune response during venom immunotherapy.* — The concentrations of venom specific IgE (Phadebas RAST) and IgG (Phadebas IgG RAST) were monitored in sera of 22 patients with histories of systemic anaphylactic reactions following insect stings who underwent immunotherapy with venom extracts (bee venom and/or yellow jacket venom). Analysis of the immunological parameters during immunotherapy revealed great individual variation in the degree of response concerning both specific IgE and IgG antibodies. Nevertheless, four typical patterns of immune response could be found. The majority of the patients were able to produce high titers of IgG « blocking » antibodies without an IgE increase. Another group of patients had a marked rise in both specific IgG and IgE following the initial phase of hyposensitization. In contrast, one patient received venom injections without a significant IgG or IgE response. Finally, a small group of patients had a marked increase in specific IgE while synthesis of IgG was not observed. This IgE rise was the cause of systemic reactions in this group after the venom injections. Regular monitoring of venom specific IgE and IgG is useful in evaluating the degree of protection for the patient. Since an increasing IgG/IgE ratio must be obtained during immunotherapy, a knowledge of this relationship serves to adapt the individual treatment schedule.

Travail présenté à la Réunion annuelle de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 24-26 septembre 1981, à Clermont-Ferrand.

<sup>1</sup> Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital, Zürich (Suisse).

<sup>2</sup> Department of Clinical Research, Pharmacia Diagnostics AB Uppsala (Suède).

**Tirés à part :** Pr B. WUTHRICH, Allergy Station, Department of Dermatology, University Hospital, Gloriastrasse 31, CH-8091 ZÜRICH (Suisse).

WUTHRICH B., ARRENDAL H., LANNER A. — Allergie aux piqûres d'hyménoptères. Différents types de réactions immunologiques pendant l'immunothérapie avec les venins. **Rev. fr. Allergol.**, 1982, 22 (n° 4-5), 199-205.

L'efficacité de la désensibilisation spécifique avec les venins dans les accidents graves aux piqûres d'hyménoptères, dues à une réaction immunologique de type I avec IgE contre les allergènes du venin, a été clairement démontrée au cours des dernières années [1, 2, 5]. Pour évaluer les effets cliniques et immunologiques de cette immunothérapie avec des venins, nous avons commencé une étude prospective au printemps 1979, dans laquelle nous avons contrôlé la concentration du sérum en IgE totales et en IgE spécifiques au venin et les anticorps IgG [6].

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### PATIENTS

Nous avons inclus 22 patients, 12 hommes et 10 femmes ayant présenté des réactions anaphylactiques graves, d'un degré de I à IV selon Mueller [3], aux piqûres d'hyménoptères.

Tous les patients avaient des tests intradermiques positifs aux extraits d'abeille et/ou de guêpe (producteur Pharmacia AB, Suède) d'une concentration inférieure à 1,0 µg/ml (selon notre expérience seulement quelques sujets non-allergiques avaient des réactions positives au test intradermique avec 0,02 ml de 1 µg/ml de venin [8]).

### IMMUNOTHÉRAPIE

La thérapie était effectuée en utilisant des extraits spécifiques et lyophilisés de venin d'abeille (VA) et/ou de guêpe (VG) (yellow jacket) (producteur : Pharmacia AB, Suède) reconstitué avec le diluant NSA. Tous les patients étaient hospitalisés pour une hyposensibilisation rapide (HR) pendant 7 à 22 jours jusqu'à ce que la dose de maintien de 100 µg soit atteinte ou jusqu'à l'apparition de réactions locales sévères. La concentration habituelle pour commencer était de 0,001 µg/ml. 11 patients furent traités avec le VA, 5 avec le VG et 6 avec les deux. Une fois la dose de 100 µg atteinte, les injections suivantes étaient administrées de façon ambulatoire avec soit le diluant aqueux soit le diluant dépôt (suspension d'aluminium-hydroxide) à intervalles progressifs jusqu'à 4 semaines.

### TEST IN VITRO

Au début et à intervalles réguliers au cours de l'étude, le sang était prélevé et le sérum stocké dans un congélateur. Des déterminations simultanées d'IgE totales et des IgE et IgG spécifiques de guêpe et d'abeille ont été faites après 1 et 2 ans de thérapie.

### IgE TOTALES

Ces taux ont été déterminés dans tous les sérums par le Phadebas IgE PRIST.

### IgE SPÉCIFIQUES VENINS

Les résultats du Phadebas RAST ont été évalués par le Phadebas Unit Reference System et exprimés non seulement en classes de RAST, mais aussi en PRU par millilitre.

