

Fait clinique

Réactions anaphylactiques graves aux hyménoptères et mastocytose cutanée : intérêt et difficulté de l'immunothérapie spécifique

Severe anaphylactic reactions to hymenoptera stings and cutaneous mastocytosis: interest and difficulties of immunotherapy

J.P. Kraemer, N. Hutt, F. De Blay, G. Pauli *

Service de pneumologie, hôpital Lyautey, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

Reçu le 5 août 2003 ; accepté le 6 août 2003

Résumé

Nous rapportons deux cas de mastocytose cutanée associés à des accidents anaphylactiques après piqure d'hyménoptères. Un mécanisme IgE dépendant est affirmé dans un cas par les tests cutanés et la présence d'IgE spécifiques. Le traitement de désensibilisation a été réalisé avec succès dans un cas et a dû être interrompu dans l'autre en raison de réactions secondaires généralisées. Ces cas exceptionnels sont en accord avec ceux déjà rapportés dans la littérature et confirment la gravité clinique de cette association et l'hétérogénéité des données du bilan allergologique.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

We report two cases of cutaneous mastocytosis associated with anaphylactic reactions after hymenoptera stings. An IgE-mediated mechanism was confirmed in one case by cutaneous tests and radioimmunoassay (CAP RAST). Specific immunotherapy was successful in one case but was interrupted in the second case because of generalized secondary reactions. These rare cases are concordant with those reported in the literature, and confirm the severity of symptoms and the heterogeneity of the results of allergological investigations.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Venins d'hyménoptères ; Mastocytose ; Tryptase

Keywords: Hymenoptera venom allergy; Mastocytosis; Tryptase

1. Observations

Peu d'observations ont été rapportées associant une mastocytose cutanée et des réactions anaphylactiques survenant après piqure d'hyménoptère [1–3], mais la gravité des réactions observées a été d'emblée soulignée. Nous rapportons deux observations personnelles qui illustrent des situations différentes au cours desquelles ce diagnostic a été évoqué et qui montrent les difficultés rencontrées pour la mise en place de l'immunothérapie spécifique. Dans l'observation la plus

ancienne, le mécanisme d'une réaction IgE-dépendante n'a pu être démontré ; dans l'observation la plus récente, l'allergie au venin de guêpe est confirmée, mais la désensibilisation spécifique a entraîné des réactions secondaires généralisées.

1.1. Observation n° 1

Madame W.D., 57 ans, consulte pour la première fois en 1988. Elle avait présenté auparavant, en 1970 et 1974, des réactions anaphylactiques sévères (avec collapsus et urticaire généralisée) survenant 15 minutes après une piqure de guêpe. Le bilan allergologique avait mis en évidence à l'époque des tests cutanés positifs avec un extrait de corps entier de guêpe.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gabrielle.pauli@chru-strasbourg.fr (G. Pauli).

Une désensibilisation spécifique avait été réalisée pendant un an avec un extrait de corps entier. En 1976, le diagnostic d'urticaire pigmentaire est posé au service de dermatologie sur des constatations purement cliniques. En 1987, la patiente est piquée par une abeille à deux reprises et présente uniquement des réactions locales. En 1988, après la piqûre par un insecte non identifié, surviennent en quelques minutes un malaise, un collapsus (tension systolique à 8) et une dyspnée sans perte de connaissance. Le bilan allergologique montre alors des tests intradermiques vis-à-vis des venins, uniquement positifs à 1 µg/ml pour le venin d'abeille ; les recherches d'IgE spécifiques vis-à-vis des venins de guêpe et d'abeille étaient négatives. Le test d'histaminolibération des basophiles était positif (pour le venin d'abeille *Apis mellifera* DHS et venin de guêpe *Vespula* DHS) ; la libération d'histamine était cependant dose-dépendante sans inhibition aux fortes concentrations (absence de courbe en dôme). Devant la gravité des accidents cliniques, une désensibilisation accélérée réalisée en un jour et demi est effectuée simultanément avec deux venins d'hyménoptères (progression de 0,1 ml à 10^{-3} µg/ml jusqu'à 1 ml à 100 µg/ml). En-dehors d'une réaction locale aux doses élevées il n'y a pas eu d'effets secondaires. Par la suite les injections sont poursuivies à la dose de 100 µg toutes les six semaines ; la patiente signale l'apparition d'un prurit se prolongeant pendant cinq à huit jours mais qui disparaît après l'association d'un traitement antihistaminique. La désensibilisation est poursuivie pendant quatre ans. La patiente, ultérieurement, après de nouvelles piqûres de guêpe (2 épisodes de 3 piqûres simultanées) n'a plus présenté de réaction généralisée.

