Efficacité et tolérance d'un protocole d'accoutumance au venin d'hyménoptères en 3 heures 30

F. PHILIP-JOET, F. ANFOSSO-CAPRA, M. REYNAUD-GAUBERT, A. ARNAUD *

RÉSUMÉ

Le but de cette étude est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un protocole d'accoutumance rapide au venin d'hyménoptères, et de réaliser une approche de ses mécanismes immunologiques. Dans ce cadre, une dose totale de 171,1 µg de venin a été administrée à doses progressivement croissantes sur une période de 3 h 30. Le taux d'histamine plasmatique a été mesuré avant, pendant le rush, mais aussi, après les injections de rappel. Tous les patients ont été désensibilisés avec succès et les injections de rappel ont été bien tolérées dans tous les cas. Pendant le rush, les histaminémies ont augmenté progressivement atteignant un maximum en 3 heures. Ces taux de base n'ont pas varié avant et un an après l'immunothérapie ni après les injections de rappel quand les dosages ont pu être pratiqués. Cette méthode de désensibilisation rapide au venin d'hyménoptères s'avère bien supportée et efficace sur le plan clinique et biologique.

SUMMARY

Efficacy and safety- acceptability of a 3 hour 30 minute hymenoptera venom habituation protocol. — The aim of this study was to evaluate the safety-acceptability and efficacy of a rapid hymenoptera venom habituation protocol and to indicate an approach to its immunological mechanisms. In this context, a total dose of 171.1 µg of venom was given at progressively increasing doses over a period of 3 hours 30 minutes. Plasma histamine levels were measured before and during the rush, but also after booster injections. All patients were successfully desensitized and booster injections were well tolerated in all cases. Plasma histamine levels increased progressively during the rush to reach a maximum in 3 hours. These basal levels did not vary before and one year after immune therapy, nor after booster injections when measurements were possible. This method of rapid desensitization to hymenoptera venom proved to be well tolerated and effective on the basis of clinical and laboratory parameters.

Plusieurs décès causés par une hypersensibilité au venin d'hyménoptères sont rapportés chaque année. L'immunothérapie à l'aide d'antigènes purifiés de venin est une méthode efficace et bien supportée. Différentes méthodes de désensibilisation sont décrites [4, 10, 12, 15]. Une injection de rappel de 100 µg de venin est considérée comme suffisante pour la proteetion durable de 95 p. cent des patients [16]. Cette étude a pour but de présenter un protocole de désensibilisation au venin réalisé en 3 h 30 suivie d'une dose de rappel mensuelle de 100 µg pendant un an. Comme il n'est pas clairement établi quelles sont les modifications de la libération de médiateurs au cours de l'accoutumance, nous avons effectué des dosages d'histamine plasmatique au cours et à distance du rush.

MALADES ET METHODES

Malades

Treize patients (9 hommes et 4 femmes) consultant dans notre service en vue d'une désensibilisation aux hyménoptères ont été inclus dans cette étude en accord avec les recommandations prévues pour un tel traitement [5]. Leur âge était compris entre 15 et 62 ans et tous avaient présenté une réaction systémique de nature anaphylactique après piqûre d'abeille ou de guêpe dans les mois précédents. Les symptômes relatés associaient diversement urticaire, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension compliquée dans trois cas d'une perte de connaissance. Aucun sujet n'avait auparavant bénéficié d'une désensibili-

* Service de Pneumologie. Allergologie, CHU Nord, Marseille.

Tirés à part : Dr F. Philip-Joet, Service de Pneumologie Allergologie, CHU Nord, 13326 MARSEILLE CEDEX 15.

Reçu le 12 mai 1990. Accepté le 1er août 1990.

PHILIP-JOET F., ANFOSSO-CAPRA F., REYNAUD-GAUBERT M., ARNAUD A. — Efficacité et tolérance d'un protocole d'accoutumance au venin d'hyménoptère en 3 heures 30. **Rev. fr. Allergol.**, 1990, **30** (4), 221-224.

TABLEAU I

Temps	*Traitement*
0 min	0,1 µg de venin
30 min	1 µg de venin
60 min	10 µg de venin
90 min	20 µg de venin
150 min	40 µg de venin
210 min	100 µg de venin

sation avec des antigènes issus de venin ou de corps totaux d'insectes. Un consentement éclairé était obtenu pour chaque patient.