### IgG SPÉCIFIQUES VENINS

Le Phadebas IgG RAST était utilisé pour mesurer le taux d'anticorps circulants spécifiques du venin. La courbe de référence couvre une gamme de 0,1-5 U/ml. En diluant tous les échantillons 200 fois on pouvait mesurer 20 à 1 000 U d'anticorps d'IgG par millilitre. Cette méthode détecte les anticorps IgG pour un ou plusieurs des nombreux antigènes de venin.

## RÉSULTATS DE LA PARTIE CLINIQUE DE L'ÉTUDE

A ce jour, 18 patients sont toujours sous traitement. 2 femmes sous immunothérapie avec le VG et le VA ont arrêté dans la phase initiale à cause de réactions systémiques sévères après les injections. Un troisième patient, un garçon de 14 ans avec deux épisodes de réactions du degré IV après une piqûre d'abeille, eût plusieurs réactions systémiques et locales pendant la phase initiale. Il a fallu longtemps pour atteindre la dose de maintien qu'on devait réduire quelque temps après à cause de plusieurs réactions systémiques avec asthme, à 50 et plus tard à 20 µg. Finalement il a arrêté après 14 mois d'immunothérapie à cause de ces réactions secondaires. Une quatrième patiente sous traitement avec le VG qui avait bien supporté les injections à part des tuméfactions locales, a arrêté après 21 mois de thérapie parce qu'elle partait à l'étranger.

D'autres patients à part les 4 mentionnés ci-dessus eurent des réactions locales et systémiques pendant l'hyposensibilisation rapide. En tout, 6 patients ont eu 17 réactions systémiques. Tous les autres supportent bien la dose mensuelle de 100 µg sauf un qui reçoit 50 µg par mois.

Jusqu'à ce jour 4 patients ont été repiqués par leurs insectes spécifiques ; 3 ont bien toléré la piqûre sans réaction (1 patient a toléré deux piqûres d'abeilles à des intervalles différents), 1 patient a eu une réaction systémique nécessitant une épinéphrine sous-cutanée de la trousse « Ana Kit Emergency Set ».

## RÉSULTATS DE LA PARTIE IMMUNOLOGIQUE DE L'ÉTUDE

Les tableaux I et II montrent les taux d'IgE et d'IgG avant l'immunothérapie des 17 patients sensibles au venin d'abeille et des 11 patients allergi-

TABLEAU I  
TAUX D'IgE SPÉCIFIQUES AU VENIN  
AVANT LE TRAITEMENT

| IgE SPÉC.<br>(PRU/ml) | CLASSE<br>(RAST) | VA<br>(n = 17) | VG<br>(n = 11) |
|-----------------------|------------------|----------------|----------------|
| < 0,35                | 0                | 0              | 1*             |
| 0,35 - 0,7            | 1                | 2              | 1              |
| 0,7 - 3,5             | 2                | 6              | 5              |
| 3,5 - 17,5            | 3                | 6              | 3              |
| > 17,5                | 4                | 3              | 1              |

\* Test cutané avec VG positif à 0,3 µg/ml.

TABLEAU II  
TAUX D'IgG SPÉCIFIQUES AU VENIN  
AVANT LE TRAITEMENT

| IgG SPÉC.<br>(U/ml) | VA<br>(n = 17) | VG<br>(n = 11) |
|---------------------|----------------|----------------|
| < 20                | 5              | 9              |
| 20 - 50             | 3              | 0              |
| 50 - 100            | 3              | 1              |
| 100 - 200           | 4              | 1              |
| 200 - 500           | 1              | 0              |
| > 500               | 1              | 0              |

ques aux guêpes. Tous les patients allergiques au VA avaient un RAST positif au venin d'abeille. Parmi les patients allergiques au VG un avait un RAST négatif au VG malgré un test cutané positif.

Les taux d'IgG pour le VA montraient une gamme de distribution étendue : 5 seulement avaient une valeur en dessous de 20 U/ml. Par contre, presque tous les patients allergiques au venin de guêpe avaient des taux d'IgG aux protéines de guêpe pratiquement non-déetectables.

Les résultats des évaluations statistiques des paramètres immunologiques pendant l'immunothérapie sont présentés dans les figures 1 à 4.

En résumant, les valeurs moyennes géométriques montrent une légère diminution dans la concentration des anticorps IgE totales (fig. 1) et spécifiques (fig. 2 et 3) pendant la phase initiale de la HR (jour 1-10), suivie par une augmentation atteignant son niveau maximal en 1 à 3 mois de thérapie. Les titres tombent progressivement et deviennent inférieurs au taux initial après neuf mois.

