



L'allergie à l'insuline : mise au point

Insulin allergy: An update

J. Waton

Service de dermatologie, hôpital Brabois, CHU de Nancy, 5, allée du Morvan, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France

Résumé

L'allergie à l'insuline est devenue rare depuis l'introduction de l'insuline humaine. Dans cette revue la démarche diagnostique, le bilan allergologique et les options thérapeutiques des hypersensibilités à l'insuline sont décrits.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hypersensibilité ; Allergie ; Toxidermie ; Insuline ; Désensibilisation ; Tests cutanés ; Induction de tolérance

Abstract

Allergic reactions to insulin became rare since introduction of human insulin. In this review the diagnostic step, allergologic test and the therapeutic options of allergic reactions to insulin are described.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Drug adverse reaction; Allergy; Hypersensitivity; Insulin; Drug skin test; Specific immunotherapy

1. Introduction

Dès l'utilisation thérapeutique de l'insuline animale en 1920, des complications immunologiques et des manifestations cutanées ont été décrites, plus fréquemment avec l'insuline bovine qu'avec l'insuline porcine [1]. La purification des préparations d'insuline animale et l'utilisation de l'insuline humaine recombinante ont nettement réduit l'incidence des allergies à l'insuline passant de 50 % en 1950 à moins de 3 % à la fin des années 1990 [2]. La prévalence actuelle de l'allergie à l'insuline humaine recombinante parmi la population diabétique n'est pas précisément connue. La majorité des réactions sont secondaires à des hypersensibilités aux composants non insuliniques telles que des impuretés, des conservateurs (métacrésol) ou des adjuvants permettant prolonger l'action l'insuline (zinc, protamine) [3]. Même si l'allergie à l'insuline est devenue rare depuis l'introduction de l'insuline humaine, il est essentiel de connaître la démarche diagnostique et thérapeutique d'une hypersensibilité à l'insuline, ce traitement vital ne pouvant pas être contre indiqué et cette allergie étant potentiellement grave [4] (Tableau 1).

2. Les différentes insulines

C'est à partir des années 1970 que les insulines animales porcines ou bovines ont été purifiées, diminuant leur allergénicité. Il faudra attendre 1980 pour que des insulines humaines soient produites par hémisynthèse ou biosynthèse. L'hémisynthèse consiste à modifier l'insuline bovine d'un seul acide aminé pour qu'elle devienne identique à l'insuline humaine. La biosynthèse utilise une bactérie ou une levure pour produire de l'insuline humaine, appelée insuline recombinante. En 1990, le remplacement d'un acide aminé par un autre ou l'ajout de radicaux aux insulines recombinantes en modifie la vitesse d'action, donnant naissance aux analogues de l'insuline (Tableau 1).

3. Types de réaction allergique à l'insuline humaine

3.1. Hypersensibilité de type I

Les réactions d'hypersensibilité immédiate, IgE-dépendantes, sont de loin les plus communes [5,6]. La libération de substances vasoactives par les basophiles et les mastocytes provoque sur le site d'injection un œdème, un érythème et un prurit, 15 à 30 minutes après l'injection de l'insuline, en

Adresse e-mail : j.waton@chu-nancy.fr.

Tableau 1
les différentes insulines et leurs principaux composants.

Type insuline	Nom insuline	DCI							Additifs		
		Ga	D	L	LP	Gu	A	Ap	Z	M	P
Analogues action lente	Lantus	x							x	x	
	Lévémir		x						x	x	
Analogues action rapide	Humalog			x					x	x	
	Apidra					x				x	
	Novorapid						x		x	x	
Analogues mélangés action intermédiaire	Humalog mix			x	x				x	x	x
	Novomix						x	x	x	x	x
Insuline action rapide hémi-synthétique porcine	Insuplant								x		
Insuline action rapide humaine recombinante	Actrapid								x	x	
	Insuman infusat								x		
	Insuman rapide									x	
	Umuline rapide									x	
Insuline mélangée action intermédiaire ^a	Mixtard								x	x	
	Insuman Comb									x	x
	Umuline profil								x	x	x
	Insulatard								x	x	x
Insuline non mélangée action intermédiaire ^b	Insuman basal								x	x	x
	Umuline NPH								x	x	x

Ga : glargine ; D : détémir ; L : lispro ; LP : lispro-protamine ; Gu : glulisine ; A : aspartate ; AP : aspartate protamine ; Z : Zinc ; M : métacrésol ; P : sulfate de protamine.

