



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication brève

Choc anaphylactique à l'insuline humaine recombinante : suivi d'un protocole d'accoutumance par tests d'activation des basophiles

Anaphylactic shock to human insulin: Follow-up of a desensitization protocol by basophil activation test

S. Luyasu^{a,*}, N. Hougardy^b, F. Hasdenteufel^c, S. Jacquenet^d, E. Weber^e, A. Moneret-Vautrin^c, G. Kanny^c

^a Service de réanimation médicale, les cliniques du sud-Luxembourg, 137, rue des Déportés, 6700 Arlon, Belgique

^b Laboratoire de biologie clinique, les cliniques du sud-Luxembourg, 137, rue des Déportés, 6700 Arlon, Belgique

^c EA 3999, service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital Central, CHU de Nancy, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France

^d Genclis SAS, 15, rue du Bois de la Champelle, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^e Service de médecine interne, les cliniques du sud-Luxembourg, 137, rue des Déportés, 6700 Arlon, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Insuline
Choc anaphylactique
Accoutumance
Allergie médicamenteuse
Cytométrie flux
Basophiles

RÉSUMÉ

Introduction. – Une molécule responsable d'une anaphylaxie peut être jugée indispensable au traitement d'un patient. C'est le cas de l'insuline chez un patient diabétique. Nous rapportons une observation de choc anaphylactique à l'insuline humaine recombinante associée à la protamine, avec succès d'un protocole d'accoutumance rapide à l'insuline humaine sans protamine.

Observation. – Un homme de 50 ans atteint d'un diabète de type 2 présentait, un an après le début de l'insulinothérapie, un choc anaphylactique quelques minutes après une injection sous-cutanée d'insuline humaine recombinante associée à la protamine (Insulatard®). La mise en place d'un protocole d'accoutumance à l'insuline humaine permettait d'utiliser deux analogues d'insuline humaine sans protamine (aspartate et glargine) pour traiter ce patient, avec un succès maintenu à deux ans. Un mécanisme IgE-dépendant était démontré par tests cutanés positifs à l'insuline et à la protamine ainsi que par la présence d'IgE spécifiques à l'insuline. L'acquisition et le maintien de la tolérance étaient suivis par tests cutanés, test de Maunsell, dosages des IgE et IgG4 spécifiques, et tests d'activation des basophiles. La baisse de la sensibilité des basophiles à l'insuline humaine est un marqueur précoce de l'acquisition de la tolérance.

Conclusion. – L'efficacité de l'accoutumance à l'insuline humaine chez ce patient ayant présenté un choc anaphylactique souligne l'importance de définir les modalités de mise en place de tels protocoles et de suivi de l'acquisition de la tolérance.

© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Introduction. – Despite the occurrence of a severe allergic reaction including an anaphylactic shock, a drug may remain essential and impossible to replace. This may be the case of insulin in a diabetic patient. We describe the case of an anaphylactic shock to human insulin in whom a desensitization protocol was successfully achieved.

Case report. – A 50-year-old type 2 diabetic man presented one year after initiation of the insulin therapy an anaphylactic shock following the subcutaneous administration of a human insulin containing protamine (Insulatard®). A desensitization protocol to human insulin was performed and allowed to use two human insulin analogues containing no protamine (aspartate and glargine), with a two-year event-free follow-up. Positive skin tests with insulin and protamine, and the presence of insulin specific IgE were evidenced of an IgE-mediated mechanism. Desensitization was monitored by skin tests, Maunsell's test, measurement of

Keywords:
Insulin
Anaphylactic shock
Desensitization
Tolerance induction
Drug allergy
Flow cytometry
Basophils

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : sluyasu@clinsudlux.be (S. Luyasu).

specific IgE and IgG4, and the basophil activation test. The decrease of basophil sensitivity to insulin is an early marker for tolerance induction.

Conclusion. – The effectiveness of the desensitization to human insulin underlines the importance to define the modalities of such desensitization protocol and of the monitoring of the tolerance induction.

© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les hypersensibilités médicamenteuses sont fréquentes, la prévalence étant estimée à 7% [1]. L'allergie IgE-dépendante à l'insuline humaine et à ses analogues est rare [2,3]. Le choc anaphylactique représente la forme la plus sévère des hypersensibilités immédiates.