Les valeurs moyennes géométriques des anticorps IgG spécifiques aux venins d'abeille et de guêpe montrent une augmentation pendant le premier mois atteignant le sommet trois mois après le début de l'immunothérapie, suivie par une diminution continuée et ensuite par un nivellement.

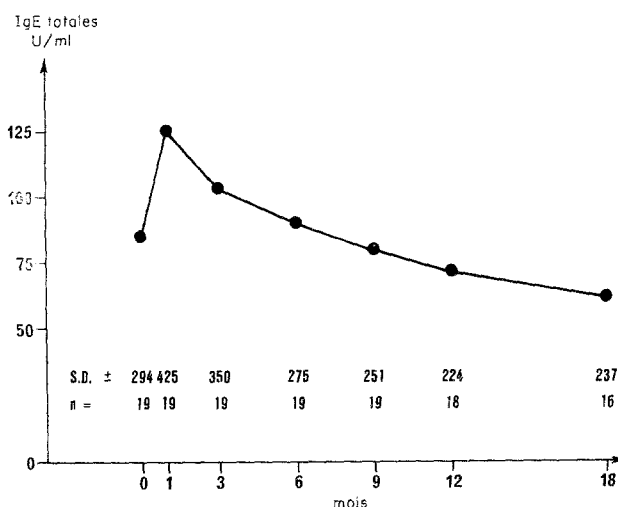


Fig. 1. — Variation du taux des IgE sériques au cours des traitements avec venins d'hyménoptères.

En général il y avait une meilleure réponse à IgG chez les patients traités avec le VA que chez ceux traités avec le VG. Le résultat était que le rapport IgE/IgG augmente pendant l'immunothérapie (fig. 4).

Toutefois, en analysant chaque cas en détail, on observe une variété considérable dans les réponses immunologiques individuelles à l'immunothérapie. De toute façon, 4 types de réponses immunologiques (RI) ont été trouvées.

Le premier type de RI se caractérise par une bonne réponse à IgG sans augmentation d'IgE après injection du venin (fig. 5). Cette situation idéale pour la réussite de l'immunothérapie était observée chez 15 de nos 22 patients (68 p. cent).

Le deuxième type montre une bonne augmentation d'IgG et une forte augmentation d'IgE pendant la phase initiale de l'immunothérapie, suivie par une diminution progressive d'IgE (fig. 6). Cette situation n'est pas tout à fait idéale, surtout au début puisque le rapport entre IgE et IgG spécifiques aux venins est décisif pour la réussite de l'immunothérapie.

3 de nos 22 patients (14 p. cent) avaient ce type de réponse immunologique.

Le troisième type consiste non en une réponse IgG mais en une augmentation d'IgE après l'injection du venin (fig. 7). Ceci représente une situation dangereuse, pas seulement au cas où le patient est repiqué par un insecte, mais aussi en cas de nouvelles injections. Ainsi les deux échecs mentionnés dans les résultats de la partie clinique de l'étude montraient ce type de RI, en tout dans 14 p. cent des patients.

Le quatrième type de RI ; pas de réponse à IgG et pas d'IgE spécifiques détectables (fig. 8). Cette situation a été observée chez une femme qui pré-

