

Article original

Allergie à l'insuline humaine recombinante : à propos de 3 cas avec manifestations immédiates généralisées

Allergy to human recombinant DNA-insulin: 3 cases with generalized immediate allergic reactions

A. Imiela ^a, J.-Y. Tavernier ^b

I. Carrotte-Lefebvre ^c, F. Devemy ^c, E. Delaporte ^a, C. Lamblin ^{b,*}

^a Clinique de dermatologie, hôpital Claude-Huriez, centre hospitalier régional universitaire, 59037 Lille cedex, France

^b Service de pneumologie, centre hospitalier du Docteur-Schaffner, 99, route de La-Bassée, 62300 Lens, France

^c Service de médecine interne, centre hospitalier du Docteur-Schaffner, 99, route de La-Bassée, 62300 Lens, France

Reçu le 7 octobre 2002 ; accepté le 20 janvier 2003

Résumé

La fréquence et la gravité des réactions allergiques à l'insuline ont considérablement diminué depuis l'utilisation des insulines humaines. La prévalence des réactions immédiates au cours de l'insulinothérapie est aujourd'hui estimée à 10 %. Dans la majorité des cas, il s'agit d'allergies aux adjuvants des préparations insuliniques. Les manifestations sont alors le plus souvent localisées au point d'injection et sans gravité. Les allergies à l'insuline proprement dite sont exceptionnelles. Nous rapportons 3 observations de patientes qui présentaient des manifestations allergiques immédiates généralisées après les injections d'insuline. Alors que les tests cutanés étaient négatifs pour plusieurs insulines humaines recombinantes chez des témoins diabétiques non allergiques et des témoins non diabétiques, la positivité de ces tests chez ces 3 patientes suggère l'existence d'une allergie IgE dépendante vis-à-vis de l'insuline humaine.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The frequency and the gravity of allergic reactions to insulin have decreased substantially with the availability of recombinant DNA-human insulins. Today, the frequency of immediate reactions is estimated to be on the order of 10%. Most of these allergic reactions are related to components of these preparations other than insulin. The manifestations are usually benign and localized to the injection site. True insulin allergies are very rare. We report three cases of patients who presented generalized immediate allergic manifestations after insulin injections. Intradermal skin tests with a panel of recombinant DNA-human insulins were negative in nonallergic diabetic controls and non-diabetic controls but positive in our three patients, suggesting the occurrence of IgE-dependant systemic allergy to recombinant DNA-human insulin.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Insuline ; Allergie ; Urticaire ; Réaction généralisée

Keywords: Insulin; Allergy; Urticaria; Generalized reaction; Case report

1. Introduction

L'insuline est une hormone polypeptidique composée de 2 chaînes A et B, injectée pour la 1^{re} fois à l'homme en 1922

pour le traitement d'un diabète de type 1. Les insulines animales, à l'origine de fréquentes manifestations allergiques, ont été remplacées par les insulines humaines hémissynthétiques (insuline porcine modifiée grâce à des procédés enzymatiques) puis recombinantes (préparées par génie génétique). Avec les insulines « modernes », la prévalence des

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : clamblin@ch-lens.fr (C. Lamblin).

réactions liées à un phénomène d'hypersensibilité immédiate est estimée à 10 %. La majorité de ces manifestations sont liées aux composants des préparations insuliniques : conservateurs (phénol, parahydroxybenzoate de méthyle et méta-crésol) et adjuvants (chlorure de zinc et surtout sulfate de protamine des préparations d'insuline à action intermédiaire et prolongée). Le plus souvent, ces réactions restent localisées au point d'injection et régressent spontanément. L'allergie à la molécule d'insuline elle-même est très rare.