1.2. Observation n° 2

Madame G.D., 37 ans, consulte en 2002 après la survenue d'un accident particulièrement sévère suite à une piqûre de guêpe au niveau du bras. Outre les signes de collapsus la gravité de l'accident est attestée par une perte de connaissance et des signes digestifs (douleurs abdominales et diarrhées). Des piqûres antérieures de guêpes avaient été tolérées. Dans les antécédents de la patiente on notait, en outre, une rhinite saisonnière aux graminées désensibilisée uniquement de septembre 1982 à mars 1983 en raison de la survenue de réactions syndromiques en cours de désensibilisation.

En 1983, le diagnostic d'urticaire pigmentaire est affirmé par une biopsie cutanée en présence de signes cliniques très évocateurs : lésions cutanées typiques au niveau du tronc et des membres, et prurit diffus à la chaleur. En 1984, le diagnostic de rectocolite ulcéro-hémorragique avait été posé après la survenue de rectorragies glaireuses.

Le bilan étiologique confirme le terrain atopique (tests cutanés et RAST positifs aux graminées), les tests cutanés vis-à-vis du venin de guêpe (*Vespula* « Stallergènes ») sont positifs à 1 µg, alors que les tests au venin d'abeille (*Apis mellifera* « Stallergènes ») sont négatifs ; les IgE spécifiques (Cap RAST Pharmacia) sont de classe 2 pour le venin de guêpe *Vespula*. Le dosage de la tryptase sérique est élevé à 65,4 µg/ml (normale < 13,5 µg/ml).

En janvier 2003, une désensibilisation accélérée est effectuée au cours d'une hospitalisation. Les injections de 0,1, 1, 10 et 30 µg/ml sont bien tolérées ; dix minutes après l'injection de 40 µg, la patiente présente des douleurs abdominales, des vomissements et une chute tensionnelle à 85/35. Les signes cliniques régressent en quelques minutes après remplissage, antihistaminiques et corticoïdes sans nécessité de recours à l'administration d'adrénaline. Quinze jours plus tard, la patiente prémédiquée pendant trois jours par antihistaminiques (cétirizine 10 mg), présente cinq minutes après l'injection de 20 µg des crampes abdominales, un flush et des diarrhées. Après réduction des doses et tolérance de 30 µg de venin, elle présente à nouveau des réactions généralisées. Ultérieurement, lors d'une dose plus faible (15 µg) la patiente se plaint dans les cinq minutes d'une sensation de malaise, de palpitations, de bouffées de chaleur et de nausées. Ces signes d'intolérance à la désensibilisation conduisent à proposer un arrêt de l'immunothérapie spécifique. La patiente est informée du risque lié aux piqûres d'hyménoptère et a constamment en sa possession deux ampoules de 0,5 mg d'adrénaline injectable (Anapen®).

2. Discussion

Ces deux observations illustrent les cas cliniques rapportés dans la littérature, qui ne sont pas tous homogènes. Dans notre cas le plus ancien, les accidents anaphylactiques étaient évidents sur le plan clinique, mais nous n'avons pas eu de confirmation d'un mécanisme IgE-dépendant. L'évolution cependant a été satisfaisante après un traitement de désensibilisation mené pendant quatre ans et arrêté maintenant depuis huit ans. La patiente a été repiquée sans réaction secondaire. Dans les trois observations initiales rapportées par Muller en 1983, la recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis des venins était négative, mais les intradermoréactions étaient positives à des concentrations significatives (0,1 et 0,3 µg/ml) [1]. Dans une série plus récente, la même équipe rapporte que deux cas sur dix ont des tests cutanés négatifs, et que cinq cas sur dix ont des recherches d'IgE spécifiques négatives vis-à-vis des venins [2]. Il apparaît donc clairement d'après les données publiées que des manifestations anaphylactiques graves après piqûres d'hyménoptères peuvent s'accompagner dans le cas de mastocytose d'un bilan allergologique négatif.