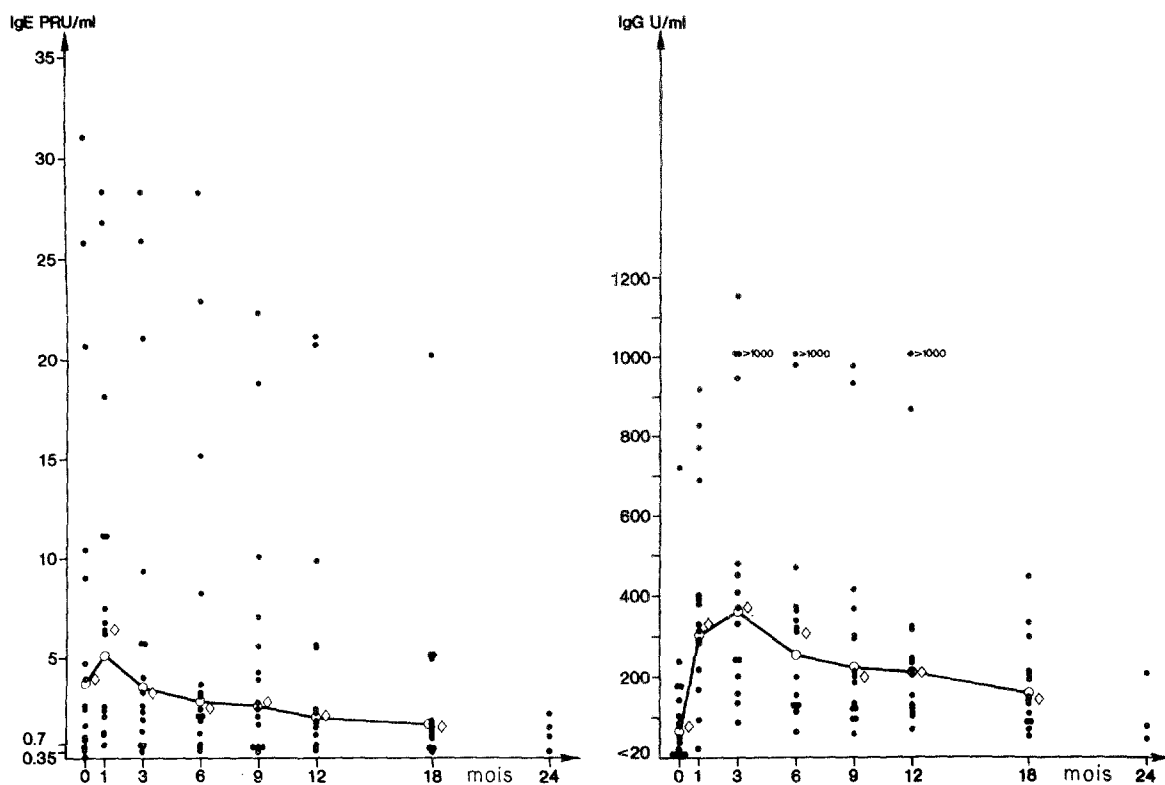


FIG. 2. — Variation des IgE spécifiques (valeurs individuelles et moyenne géométrique) pour le venin d'abeille au cours des désensibilisations avec venin d'abeille.  
Cercle : moyenne géométrique. Losange : médiane.

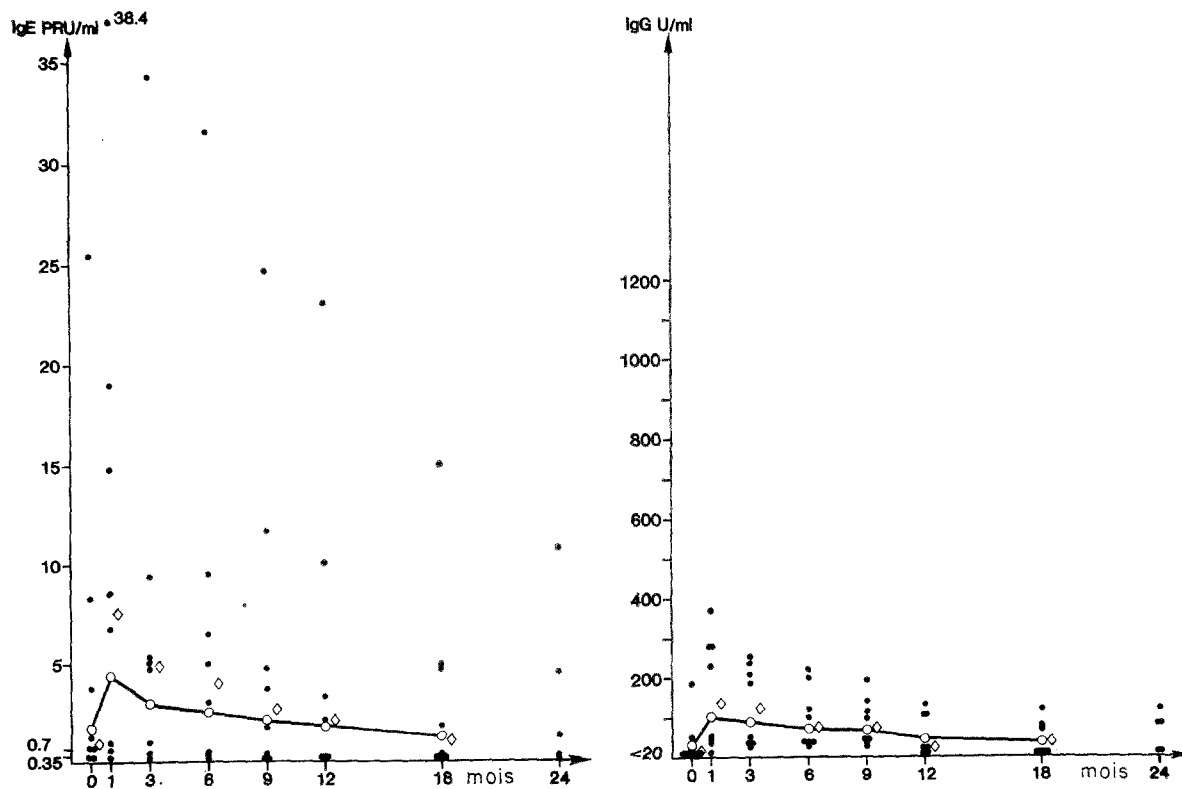


FIG. 3. — Variation des IgE spécifiques pour le venin de guêpe (yellow jacket).  
Cercle : moyenne géométrique. Losange : médiane.