Diagnostic

Plusieurs tests cutanés ont été réalisés sur l'avant-bras avec des venins de " honey-bee ", " yellow Jacket " et " wasp " (Dome) à des concentrations allant de 0,001 à 1 µg/ml. Le test était considéré comme positif quand existaient une papule de plus de 5 mm entourée d'un érythème de plus de 10 mm avec le venin, une réaction négative au diluant et positive au phosphate de codéïne. L'hypersensibilité était également documentée par la détection d'IgE spécifiques au venin (RAST de classe 2 ou plus).

Protocole de désensibilisation

7 patients ont été désensibilisés au venin de " yellow-jacket ", 2 à celui de " honey-bee " et 4 à celui de " wasp ". Le rush a été effectué sur une durée de 3 h 30 comme il est décrit sur le tableau I. Les patients ont été surveillés cliniquement toutes les 30 minutes, jusqu'à 2 heures après la dernière injection (pouls, tension artérielle, fréquence respiratoire). Cette immunothérapie a toujours été réalisée à proximité d'une unité de soins intensifs.

Injections de rappel

Une dose de 100 µg de venin a été administrée 15 jours après la désensibilisation. Cette dose de rappel a été ensuite renouvelée tous les mois pendant la première année.

Dosages d'histamine

Afin d'apprécier le rôle éventuel joué par les médiateurs libérés au cours de la désensibilisation, nous avons dosé de façon concomitante l'histamine plasmatique à différentes phases du traitement. Pour les 13 patients, nous avons effectué des prélèvements sanguins au cours du rush, puis avant les injections de rappel de 15 jours, 3 mois et 1 an. Des prélèvements ont également été réalisés 5-10-20 et 60 minutes après l'injection de rappel de 15 jours et 3 mois chez 6 patients, et de 1 an chez tous les patients. Le sang a été prélevé sur des tubes contenant de l'EDTA et immédiatement centrifugé à 4 °C pendant 40 min. Les deux tiers supérieurs du surnageant ont été congelés à — 80 °C. Le dosage de l'histamine a été effectué par méthode radio-immunologique à l'aide d'anticorps monoclonaux d'un dérivé acylé de l'histamine selon la méthode de Morel et coll. [9]. Cette méthode de dosage permet la détection de 50 ng d'histamine par litre de plasma ; elle fournit pour le sujet non allergique une valeur de référence 0,37 ± 0,18 µg/l de plasma.

Les différences observées entre les taux d'histamine ont été appréciées par analyse de variance et test t apparié.

RÉSULTATS

Résultats cliniques

Les 13 patients ont bénéficié du protocole complet de désensibilisation. Une dose totale de 171,1 µg de venin a été injectée sur une durée de 3 h 30. Dans tous les cas, la réaction inflammatoire locale apparue au point d'injection a disparu spontanément dans les heures suivantes. Un patient, en cours de désensibilisation à la guêpe, a présenté une réaction urticarienne généralisée quelques minutes après l'injection de 40 µg ; dans ce cas, le traitement a alors été interrompu et repris 2 jours plus tard permettant d'atteindre la dose de 100 µg sans effet indésirable. Les injections de rappel ont toujours été bien tolérées avec parfois une légère réaction locale. Six patients ont été repiqués par des hyménoptères ; aucun n'a présenté de réaction anaphylactique.

Dosage d'histamine au cours du rush

Les taux de base d'histamine n'ont pas varié significativement (moyenne : 0,36 µg/l, extrêmes : 0,19 - 0,68 µg/l). Durant le rush, les taux d'histamine ont augmenté jusqu'à un maximum noté 3 heures plus tard, c'est-à-dire juste avant la dose de 100 µg, puis ont diminué progressivement. Un même profil de courbe d'histaminémie a été observé chez tous les patients, avec cependant de grandes variations d'amplitude interindividuelles (fig. 1). Chez le sujet qui a présenté une urticaire durant la désensibilisation, l'histamine plasmatique a augmenté de façon plus importante puis a progressivement diminué à l'arrêt de la thérapeutique. Cependant deux jours plus tard, le niveau basal était toujours supérieur à celui noté avant le rush, et l'amplitude de la variation a alors été plus modérée (fig. 2).