2. Observations

2.1. Observation 1

Une femme de 49 ans, présentant un diabète de type 2, insulino-requérant depuis 6 mois, était traitée par Actrapid® et Insulatard®. Elle consultait en juillet 2001 en raison de manifestations survenant quelques minutes après l'injection des préparations insuliniques. Il s'agissait d'une urticaire initialement localisée au point d'injection, rapidement associée à un prurit généralisé, des lésions urticariennes disséminées, un prurit pharyngé et des manifestations dyspnéiques avec perception de sibilants. La sévérité des manifestations cliniques avait conduit à l'arrêt du traitement, en dépit d'un équilibre glycémique précaire. Elle n'avait par ailleurs pas d'antécédent d'allergie médicamenteuse ni terrain atopique personnel ou familial.

2.2. Observation 2

Une patiente de 62 ans présentait un diabète de type 2, insulino-requérant depuis 8 mois, traité par Actrapid® et Insulatard®. Elle consultait en novembre 2001 en raison de la survenue, quelques minutes après l'injection des préparations insuliniques, d'un prurit généralisé puis de lésions urticariennes multiples, situées autour des différents points d'injection habituels, d'une sensation de palpitations et de malaise sans perte de connaissance. L'équilibre glycémique était précaire. Elle n'avait pas d'antécédent allergique ni atopique, personnel ou familial.

2.3. Observation 3

Une patiente de 55 ans, diabétique de type 1 lent, était traitée depuis 6 ans par différentes insulines humaines hémi-synthétiques et recombinantes. Elle consultait en 1998 en raison de manifestations urticariennes localisées au point d'injection puis à distance apparaissant quelques minutes après l'injection des préparations insuliniques. Elle n'avait pas d'antécédent atopique connu personnel ni familial mais signalait une hypersensibilité à l'aspirine à type d'œdème de Quincke. Les tests intradermiques réalisés alors avec les différentes insulines humaines commercialisées (Actrapid®, Insulatard®, Umuline Rapide®, NPH® et Zinc®, Insuman Rapide® et Intermédiaire®, Orgasuline Rapide® et NPH®, Vélosuline®) étaient tous positifs en dehors des IDR avec l'analogue lispro. Malgré la prise régulière d'un traitement

antihistaminique, l'éruption urticarienne s'aggravait avec les différentes insulines humaines, ce qui motivait le recours à l'insuline lispro, d'action très rapide et brève, délivrée de façon continue par voie sous-cutanée par une pompe externe et poursuivie depuis avec une bonne tolérance et un bon équilibre glycémique.

3. Matériels et méthodes

3.1. Tests cutanés

Les tests cutanés ont été effectués avec les préparations insuliniques commercialisées qu'utilisaient les patientes allergiques (Actrapid® et Insulatard®), ainsi qu'avec les analogues de l'insuline, d'action très rapide et brève, lispro (Humalog®, caractérisé par une inversion de la lysine en position 28 et de la proline en position 29 sur la chaîne B) et aspart (Novorapid®, caractérisé par la substitution de la proline par l'acide aspartique en position 28 sur la chaîne B), disponible depuis quelques mois. Les *prick-tests* ont été réalisés avec les solutions pures, dosées à 100 U ml⁻¹. Les tests intradermiques (IDR) ont été effectués avec les solutions diluées au 1/100^e puis au 1/10^e par injection d'un volume d'environ 0,02 ml. À l'aide d'un kit fourni par le laboratoire Novo Nordisk, l'insuline humaine recombinante, l'insuline porcine monocomposée (solutions dosées à 5 U ml⁻¹), les différents excipients et conservateurs (solutions de parahydroxybenzoate de méthyle à 1 mg ml⁻¹, phénol à 2 mg ml⁻¹, méta-crésol à 3 mg ml⁻¹, chlorure de zinc à 0,05 mg ml⁻¹, protamine à 0,35 mg ml⁻¹ et isophane) ont été testés par *prick-tests* avec les solutions pures puis par IDR avec les solutions diluées au 1/10^e puis pures. Les témoins positifs ont été réalisés avec l'histamine et le phosphate de codéine à 9 %, le témoin négatif avec du sérum physiologique phénolé à 0,4 %. Les réactions ont été lues à 20 min. Elles étaient considérées positives si le diamètre de la papule était supérieur d'au moins 3 mm à celui du témoin négatif.