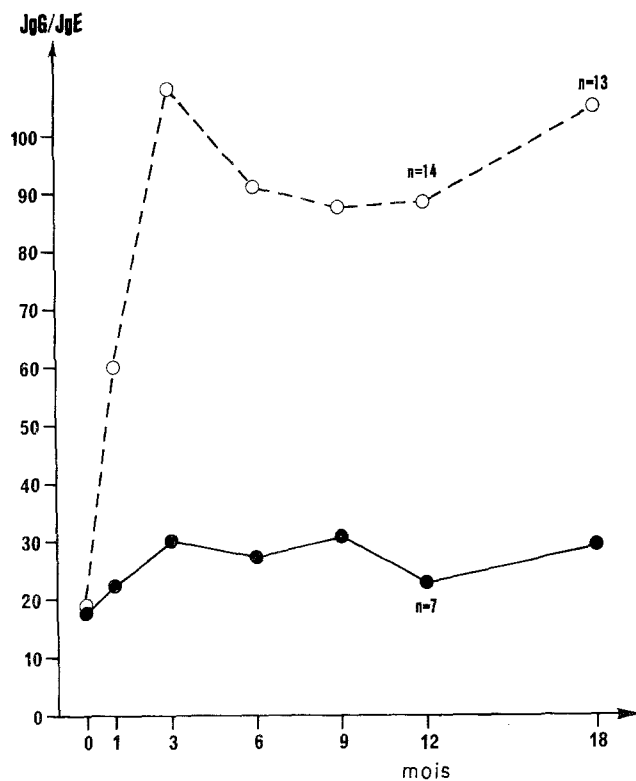


FIG. 4. — Variation du quotient  $IgG/IgE$  spécifiques.  
Point blanc : abeille (n = 15). Point noir : guêpe (n = 8).