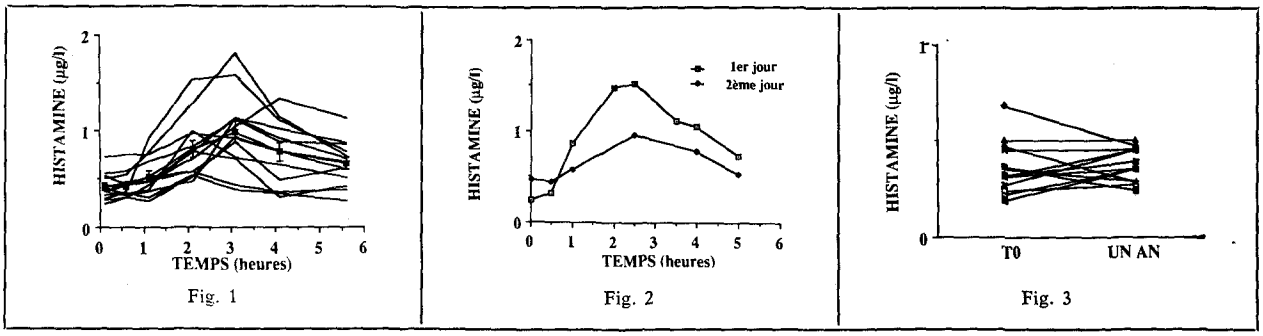

Fig. 1 Fig. 2 Fig. 3

Fig. 1. — Taux d'histamine plasmatique durant le rush.
Fig. 2. — Taux d'histamine plasmatique durant les deux rushs successifs chez le patient ayant présenté une réaction urticarienne.
Fig. 3. — Taux d'histamine plasmatique avant le rush et après l'injection de rappel d'un an.

Dosages d'histamine au cours de l'année suivant le rush

Il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs d'histamine de base mesurées avant le rush, et celles mesurées avant l'injection de rappel au 15e jour, au 3e mois et un an après le rush (fig. 3). Il en était de même pour les dosages effectués chez 6 patients après les injections de rappel.

DISCUSSION

Différents protocoles de désensibilisation rapides et efficaces ont été rapportés pour la protection des sujets allergiques aux piqûres d'hyménoptères [6, 15]. La durée de la plupart des méthodes d'accoutumance varie de 3 jours à 7 semaines [4, 10, 12], mais plus récemment un traitement en 6 heures a été proposé [14]. Dans le protocole que nous utilisons actuellement, la dose maximale est atteinte en 3 h 30 [1]) ; dans cette étude, en dehors d'une légère réaction inflammatoire au point d'injection, seule une réaction systémique d'évolution bénigne a été observée. Bien que les résultats rapportés ici portent sur un nombre limité de patients en particulier avec les venins d'abeille, ils répondent aux critères d'efficacité clinique comparables à ceux des méthodes classiques de désensibilisation. Tous les patients inclus dans cette étude ont poursuivi leur traitement avec succès et ont parfaitement bien toléré des doses d'entretien de 100 µg de venin pendant un an.

Il est généralement admis que la dose de 100 µg de venin, sensiblement équivalente à 2 piqûres d'hyménoptères, est suffisante pour témoigner d'une tolérance chez les sujets allergiques [6].

La réponse immunologique au venin d'hyménoptères au cours de l'immunothérapie s'accompagne de variations plasmatiques des immunoglobulines (Ig). Après une élévation initiale des IgE spécifiques dans un délai de quelques jours (8 à 15 jours) suivant le rush, on assiste à leur diminution à un niveau pré-thérapeutique. Les IgG4 s'élèvent de façon importante quand la dose de maintenance est atteinte, la réponse IgG n'étant pas semble-t-il corrélée à la dose cumulée de venin [8]. L'hypersensibilité cutanée au venin serait significativement réduite au bout de 6 mois de traitement [8].

L'évolution des tests cutanés et du profil des immunoglobulines sont ainsi retenus classiquement comme paramètre décisionnel quant à l'arrêt de l'immunothérapie [2, 11, 13]. Cependant certains insistent sur la grande variabilité de la durée de modification du profil des immunoglobulines et de la négativation des tests cutanés [7]. Cette variabilité serait influencée par la durée du rush [6], ou la dose d'entretien adoptée [3].