Dans notre deuxième observation le diagnostic de choc anaphylactique IgE-médié est corroboré par la positivité des tests cutanés à 1 µg/ml et des IgE spécifiques positives de classe 2 vis-à-vis du venin de guêpe *Vespula*. La première observation d'allergie au venin de guêpe confirmée à la fois par des tests cutanés et la biologie au cours d'une mastocytose a été rapportée par Price et al. en 1987 [3]. Par la suite plusieurs observations identiques d'allergie aux venins d'hyménoptères associée à des mastocytoses ont été rapportées [2,4,5]. Néanmoins, l'association d'une allergie aux venins d'hyménoptères et d'une mastocytose reste une entité peu

fréquente du fait de la rareté de la mastocytose (1 cas sur 1000 à 8000 consultants en dermatologie [6]) mais cette association ne doit cependant pas être méconnue. Une publication récente met l'accent sur l'intérêt du dosage de la tryptase sérique en cas de réaction anaphylactique grave aux hyménoptères, même en l'absence des signes cutanés de mastocytose [7]. La tryptase est un marqueur sérique de l'activation des mastocytes, en particulier l'alphatryptase qui est augmentée chez les patients présentant une mastocytose [8]. Ludolph-Hauser et al. [7] détectent 11 fois une mastocytose, affirmée par biopsie histologique dans neuf cas, parmi 37 patients ayant eu des chocs sévères après piqûres d'hyménoptères alors que la mastocytose n'était connue que dans deux observations.

Les mécanismes physiopathologiques de ces réactions sévères semblent davantage liés à la mastocytose qu'à un degré de sensibilisation particulièrement élevé vis-à-vis des venins d'hyménoptères. Il n'existe, en effet, pas de corrélation entre la sensibilité au venin (déterminée par tests cutanés ou IgE spécifiques) et la gravité d'une réaction anaphylactique aux venins d'hyménoptères [9]. Les réactions anaphylactiques observées en l'absence de sensibilisations démontrées vis-à-vis du venin d'hyménoptères suggèrent la possibilité de dégranulation des mastocytes sous l'effet de composants du venin d'hyménoptères dont certains peptides ont un effet histaminolibérateur reconnu.

Le problème essentiel posé par ces observations rares mais de grande gravité est celui de la prise en charge thérapeutique. L'indication de la désensibilisation est formelle lorsque le mécanisme IgE-dépendant est démontré, mais elle a également été préconisée en l'absence d'IgE spécifiques circulantes et de tests cutanés positifs pour des concentrations non significatives [1,2]. Les observations rapportant des désensibilisations vis-à-vis du venin d'hyménoptères, dans des cas d'association à une mastocytose, sont relativement rares [2,4]. Néanmoins, dans cinq cas sur 15 cas publiés [2], on note au cours de la désensibilisation la survenue de réactions systémiques dont la gravité peut conduire à l'arrêt de l'immunothérapie, comme cela fut le cas dans notre deuxième observation. La durée du traitement est également discutée. En effet, Elberink et al. [5] rapportent deux cas désensibilisés au venin d'hyménoptères pendant deux ans et demi, qui ont présenté un choc anaphylactique mortel après l'arrêt de la désensibilisation (respectivement après 9 ans et 15 mois d'arrêt), malgré l'administration rapide d'épinéphrine. Ces auteurs soulignent la gravité extrême de l'association mastocytose et allergie au venin d'hyménoptères, et

préconisent pour les patients atteints de mastocytose des méthodes de prévention drastiques. Toutefois, plusieurs publications soulignent l'efficacité de la désensibilisation spécifique chez des patients repiqués par des hyménoptères, sans survenue de réaction anaphylactique, ainsi que nous avons pu le constater dans notre première observation.

3. Conclusion

En conclusion, en cas de réaction anaphylactique particulièrement sévère après piqûre d'hyménoptère, il peut être utile d'effectuer à distance un dosage sérique de la tryptase, ce qui pourrait permettre de diagnostiquer des mastocytoses jusque là méconnues. Si la mastocytose cutanée, de loin la plus fréquente, est reconnue, le traitement de désensibilisation spécifique devrait être retenu, compte tenu de la gravité des symptômes, même si le bilan allergologique n'est pas concluant. Ce traitement devrait être prolongé au delà de la durée classique au vu des données de la littérature.

Références

- [1] Müller UR, Horat W, Wüthrich B, Conroy M, Reisman RE. Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:685–9.
- [2] Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:11–5.
- [3] Price LA, Safko M. Bee venom allergy in a patient with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:407–9.
- [4] Engler RJM, Davis WS. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: successful treatment in a patient with systemic mast cell disease. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:556–9.
- [5] Elberink JNGO, De Monchy JGR, Kors JW, Van Doormaal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–4.
- [6] Golkar L, Bernhard JD. Mastocytosis. *Lancet* 1997;349:1379–85.
- [7] Ludolph-Hauser D, Rüff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361–3.
- [8] Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren SL, Zweiman B, Worobee AS, et al. The α form of human tryptase is the predominant type in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest* 1995;96:2702–10.
- [9] Van Der Linden PWG, Hack E, Struyvenberg A, Van Der Zwan JC. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:151–9.