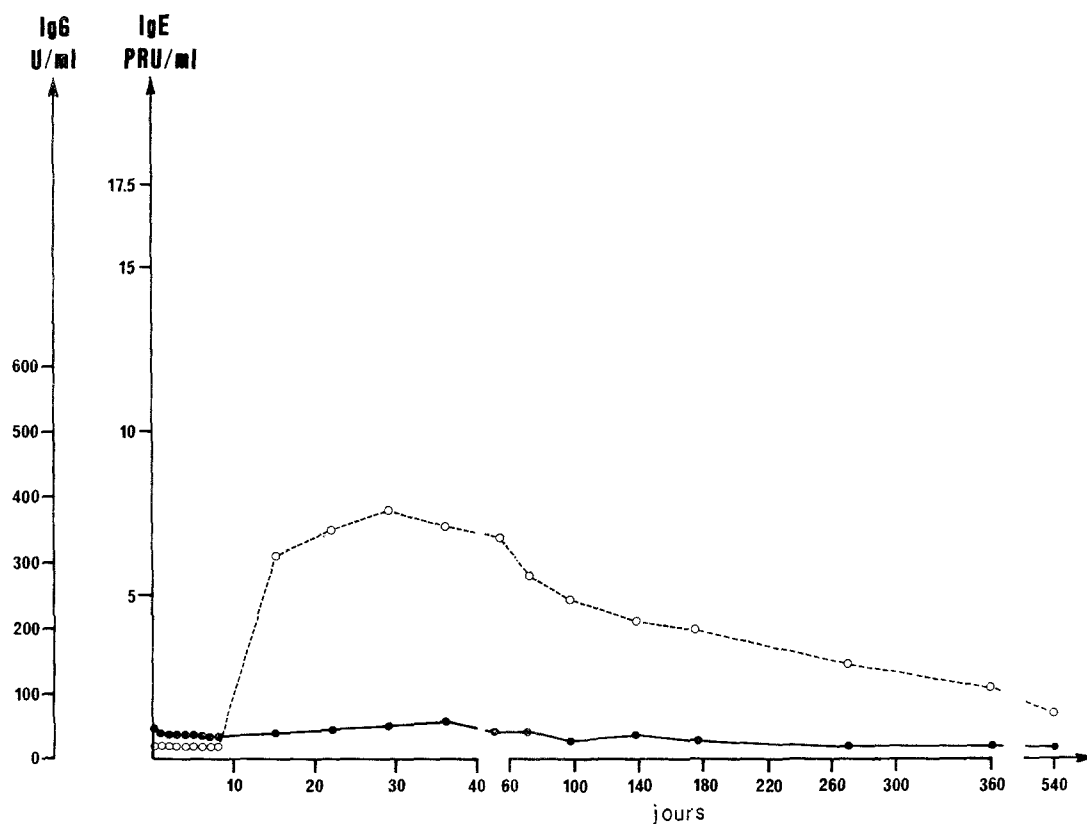
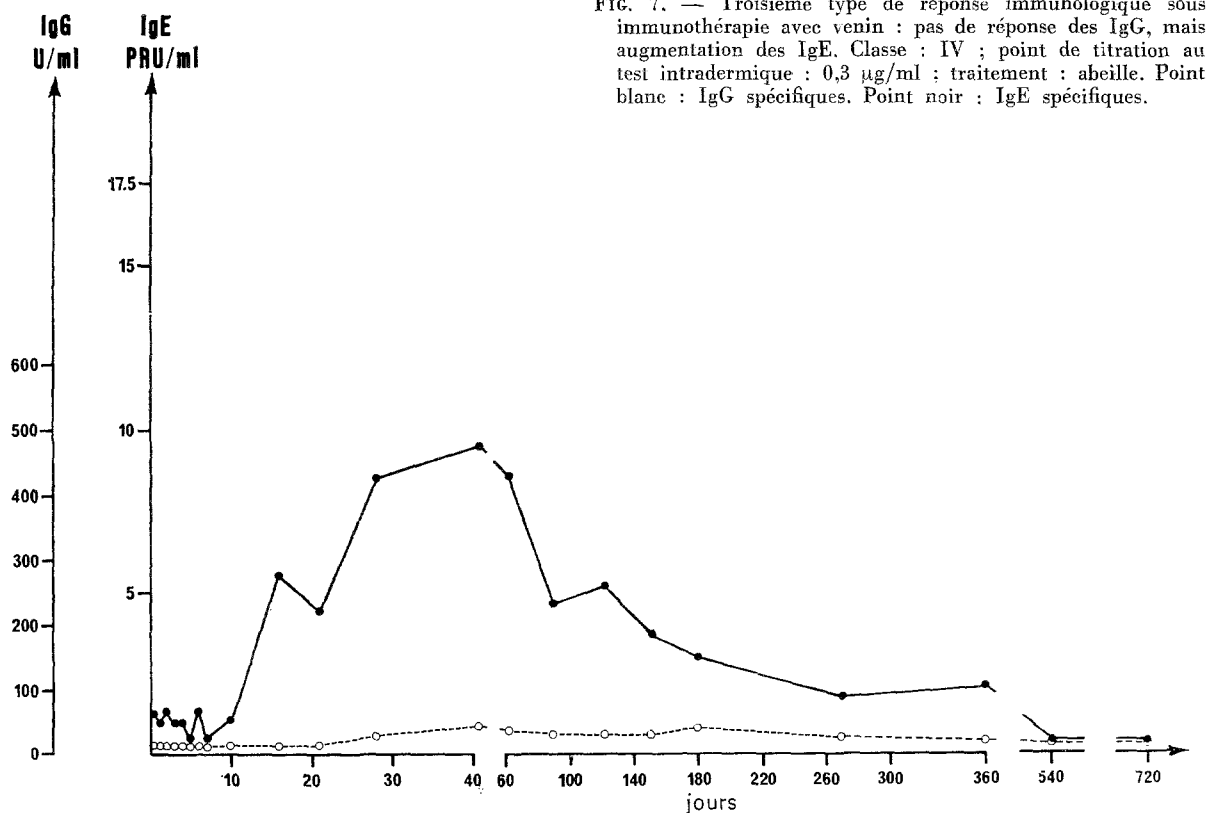