L'exploration a été complétée par des *prick-tests* au latex et avec les principaux pneumallergènes (acariens, squames d'animaux, pollens, moisissures).

L'enquête allergologique cutanée a également été effectuée chez 4 témoins volontaires diabétiques non allergiques (2 femmes et 2 hommes, âgés de 47 à 58 ans, traités depuis 6 semaines à 3 ans par insuline humaine recombinante) et 5 témoins volontaires non diabétiques (3 femmes et 2 hommes âgés de 23 à 32 ans).

3.2. Biologie

Les explorations suivantes ont été réalisées chez les patientes allergiques et les témoins diabétiques :

- dosage des anticorps anti-insuline totaux, par méthode radio-immunologique en phase liquide en utilisant une insuline humaine mono-iodée [1] ;
- recherche d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques dirigées contre les insulines humaine, bovine, porcine et contre la protamine, par CAP System (Pharmacia) ;

Tableau 1
Résultats des tests cutanés, des explorations biologiques et histologiques

	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3
Tests cutanés			
Témoin négatif	–	–	–
Histamine	5 mm	6 mm	3 mm
Phosphate de codéïne	4 mm	4 mm	3 mm
Actrapid® (a)			(98 : IDR 0,1 U ml ⁻¹ : 6 mm
IDR 1 U ml ⁻¹	9 mm	9 mm	–
IDR 10 U ml ⁻¹	15 mm	non fait	6 mm
Insulatard® (b)			
IDR 1 U ml ⁻¹	7 mm	–	– (98 : 2 mm)
IDR 10 U ml ⁻¹	8 mm	8 mm	6 mm (98 : 3 mm)
Humalog® (c)			
IDR 1 U ml ⁻¹	9 mm	7 mm	– (98 : –)
IDR 10 U ml ⁻¹	12 mm	13 mm	7 mm (98 : –)
Novorapid® (d)			
IDR 1 U ml ⁻¹	8 mm	–	–
IDR 10 U ml ⁻¹	11 mm	6 mm	5 mm
Insuline humaine			
IDR 0,5 U ml ⁻¹	9 mm	–	–
IDR 5 U ml ⁻¹	11 mm	7 mm	5 mm
Insuline porcine			
IDR 0,5 U ml ⁻¹	8 mm	6 mm	3 mm
IDR 5 U ml ⁻¹	12 mm	non fait	5 mm
Biologie			
Anticorps anti-insuline	+	+	+
(liaison totale 2,9 % /spécifique 1,13 %)	10,4/7,69	62/60,2	15,2/12,6
IgE anti-insuline bovine	–	–	–
Porcine	–	classe 1	–
Humaine	–	–	–
IgE anti-protamine	–	–	–
Histologie	Capillarite Eosinophiles	Capillarite Eosinophiles Dégranulation des mastocytes	non fait

Composition des préparations insuliniques :

(a) insuline humaine biogénétique, glycérol, métacrésol, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique (qsp pH7), eau pour préparations injectables.

(b) insuline humaine biogénétique, glycérol, métacrésol, sulfate de protamine, phénol, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique (qsp pH7), eau pour préparations injectables.

(c) insuline lispro, glycérol, métacrésol, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, oxyde de zinc, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (qsp pH7 à 7,8), eau pour préparations injectables.

(d) insuline aspart, glycérol, métacrésol, sulfate de protamine, chlorure de zinc, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

- numération formule sanguine (NFS), dosage du complément (C3, C4, CH50), recherche de complexes immuns circulants, dosage des IgE totales et des IgE anti-latex par CAP System (Pharmacia).

3.3. Histologie

Une biopsie cutanée a été effectuée chez les 2 premières patientes, 1 h après réalisation de l'IDR à l'insuline lispro à 10 U ml⁻¹ (anesthésie locale avec une solution de xylocaïne à 1 % non adrénalinée).