^a Humaines recombinantes : insuline + insuline protamine (= NPH ou isophane).

^b Humaines recombinantes (insuline isophane).

moyenne une semaine après l'initiation du traitement mais parfois après plusieurs années [6]. Ces réactions sont plus fréquentes quand l'insuline est reprise après un délai d'interruption [4]. Des réactions similaires peuvent survenir sur les anciens sites d'injection d'insuline (réaction de « *flare up* ») [7]. Les réactions immédiates localisées sont souvent spontanément résolutive en 1 heure mais dans une minorité de cas elles peuvent évoluer vers une réaction généralisée, allant de l'urticaire simple à l'anaphylaxie [5]. L'aggravation des symptômes locaux peut être un signe d'évolution vers une réaction généralisée [6]. Ces réactions immédiates localisées peuvent être suivie 4 à 6 h après par une réaction de type III ou IV, appelée réaction biphasiques [6,8].

3.2. Hypersensibilité de type IV

Les nodules érythémateux prurigineux cutanés secondaires à une hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes sont rares. Ils apparaissent habituellement 24 heures après l'injection d'insuline et persistent quatre à sept jours. Leur analyse histologique révèle un infiltrat lymphocytaire.

3.3. Hypersensibilité de type III

L'hypersensibilité de type III à l'insuline est très rare et se traduit plus par la réaction localisée d'Arthus [9] que par la maladie sérique [10,11]. Lors de la réaction d'Arthus la formation locale de complexes immuns insuline-anticorps provoquent l'activation du complément par la voie classique. Le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et la

réaction inflammatoire qui en résulte sont à l'origine de nodules sous-cutanés peu érythémateux, douloureux avec hématome au point d'injection survenant six à huit heures après l'injection d'insuline et persistant 48 heures [10,11]. Dans la maladie sérique des anticorps IgG anti-insuline forment avec l'insuline des dépôts de complexes immuns, responsables d'une vascularite aux manifestations variables (rénales, cardiaques, articulaires et cutanées) souvent fébrile [8]. Des réactions simultanées de type I et III à l'insuline ont été signalées [11]. Deux cas de vascularites leucocytoclasiques se manifestant par une urticaire ou des nodules purpuriques ont également été décrit avec les insulines recombinantes [12-14].

4. Diagnostic différentiel

4.1. Hypersensibilité à une autre molécule

4.1.1. Allergie de contact

Le latex peut être contenu en infime quantité dans les cartouches d'insuline avec bouchon en caoutchouc naturel, déclenchant chez les patients allergiques des manifestations urticariennes qui disparaissent lors du changement de cartouches [15]. Les explorations pour porter ce diagnostic ne diffèrent pas de celles effectuées pour toute allergie au latex (prick test et IgE spécifiques).

Les antiseptiques ou savons, s'ils sont appliqués au site d'injection, peuvent être à l'origine d'un eczéma de contact ou plus rarement d'une urticaire de contact. Ils seront donc testés en patchs tests (ou prick tests en cas d'urticaire de contact, à la chlorhexidine par exemple).

Lors de l'utilisation de pompe à insuline les acrylates, les résines époxy et le nickel de l'aiguille peuvent engendrer un eczéma de contact.

4.1.2. Hypersensibilité aux additifs

Les adjuvants permettent d'allonger la durée d'action de l'insuline. Les réactions à la protamine sulfate, issue du sperme de saumon, sont les plus courantes. Elles peuvent être immédiates, allant jusqu'au choc, ou retardées [16]. Les tests cutanés sont d'interprétation difficile en raison de faux positifs [17]. Le dosage d'IgE spécifiques à la protamine est donc utile [18]. Les hypersensibilités aux autres additifs tels que le zinc (adjuvant) ou le métacrésol (conservateur) sont rares [19–21]. L'oxyde de zinc sera testé par patch test, dilué à 10 % dans la vaseline, la solution commerciale de protamine sera testée pure en patch tests et à 30 µg/ml en prick test et IDR, le métacrésol sera testé en patch test (3 mg/ml), prick test et IDR (1 mg/ml) [17,20]. Aucun cas d'hypersensibilité n'a encore été rapporté avec les autres conservateurs tels que le glycérol, le parahydroxybenzoate de sodium, le phénol, le polysorbate 20 (contenu dans les flacons de Lantus et dans l'Apidra) ou le trométamol (Apidra, Insuplant, Insuman infusat). Une fois l'additif responsable mis en évidence, le choix se portera sur une insuline ne le contenant pas. En contactant directement les firmes pharmaceutiques, il est parfois possible de faire fabriquer des insulines sans métacrésol sur demande [20].