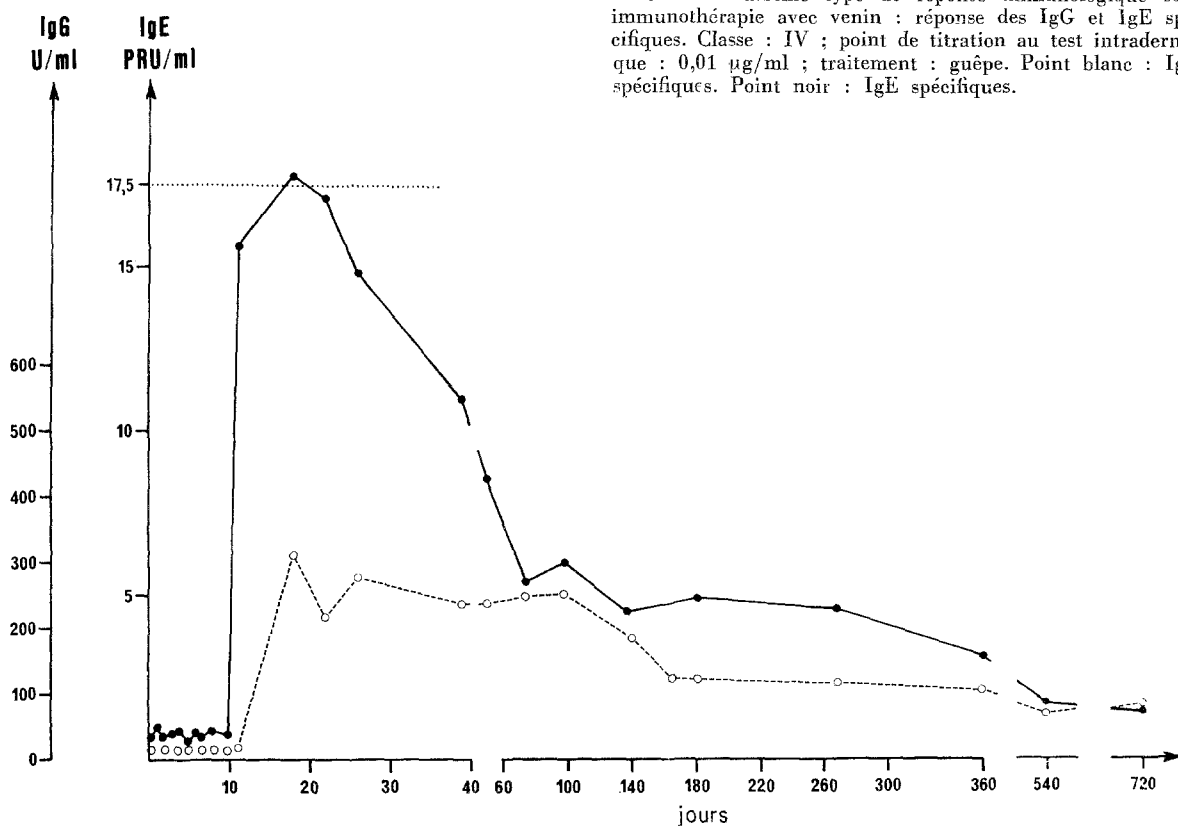