4. Résultats

Ils sont résumés dans le Tableau 1.

Chez les 3 patientes présentant des réactions allergiques, l'ensemble des *prick-tests* était négatif. En revanche, les IDR

étaient positives pour toutes les préparations insuliniques testées, y compris avec les analogues et négatives avec les différents adjuvants. On notait cependant chez la 3^e patiente une IDR positive avec une papule de 6 mm avec la solution pure de protamine. Au niveau biologique, on relevait la présence d'anticorps anti-insuline totaux, l'absence d'IgE anti-insuline humaine, bovine, d'IgE anti-protamine et anti-latex. Chez la 2^e patiente, il existait un taux non significatif (classe 1) d'anticorps anti-insuline porcine. La NFS, le taux d'IgE totales, l'exploration du complément étaient normaux. Il n'y avait pas de complexes immuns circulants. L'examen histologique des biopsies cutanées montrait un aspect de capillarite associée à un infiltrat cellulaire riche en éosinophiles et quelques mastocytes dégranulés.

Chez les témoins diabétiques et non diabétiques, l'enquête allergologique cutanée s'est révélée négative pour l'ensemble des préparations insuliniques testées ainsi que pour les

additifs et conservateurs. Biologiquement, on notait la présence d'anticorps anti-insuline totaux chez un témoin diabétique (liaison totale 28,6 % et liaison spécifique 26,3 %). Actuellement, la 3^e patiente poursuit une insulinothérapie continue par pompe. Les 2 autres patientes sont traitées par antidiabétiques oraux. Cependant, le déséquilibre glycémique croissant constaté chez la 1^{re} patiente va sans doute conduire à réintroduire l'insuline prochainement en tentant une accoutumance.

5. Discussion

Les préparations insuliniques peuvent induire 4 types de manifestations allergiques, comme le décrivent A. Barbaud et G. Scherthaner [2,3] : les réactions retardées localisées, qui seraient en rapport avec un phénomène d'hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T, les réactions immédiates localisées, les plus fréquentes et les réactions immédiates généralisées, toutes 2 en rapport avec une réponse médiée par les IgE et enfin les réactions mixtes, pouvant relever de différents mécanismes immunitaires de type I, III voire IV dans la classification de Gell et Coombs. Les additifs et conservateurs, avec en tête la protamine, sont à l'origine de la plupart des réactions allergiques localisées au point d'injection observées au cours des traitements par insuline humaine. En revanche, les réactions immédiates généralisées, exceptionnelles, sont dans la plupart des cas liées à l'insuline elle-même.

La positivité des IDR en lecture immédiate vis-à-vis de l'ensemble des insulines testées et la négativité des tests vis-à-vis des différents adjuvants permet de retenir le diagnostic d'hypersensibilité immédiate à l'insuline chez les trois patientes. La 3^e patiente présente des tests positifs pour les insulines protaminées et non protaminées. L'interprétation de l'IDR à la protamine est délicate car au-delà de 0,1 mg ml⁻¹, cette molécule peut induire des réactions non spécifiques. La positivité de l'IDR à l'insuline porcine dans les 3 cas confirme l'existence d'une réaction croisée entre insulines humaine et animale, liée à des déterminants antigéniques communs [4]. La négativité des IDR chez les témoins diabétiques et non diabétiques souligne la bonne spécificité de la technique utilisée. De même, la sensibilité de cette méthode apparaît satisfaisante, les IDR étant positives dans les 3 cas à la concentration de 10 UI ml⁻¹ (correspondant à l'injection intradermique d'environ 0,2 UI d'insuline par test). Peu d'études évaluant la valeur des tests cutanés dans les allergies à l'insuline sont rapportées. Une technique comparable a été utilisée par différents auteurs, mais sans évaluer ces tests chez des patients témoins [5–7]. Récemment, l'étude cas témoins de Lee et al. a montré une bonne corrélation entre les manifestations cliniques et les réponses aux tests cutanés en cas d'allergie au cours de l'insulinothérapie [8].