4.1.3. Toxidermie généralisée

En cas de toxidermie généralisée sans renforcement sur les sites d'injection d'insuline il faudra tout de même vérifier l'imputabilité des autres traitements pris par le patient.

4.2. Autres dermatoses

La collaboration avec le dermatologue permettra de différencier une hypersensibilité à l'insuline d'une autre dermatose associée au diabète. En effet, il peut être observés chez les diabétiques des abcès ou des lipodystrophies hypertrophiques (liés à une mauvaise technique d'injection ou un défaut d'hygiène), des granulomes annulaires ou des nécrobioses lipoïdiques (qui atteignent rarement l'abdomen ou les cuisses), des lipoatrophies (pour lesquelles de nombreux facteurs comme la formation locale de complexes immuns ou l'activité lipolytique de contaminants sont incriminés), des dermatophyties (favorisées par le diabète), des glucagonomes ou encore des lésions de grattage d'un prurit sine materia secondaire à un déséquilibre diabétique.

5. Évaluation d'une suspicion d'allergie à l'insuline

5.1. Interrogatoire

L'interrogatoire est un temps essentiel dans l'exploration des suspicions d'allergie à l'insuline. Il recherchera les antécédents d'allergie et de maladie auto-immune, les différentes insulines

déjà employées, leur période d'utilisation et leur tolérance. Le patient sera également interrogé sur les différents temps de l'injection afin de ne pas méconnaître une allergie de contact ou une technique d'injection incorrecte. L'interrogatoire portera ensuite sur les réactions actuelles : date de survenue, délai d'apparition après les injections, délai de disparition, traitements entrepris, réaction locale ou généralisée, recherche de réaction biphasique ou *flare up*.

5.2. Tests *in vitro*

Le dosage des IgE anti-insuline est utile mais non indispensable car leur positivité indique simplement une sensibilisation. Les IgG et sous classes d'IgG sont plutôt un marqueur d'insulinorésistance mais peuvent aussi marquer une hypersensibilité à l'insuline [21,22]. Les IgE et IgG peuvent être observés avec tout type d'insuline et parfois sans aucune pertinence clinique [23–26]. Leur taux n'est pas proportionnel à la gravité de la réaction mais leur décroissance peut accompagner l'induction de tolérance. Le dosage de molécules pro-inflammatoires (non-effectué en routine) comme la galectine-9 pourrait être à l'avenir un marqueur d'allergie à l'insuline [27].

5.3. Tests cutanés

Les pricks tests et intradermoréactions (IDR) avec lecture à 20 minute et 24 heures doivent être réalisés sous surveillance hospitalière avec l'insuline suspectée mais aussi avec d'autres insulines « de remplacement » et leurs additifs (au minimum protamine, zinc, métacrésol). Le Novo insulin allergy Kit (Novo Nordisk) contient l'insuline humaine recombinante, l'insuline porcine monocomposée (solutions dosées à 5 U/ml), parahydroxybenzoate de méthyle à 1 mg/ml, phénol à 2 mg/ml, métacrésol à 3 mg/ml, chlorure de zinc à 0,05 mg/ml, protamine à 0,35 mg/ml et isophane.

5.3.1. Les pricks tests

Les pricks tests explorent les réactions immédiates. Ils sont réalisés dans la littérature avec des insulines diluées de 1 à 40 UI/ml et parfois avec les insulines pures à 100 UI/ml [28–30]. Selon notre expérience, les prick tests peuvent être réalisés avec des insulines pures puisque nous les avons réalisés chez huit patients à différentes insulines (sauf insuplant, Humalog mix, Insuman rapide, Insuman comb que nous n'avons jamais testé) sans avoir aucun test positif.