FIG. 5. — Premier type de réponse immunologique sous immunothérapie avec venin : bonne réponse des  $IgG$  spécifiques, pas d'augmentation des  $IgE$  spécifiques. Classe : II ; point de titration au test intradermique :  $0,01 \mu g/ml$  ; traitement : guêpe. Point blanc :  $IgG$  spécifiques. Point noir :  $IgE$  spécifiques.



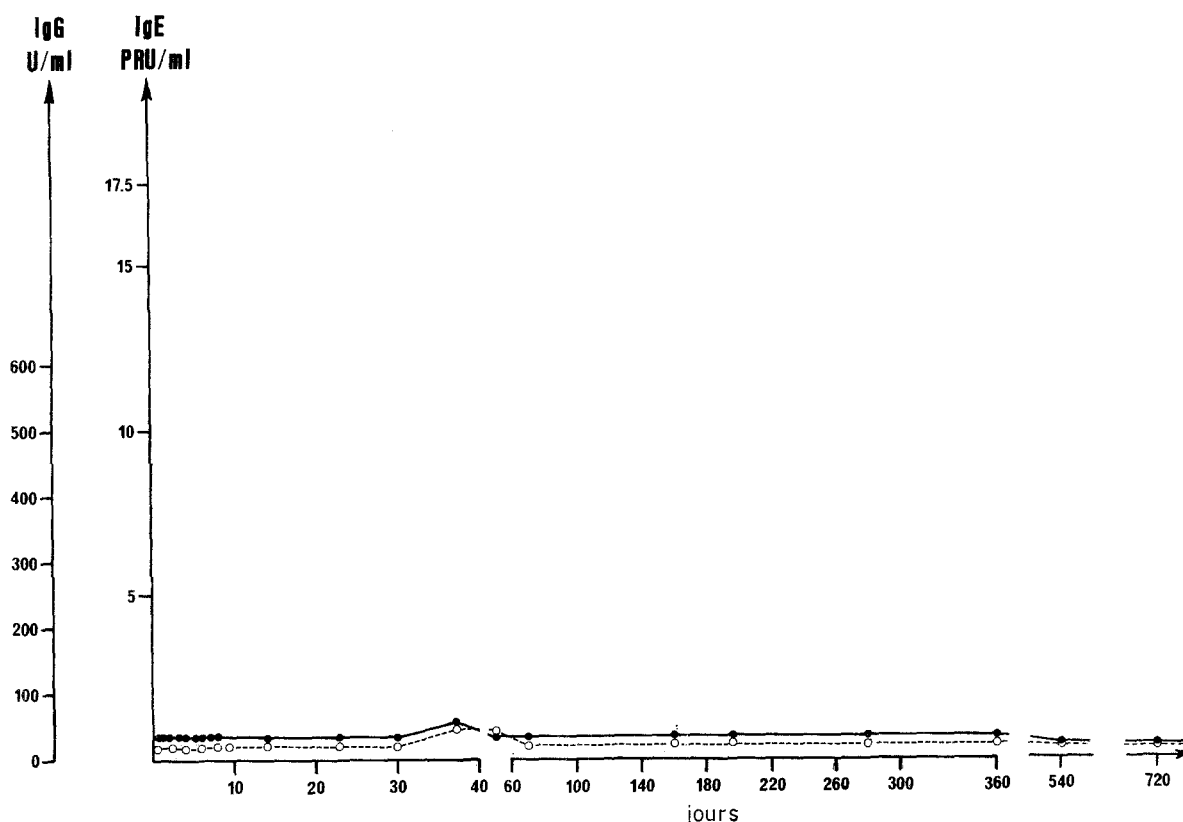


FIG. 8. — Quatrième type de réponse immunologique sous immunothérapie avec venin : pas de réponse humorale des IgG et IgE spécifiques. Classe : IV ; point de titration au test intradermique : 0,3  $\mu$ g/ml ; traitement : guêpe. Point blanc : IgG spécifiques. Point noir : IgE spécifiques.

sente une mastocytose cutanée. La possibilité d'une réaction pseudo-anaphylactique, due à un autre mécanisme qu'une réaction par IgE, est discutée ailleurs [4, 7].

### CONCLUSIONS

Sur la base de cette étude de deux ans nous pouvons conclure en accord avec d'autres chercheurs [2, 5] que :

— les effets secondaires pendant l'immunothérapie avec des venins sont assez communs, surtout pendant l'HR ;

— les patients montrent une grande variation individuelle dans le degré des réponses immunologiques pour les anticorps IgE et IgG spécifiques : répondeurs - non-répondeurs ;

— pendant l'immunothérapie avec le venin de guêpe il y a en général une augmentation des IgG moins importante qu'avec le venin d'abeille ;

— puisqu'il faut obtenir un rapport IgE/IgG augmenté pour une immunothérapie réussie, la connaissance de ce rapport est un moyen important pour adapter chaque schéma de traitement.

### RÉFÉRENCES

1. Hunt K. J., Valentine M. D., Sobotka A. K., Benton A. W., Amodio F. J., Lichtenstein L. M. — A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 157.
2. Lichtenstein L. M., Valentine M. D., Sobotka A. K. — Insect allergy: the state of the art. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, 64, 5.
3. Mueller H. L. — Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J. Asthma Research*, 1966, 3, 331.
4. Müller U., Horat W., Wüthrich B., Conroy M., Reisman R. E. — Anaphylaxis following hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa (in press).
5. Reisman R. E. — Diagnosis and therapy of stinging insect sensitivity. In : Oehling A., Glazer I., Mathov E., Arbesman C., *Advances in allergology and applied immunology*, p. 419. Oxford, New York, Pergamon Press, 1980.
6. Wüthrich B., Arrendal H., Lanner A. — Monitoring of venom specific IgE and IgG antibodies during immunotherapy. In : Johansson S. G. O., *Diagnosis and treatment of IgE-mediated diseases*, pp. 95-106. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981.
7. Wüthrich B., Arrendal H., Lanner A. — Antikörper-Antwortmuster (spezifische IgE und IgG) von Insektenstich-Allergikern unter Immuntherapie mit Giftpräparaten. *Schweiz. med. Wschr.*, 1981, 111, 1756-1765.
8. Wüthrich B., Wick H., Crass B., Wyss S. — Diagnosis of hymenoptera sting hypersensitivity. A comparison between case history, skin test results and specific IgE (RAST) with venom extracts. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)*, 1981, 70, 934-943.