Une molécule responsable d'une anaphylaxie peut être jugée indispensable au patient, comme par exemple l'insuline chez un patient diabétique. C'est dans ce contexte qu'ont été développés des protocoles d'accoutumance [4]. L'objectif est d'induire un état de tolérance vis-à-vis du médicament responsable de la réaction allergique, permettant ainsi son utilisation pour le traitement du patient.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui gouvernent l'acquisition de la tolérance sont mal connus. Par la libération de leurs médiateurs, les mastocytes et les basophiles sont les cellules effectrices de la réaction allergique IgE-dépendante. Ces cellules semblent également avoir un rôle clé dans l'induction de la tolérance. Ainsi, il a été montré que les mastocytes et les basophiles participent à l'accoutumance par une diminution de l'expression de « signal transducing molecules » tels que syk [5].

Nous rapportons une observation de choc anaphylactique à l'insuline humaine recombinante et à la protamine, avec succès d'un protocole d'accoutumance rapide à l'insuline humaine sans protamine. Le mécanisme IgE-dépendant est démontré par tests cutanés et présence d'IgE spécifiques à l'insuline. L'acquisition de la tolérance est évaluée par tests cutanés, test de Maunsell et suivi biologique de la sensibilisation à l'insuline humaine : IgE et IgG4 spécifiques, tests d'activation des basophiles (TAB). La baisse de la sensibilité des basophiles à l'insuline humaine est corrélée à l'acquisition de la tolérance.

Cette observation démontre l'intérêt de réaliser un bilan allergologique pour mettre en place et suivre un protocole d'accoutumance médicamenteuse chez un patient ayant présenté une réaction anaphylactique à un médicament indispensable à la prise en charge de sa pathologie.

2. Patient et méthodes

Un homme de 50 ans, atteint d'un diabète de type 2, était traité par glimépiride (6 mg/j), rosiglitazone (4 mg/j) et une injection sous-cutanée quotidienne d'insuline humaine recombinante associée à la protamine (Insulatard®). Un an après l'initiation de l'insulinothérapie, il présentait un choc anaphylactique quelques minutes après l'injection sous-cutanée : angioedème du visage et laryngé, prurit, hypotension (90 mmHg), lipothymie et diarrhée. Depuis deux mois, il rapportait des vertiges, des bouffées de chaleur et un prurit généralisé immédiatement après les injections, sans que cela n'ait motivé de prise en charge diagnostique et thérapeutique particulière.

Les insulines humaines, asparte, lispro, détémir, glargine et les excipients (protamine, métacrésol, zinc, paraben phénol, glycérol, disodium phosphate dihydrate) étaient testés en prick et en intradermoréactions (IDR). Les prick-tests étaient réalisés sur l'avant-bras, la positivité étant définie par un diamètre de papule supérieur à 3 mm à 20 minutes, en comparaison au

témoin négatif (NaCl 0,9%). Les IDR étaient réalisées dans le dos en injectant 0,02 mL d'allergène de sorte qu'une papule de 3 à 4 mm soit obtenue ; une augmentation du diamètre de la papule de plus de 3 mm à 20 minutes était considérée comme un test positif. Les insulines étaient testées aux concentrations de 0,1 à 100 UI/mL. La protamine était testée aux concentrations de 0,035 à 350 µg/mL.

Le pouvoir bloquant du sérum était évalué par test de Maunsell [6]. Des concentrations croissantes (d'un facteur 10) d'insuline étaient mélangées à parts égales avec le sérum du patient et incubées pendant 24 heures à température ambiante. Des IDR étaient réalisées d'une part avec ces solutions et d'autre part avec des mélanges insuline (concentrations croissantes)–sérum physiologique. La présence d'un pouvoir bloquant sérique était définie par un gain d'une dilution du seuil de réactivité cutanée des mélanges insuline–sérum autologue par rapport aux mélanges insuline–sérum physiologique.

La majoration de la dose rosiglitazone à 8 mg/j n'ayant pas suffi à obtenir un équilibre glycémique satisfaisant, la mise en place d'un protocole d'accoutumance rapide était décidée six semaines après le choc anaphylactique. L'induction de la tolérance était réalisée en unité de réanimation médicale. Elle consistait en une injection toutes les 20 minutes d'insuline humaine recombinante sans protamine (Actrapid®), à des volumes et des concentrations croissants (Tableau 1). Douze injections étaient ainsi réalisées, les six premières étant intradermiques et les six suivantes sous-cutanées. La 12^e injection était suivie d'un doublement de la dose toutes les quatre heures, et ce jusqu'à obtention de la dose permettant le contrôle glycémique. La tolérance était ensuite maintenue en associant deux analogues d'insuline humaine sans protamine : une injection sous-cutanée d'insuline asparte avant chaque repas et une injection sous-cutanée d'insuline glargine au coucher. Vingt-quatre heures après le début du protocole d'accoutumance, les injections étaient réalisées au domicile par le patient.