Cependant ces stigmates immunologiques correspondant à des effets retardés du traitement ne sont observés que durant la maintenance, et aucune donnée biologique n'est interprétable durant le rush. L'efficacité de la désensibilisation rapide suppose un mécanisme de nature différente de ceux auparavant rapportés. Nous avons ainsi noté une élévation de l'histamine plasmatique dans tous les cas au cours du rush. Il est également apparu que si l'amplitude de la courbe d'histaminémie en fonction du temps varie fortement d'un patient à l'autre, son allure reste sensiblement la même. Enfin, la distribution des taux de base de ce médiateur avant le rush est la même que chez les patients non allergiques.

De hautes valeurs d'histamine plasmatique sont souvent associées à des réactions cliniques inflammatoires marquées. Un seul patient a présenté une réaction anaphylactique de type urticarien au cours du rush, avec histamino-libération mas-

sive après une injection de 40 µg de venin de guêpe. Ce patient a pu poursuivre cependant son traitement deux jours plus tard. Durant la 2e tentative d'accoutumance, seules de minimes variations du médiateur ont été notées, témoignant d'une réactivité moindre des cellules histaminolibératrices. L'immunothérapie a été efficace puisque les injections de rappel ont été bien tolérées.

Cette étude montre que chez les patients désensibilisés avec succès, les taux d'histamine sérique varient peu, si l'on s'en réfère aux dosages effectués dans les heures suivant les injections de rappel. Cette constatation peut être utile pour apprécier le degré de tolérance au venin.

Sur la base de ce travail, il apparaît que ce protocole de désensibilisation rapide est bien supporté et assure une protection efficace des sujets allergiques. L'induction d'une tolérance en 3 h 30 s'associe à une augmentation significative de la libération plasmatique d'histamine au cours du rush qui ne se produit pas lors des injections de rappel.

REFERENCES

1. Birnbaum J., Vervloet D., Charpin J., Arnaud A. — Désensibilisation accélérée aux hyménoptères. *Rev. fr. Allergol.*, 1986, *26*, 212-213.
2. Bousquet J., Müller U., Dreborg S., Jarish R., Malling H., Mosbech H., Urbanek R., Youlten R. — Immunotherapy with hymenoptera venoms. Position paper of the working group on immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 1987, *42*, 401-413.
3. Bousquet J., Knani J., Velasquez G., Menardo J.L., Guilloux L., Michel F.B. — Evolution of sensitivity to hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1989, *84*, 944-950.
4. Clayton W., Reisman R., Mueller U., Arbesman C. — Modified rapid venom desensitization. *Clin. Allergy*, 1983, *13*, 123-129.
5. Golden D., Schwartz H. — Guidelines for venom immunotherapy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1986, *77*, 727-728.
6. Golden D., Valentine M., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L. — Regimens of hymenoptera venom immunotherapy. *Ann. Intern. Med.*, 1980, *92*, 620-624.
7. Graft D., Schuberth K., Kagey-Sobotka A., Kwiterovich K., Niv Y., Lichtenstein L., Valentine M. — Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1987, *80*, 162-166.
8. Malling H.J., Djurup R., Sondergaard I., Weeke B. — Clustered immunotherapy with yellow jacket venom. *Allergy*, 1985, *40*, 373-383.
9. Morel A., Delaage M. — Immunoanalysis of histamine through a novel chemical derivatization. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1988, *82*, 646-65 4.
10. Nataf P., Guinnepain M., Herman D. — Rush venom immunotherapy : a 3- day programme for hymenoptera sting allergy. *Clin. Allergy*, 1984, *14*, 269-275.
11. Randolph C., Reisman R. — Evaluation of decline in serum venom-specific IgE as a criterion for stopping venom immunotherapy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1986, *77*, 823-827.
12. Thurnheer U., Müller U., Stoller R., Lanner A., Hoigne R. — Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy : comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. *Allergy*, 1983, *38*, 465-475.
13. Urbanek R., Kuhn W., Forster J. — Prolonged venom immunotherapy : specific IgE and IgG antibodies as criteria for discontinuation of treatment. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1984, *73*, 188- A 319.
14. Van Der Zwan J., Flinterman J., Jankowski I., Kerchaaert J. — Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *Br. med. J.*, 1983, *287*, 1329-1331.
15. Yunginger J., Paul B., Jones R., Santrach P. — Rush venom immunotherapy program for honey bee sting sensitivity. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, *63*, 340-347.

■ ■ ■