Les anticorps anti-insuline ne sont pas spécifiques des réactions allergiques à cette molécule. Ils sont notamment

présents chez 50 à 60 % des diabétiques insulino-dépendants [2]. Cependant, selon De Shazo et al., le taux d'IgE anti-insuline serait significativement plus élevé chez les diabétiques allergiques avec tests cutanés positifs que chez les diabétiques allergiques avec tests cutanés négatifs. Le rapport IgE-IgG anti-insuline serait significativement plus élevé dans le 1^{er} groupe [9]. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de taux significatif d'IgE anti-insuline chez les patientes allergiques mais le dosage a été réalisé 3 à 4 mois après arrêt de l'insulinothérapie chez les 2 premières patientes et au cours de l'insulinothérapie continue pour la troisième.

Différentes hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer l'allergie à l'insuline humaine. La séquence d'acides aminés de l'insuline humaine exogène étant identique à celle de la molécule endogène, la réaction immunitaire est la conséquence de phénomènes complexes. La molécule pourrait devenir immunogène soit du fait de sa présence dans l'organisme à un site inhabituel, soit par modification de sa structure spatiale par polymérisation in situ, dans le tissu sous-cutané ou in vitro, lors du conditionnement [2,10]. Certains auteurs suggèrent que l'atopie ou les antécédents d'allergies médicamenteuses pourraient être des facteurs de risque de développement d'une allergie à l'insuline, essentiellement de type immédiat, mais ceci est controversé [10]. Ici, ces facteurs n'ont pas joué un rôle prépondérant puisque aucune des patientes allergiques n'avait d'antécédent atopique. L'utilisation antérieure d'insuline animale semble augmenter le risque d'allergie à l'insuline. En effet, la plupart des réactions allergiques à l'insuline ont été rapportées chez des patients initialement sensibilisés au cours d'un traitement par insuline animale. En fait, il apparaît que le principal facteur de risque est l'exposition intermittente à l'insuline exogène [3].

Le plus souvent, les réactions allergiques immédiates à l'insuline sont localisées au point d'injection et régressent progressivement, ne compromettant que rarement la poursuite de l'insulinothérapie, éventuellement associée à un traitement antihistaminique oral ou in situ, parfois à des injections simultanées de petites quantités de dexaméthasone (0,05 mg) [2].

Les manifestations allergiques systémiques à l'insuline humaine recombinante sont exceptionnelles et posent d'importantes difficultés thérapeutiques lorsque les antidiabétiques oraux, associés à un régime équilibré, ne suffisent plus. Les antihistaminiques n'étant généralement pas suffisants, certains auteurs ont proposé à titre exceptionnel et avec une extrême prudence une corticothérapie générale dans les formes sévères de sensibilisation, associées à une insulino-résistance [11]. L'utilisation des analogues de l'insuline humaine et le recours à des méthodes d'accoutumance peuvent être proposés.

L'analogue lispro est une molécule considérée comme moins immunogène car la polymérisation est moins impor-

tante et la dissociation rapide [5,12]. Elle a été utilisée avec succès dans des allergies à l'insuline humaine recombinante, localisées ou généralisées [5,6,12]. Cependant, dans les 3 observations, on notait également une sensibilisation à l'insuline lispro, ce qui est exceptionnellement rapporté, de même qu'au nouvel analogue aspart. Gonzalo et al. ont rapporté un cas de sensibilisation à l'insuline lispro [13]. En revanche, il s'agit à notre connaissance des premiers cas rapportés de sensibilisation à l'aspart. Il y a en fait encore peu de données immunologiques concernant l'analogue aspart mais il a déjà été utilisé avec succès dans des cas d'allergie à l'insuline humaine [14,15].