Des dosages d'IgE et d'IgG4 spécifiques de l'insuline ainsi que des TAB étaient réalisés dans le but de préciser la cinétique à long terme des paramètres biologiques d'acquisition de la tolérance. Les dosages des IgE et IgG4 spécifiques étaient réalisés en ImmunoCAP® (Phadia, Suède). Les TAB étaient réalisés en cytométrie de flux (Allergenkit® kit®, Immunotech, Marseille). Après

Tableau 1
Protocole d'accoutumance à l'insuline humaine recombinante sans protamine (Actrapid®).

Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Voie d'administration
0,02	0,05	Intradermique
0,04	0,05	Intradermique
0,08	0,05	Intradermique
0,02	0,5	Intradermique
0,04	0,5	Intradermique
0,08	0,5	Intradermique
0,02	5	Sous-cutanée
0,04	5	Sous-cutanée
0,08	5	Sous-cutanée
0,02	50	Sous-cutanée
0,04	50	Sous-cutanée
0,08	50	Sous-cutanée

triple marquage CRTH2-FITC/CD203c-PE/CD3-PC7, identification et acquisition d'au moins 500 basophiles, le sang total du patient était incubé avec une solution de témoin négatif, de témoin positif (anti-IgE humaines) et de dilutions d'allergènes. L'expression membranaire du CD203c est le marqueur d'activation des basophiles. Au repos, les basophiles n'expriment que faiblement cette protéine. Le pontage de deux IgE membranaires active la cellule avec majoration de l'expression du CD203c. « Le témoin négatif » précise le seuil d'expression spontanée du CD203c au-dessus duquel se situent au maximum 5 % des basophiles. « Le témoin positif » évalue le pourcentage maximal de basophiles activables. Le test est positif si plus de 15 % des basophiles expriment le CD203c au-delà du seuil d'expression spontanée. Des dilutions successives d'un facteur 10 étaient réalisées au départ d'une solution d'insuline à 100 UI/mL. La sensibilité des basophiles était définie par l'inverse de la concentration d'allergène correspondant à 50 % de l'activation maximale, multiplié par 100 [7].

3. Résultats

La mise au point allergologique était réalisée dix jours après le choc anaphylactique. Les tests cutanés étaient positifs pour l'insuline humaine recombinante en prick-test pur (100 UI/mL, papule de 5 mm de diamètre, témoin codéine à 3 mm, témoin histamine à 5 mm). Deux analogues rapides (aspartate et lispro) et deux analogues lents (glargine et détémir) étaient testés en prick-tests et en IDR. Les prick-tests étaient positifs pour l'insuline aspartate à 100 UI/mL (3 mm). Les insulines lispro, glargine et détémir étaient positives en IDR (à respectivement 10 UI/mL, 0,1 UI/mL et 0,1 UI/mL). Les tests cutanés aux excipients de l'insuline responsable du choc anaphylactique étaient positifs pour la protamine en IDR à la concentration de 3,5 µg/mL.

Le protocole d'accoutumance rapide était réalisé sans prémédication et était bien toléré, hormis des réactions érythémateuses locales, légères et transitoires ne nécessitant pas de traitement. La tolérance était maintenue avec un recul de deux ans en associant les deux analogues aspartate et glargine. Une trousse d'urgence contenant un corticoïde, un anti-histaminique et de l'adrénaline auto-injectable était prescrite par précaution et n'a pas dû être utilisée. La dose d'insuline permettant un contrôle glycémique était supérieure à celle d'avant le choc anaphylactique (66 unités versus 26 unités).

À trois mois, les tests cutanés à l'insuline humaine restaient positifs aux mêmes concentrations qu'initialement, mais le test de Maunsell montrait une moindre réactivité des solutions d'insuline-sérum autologue par rapport aux solutions d'insuline-sérum physiologique (seuil de concentration d'insuline pour IDR positive : 10^{-1} versus 10^{-2} respectivement). Les tests cutanés à l'insuline humaine étaient négatifs à 16 et 24 mois.

Des IgE spécifiques de l'insuline humaine étaient initialement décelées au taux de 3,32 kU/L. Elles n'étaient pas détectées pour la protamine. Les taux d'IgE spécifiques de l'insuline humaine baissaient de 3,32 à 2,12 ; 0,40 et 0,28 kU/L, à respectivement trois, 16 et 24 mois. Les taux d'IgG4 spécifiques de l'insuline humaine augmentaient de 180 à 350, 440, 640 et 580 µg/mL, à respectivement deux, trois, cinq et 26 mois.

Les TAB étaient positifs pour toutes les insulines, les analogues aspartate, lispro et détémir activant moins les basophiles que l'insuline humaine (Fig. 1). Le TAB à la protamine était positif chez le patient et négatif chez deux sujets témoins non diabétiques. Dès trois mois, le TAB à la concentration de 0,1 UI/mL d'insuline humaine était négatif (Fig. 2). On observait ensuite une baisse continue de la sensibilité des basophiles à l'insuline humaine qui passait de 3650 à 306, 20 et 6, à respectivement trois, 16 et 24 mois.

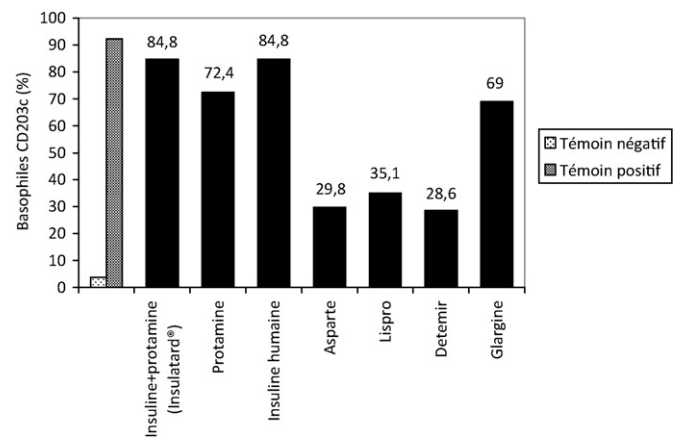


Fig. 1. Tests d'activation des basophiles aux insulines (0,1 UI/mL) et à la protamine (0,35 µg/mL) : avant accoutumance.

4. Discussion

Notre patient présentait une allergie de type IgE-dépendant vis-à-vis de l'insuline humaine recombinante et de la protamine. Des observations similaires avec succès de l'accoutumance à l'insuline ont été publiées [2,3]. Chez notre patient, une allergie exclusive à la protamine aurait autorisé l'utilisation d'une insuline dépourvue de cet additif, sans devoir recourir à un protocole d'accoutumance rapide. La double sensibilisation et l'insuffisance du contrôle glycémique par les seuls anti-diabétiques oraux ont motivé la mise en place du protocole d'accoutumance à l'insuline humaine et le maintien de la tolérance par l'utilisation au long cours d'analogues sans protamine.

D'un point de vue structurel, l'insuline humaine se compose de deux chaînes polypeptidiques dénommées A (d'une longueur de 21 acides aminés) et B (30 acides aminés). Le résidu d'acide aminé situé en position 30 de la chaîne B (B30) a été proposé par plusieurs auteurs comme l'un des sites de reconnaissance antigénique par [8,9].

Les modifications et substitutions d'acides aminés aux positions B28 ou B29 des insulines aspartate, lispro et détémir pourraient expliquer pourquoi elles activent moins les basophiles chez notre patient. A contrario, la réactivité des basophiles à la glargine est proche de celle de l'insuline humaine ; cela pourrait s'expliquer par l'identité des résidus d'acides aminés en positions B28 et B29 par rapport à l'insuline humaine.