Enfin, une accoutumance peut être tentée, sous surveillance stricte en milieu hospitalier en raison du risque d'accident anaphylactique. Cette méthode est réservée aux allergies sévères à l'insuline humaine recombinante [2]. Elle consiste à administrer, par voie intradermique puis sous-cutanée, initialement de très petites quantités (10^{-5} à 10^{-3} unités) avec augmentation très progressive des doses, jusqu'à obtention d'une dose thérapeutique requise. Il n'existe pas de protocole standardisé mais différentes techniques ont été proposées, la progression des doses pouvant se faire de manière rapide en quelques heures ou de manière prolongée en plusieurs jours, adaptée à la situation clinique [16]. Ces méthodes d'accoutumance apparaissent le plus souvent efficaces mais n'ont été évaluées que sur un nombre limité de patients.

Le recours à une pompe délivrant l'insuline de façon continue se justifie en cas de réactions persistantes, invalidantes ou d'utilisation d'insulines à action rapide. Cette technique est contraignante et exige une bonne compliance. On constate que la 3^e patiente, traitée par insuline lispro en pompe à débit continu avec une excellente tolérance, est pourtant sensibilisée à cette molécule comme le montrent les tests cutanés. Ceci démontre la possibilité d'induction de tolérance par insulinothérapie en pompe à débit continu.

6. Conclusion

Parce que les cas d'allergie à l'insuline sont rares, il existe peu d'études évaluant les tests cutanés et les protocoles d'induction de tolérance. Les tests intradermiques ont ici été

évalués chez des patients diabétiques allergiques et non allergiques. Les adjuvants doivent être testés pour ne pas méconnaître une « fausse allergie » à l'insuline.

Références

- [1] Sodoyez JC, Koch M, Sodoyez-Goffaux M. Anticorps anti-insuline : méthodologie et implications cliniques. *Diabète Metab* 1991;17: 255–69.
- [2] Barbaud A, Got I, Trechot P, Noirez V, Schmutz JL. Allergies cutanées et insulinothérapie : aspects récents, conduite à tenir. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:214–8.
- [3] Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993;16:155–65.
- [4] Grammer LC, Roberts M, Buchanan TA, Fitzsimons R, Metzger BE, Patterson R. Specificity of immunoglobulin E and immunoglobulin G against human (recombinant DNA) insulin in human insulin allergy and resistance. *J Lab Clin Med* 1987;109:141–6.
- [5] Lluch-Bernal M, Fernandez M, Herrera-Pombo JL, Sastre J. Insulin lispro, an alternative in insulin hypersensitivity. *Allergy* 1999;54: 186–7.
- [6] Kumar D. Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care* 1997;20:1357–9.
- [7] Grammer LC, Chen PY, Patterson R. Evaluation and management of insulin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:250–4.
- [8] Lee AY, Chey WY, Choi J, Jeon JS. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. *Acta Derm Venereol* 2002;82:114–7.
- [9] De Shazo RD, Mather P, Grant W, Carrington D, Frentz JM, Lueg M, et al. Evaluation of patients with local reactions to insulin with skin tests and in vitro techniques. *Diabetes Care* 1987;10:330–6.
- [10] Plantin P, Sassolas B, Guillet MH, Tater D, Guillet G. Accidents cutanés allergiques aux insulines, Aspects actuels à propos de 2 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1988;115:813–7.
- [11] Ganz MA, Unterman T, Roberts M, Uy R, Sahgal S, Samter M, et al. Resistance and allergy to recombinant human insulin. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:45–51.
- [12] Panczel P, Hosszufalusi N, Horvath MM, Horvath A. Advantage of insulin lispro in suspected insulin allergy. *Allergy* 2000;55:409–10.
- [13] Gonzalo MA, De Argila D, Revenga F, Garcia JM, Diaz J, Morales F. Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *Allergy* 1998;53:106–7.
- [14] Airaghi L, Lorini M, Tedeschi A. The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2001;24:2000.
- [15] Yasuda H, Nagata M, Moriyama H, Fujihira K, Kotani R, Yamada K, et al. Human insulin analog insulin aspart does not cause insulin allergy. *Diabetes Care* 2001;24:2008–9.
- [16] Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I. Management of insulin allergy. *Allergy* 2001;56:919–20.