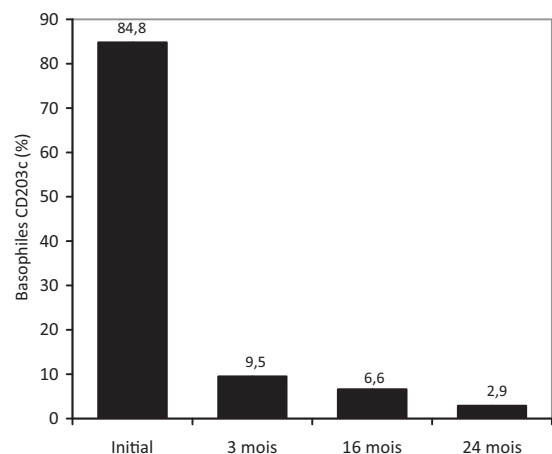


Fig. 2. Pourcentage de basophiles activés par l'insuline humaine à 0,1 UI/mL : évolution dans le temps.

L'insulinothérapie à un rythme de quatre injections par jour permettait le maintien de la tolérance. Il a été montré que l'acquisition de la tolérance à un médicament est un processus actif et rapidement réversible, dépendant de l'administration continue ou répétée de la molécule concernée [4]. La tolérance peut être rompue en quelques heures ou quelques jours en cas d'arrêt du médicament, nécessitant dès lors la reprise du protocole d'accoutumance. Cette situation est, par exemple, rencontrée en cas d'allergie aux sels de platine dont les cures de chimiothérapie sont espacées de plusieurs semaines.

L'acquisition de la tolérance s'accompagnait d'une perte de la sensibilisation à l'insuline humaine au cours du temps attestée par la baisse des différents paramètres de suivi de la réaction allergique : tests cutanés, IgE spécifiques et TAB. À trois mois, le test de Maunsell signalait l'acquisition d'un facteur sérique protecteur et le TAB montrait une baisse de la sensibilité des basophiles, le patient ne présentant aucun symptôme aux injections d'analogues d'insuline humaine. La baisse de la sensibilité des basophiles au cours de l'acquisition de la tolérance s'inscrit en miroir de la réponse clinique. Les tests cutanés ne deviennent négatifs que plus tard. Le mécanisme de la perte de sensibilité des basophiles reste hypothétique. Les IgG4 spécifiques pourraient participer à la protection sérique. Au cours de l'immunothérapie aux venins d'hyménoptères, il a été montré que la baisse de sensibilité des basophiles était associée à l'acquisition de la tolérance [10]. Les TAB pourraient donc représenter un outil biologique d'évaluation précoce de l'acquisition de la tolérance.

Il convient de souligner que l'acquisition de la tolérance s'accompagnait, chez notre patient, d'un triplement de la dose journalière d'insuline. Cela est compatible avec une résistance à l'insuline pouvant impliquer les IgG spécifiques.

5. Conclusion

L'efficacité de l'accoutumance à l'insuline humaine, chez ce patient ayant présenté un choc anaphylactique, souligne l'importance de définir les modalités de mise en place de tels protocoles et de suivi de l'acquisition de la tolérance.

La baisse de la sensibilité des basophiles, évaluée par tests d'activation, apparaît être un marqueur cellulaire d'efficacité de l'accoutumance médicamenteuse, plus précoce que les tests cutanés et les dosages des IgE spécifiques. Les TAB constituent des tests d'intérêt pour le diagnostic et le suivi de l'accoutumance aux médicaments, notamment pour ceux pour lesquels il n'existe pas de dosage commercialisé d'IgE spécifiques.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Demoly P, Marinella V, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler WJ, editor. Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p. 2–17.
- [2] Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008;63:148–55.
- [3] Hara M, Izumida Y, Sato N, Ohashi K, Osuga J, Tobe K, et al. Successful desensitization by glargine administration in a patient with insulin allergy: a case report. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:e48–9.
- [4] Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity—a consensus statement. *Allergy* 2010, doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02441.
- [5] Kepley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:29–39.
- [6] Kanny G, Croizier A, Ragazzini JP, Moneret-Vautrin DA. Suivi immunologique des désensibilisations aux venins d'hyménoptères : intérêt du test de Maunsell. *Rev Fr Allergol* 1993;33:274–83.
- [7] Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, Bylin G, Cardell LO, Grönneberg R, et al. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation. *Allergy* 2006;61:298–302.
- [8] Kumar D. Immunoreactivity of insulin antibodies in insulin-treated diabetics: significance of the beta-chain carboxy-terminal amino acid (B-30) of insulin. *Diabetes* 1979;28:994–1000.
- [9] Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y. Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:161–6.
- [10] Peternelj A, Silar M, Erzen R, Kosnik M, Korosec P. Basophil sensitivity in patients not responding to venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:248–54.