5.3.2. Les IDR

Les IDR permettent d'explorer les allergies immédiates mais aussi retardées par leur lecture à 24 heures. Elles sont réalisées à des dilutions variables ne dépassant souvent pas le 1/10^e. En réalité, les techniques d'IDR ne sont pas uniformes d'un centre à l'autre (sites d'injections, volumes injectés et critères de lecture différents). D'après notre expérience, il est possible d'injecter sur la face externe du bras 0,03 ml d'insuline diluée à 10⁻¹ et pure (100 UI/ml) sans constater d'irritation. La seule lecture à 20 minutes (doublement de la papule

d'injection) est insuffisante et une papule érythémateuse à 24 heures doit absolument être recherchée.

6. Prise en charge thérapeutique des patients allergiques à l'insuline

Après avoir exclu l'ensemble des diagnostics différentiels et après avoir réalisé les tests cutanés, l'approche dépendra de l'étendue et de la gravité de la réaction.

6.1. Les réactions locales

Les réactions localisées de type I sont souvent spontanément résolutive sans qu'il soit nécessaire d'interrompre l'insuline [31]. En cas de persistance, des antihistaminiques seront prescrits en première intention, en seconde intention des corticostéroïdes puis une courte corticothérapie orale et enfin l'injection locale de corticoïdes (injection sous-cutanée de 1 µg de dexaméthasone par unité d'insuline) [32,33]. Si malgré l'ensemble de ces mesures les réactions localisées persistent il faudra switcher l'insuline par une insuline analogue rapide dont les tests sont négatifs puis, si elle n'est pas tolérée, tenter une induction de tolérance à l'insuline [34,35].

Dans les rares cas de réaction retardée localisée à l'insuline, l'injection sous-cutanée de corticoïdes et le changement d'insuline (pour un analogue) sont proposés [33,36,37].

Dans les réactions de type III localisées l'utilisation de corticoïdes mélangés à l'insuline, la corticothérapie orale seule ou associée à l'azathioprine ou au méthotrexate, les antihistaminiques a été décrite [9-14].

L'induction de tolérance est habituellement efficace pour les allergies de type I. En revanche les patients ayant une allergie de type III ou IV peuvent y être partiellement ou totalement réfractaires [11,38].

6.2. En cas de réaction généralisée

En cas de réaction généralisée avec obligation de maintenir d'une insulinothérapie, un switch pour une insuline analogue qui a des tests négatifs est proposé. En cas d'échec ou de tests positifs aux insulines de remplacement, une induction de tolérance sera effectuée. Rappelons que ce type de réaction est rarissime.

6.3. L'utilisation des analogues de l'insuline

Les analogues de l'insuline résultent d'une séquence modifiée d'acides aminés de l'insuline humaine recombinante. Ces changements induisent de nouveaux épitopes reconnus par le système immunitaire. Plusieurs cas d'allergies locales ou généralisées lors d'un traitement par analogue de l'insuline ont été publiés sans pour autant accroître le risque de réactions allergiques à l'insuline [35,39-43].

6.3.1. Analogues rapides

Les données in vitro suggèrent que les agrégats de haute masse moléculaire plutôt que les monomères natifs d'insuline

sont responsables des allergies cutanées à l'insuline [44,45]. Les analogues de l'insuline d'action rapide se dissocient immédiatement, passant de la structure hexamère aux monomères, afin qu'ils puissent être moins immunogènes [45]. Plusieurs cas de traitements réussis d'une allergie locale ou généralisée à l'insuline en passant à un analogue rapide de l'insuline ont été décrits mais plusieurs échecs ont également été publiés [31,38,46-50]. Aucun cas d'allergie n'a encore été décrit avec l'insuline glulisine, dernière insuline analogue rapide à avoir été mise sur le marché [51].

6.3.2. Les analogues de l'insuline à action prolongée

Ils sont une bonne option pour fournir une couverture d'insuline basale chez les patients diabétiques [52]. Le modèle de présentation antigénique de l'insuline glargine est donc très proche de celui de l'insuline injectée par pompe. L'insuline glargine a d'ailleurs été utilisée avec succès dans la gestion des allergies généralisées ou localisées à l'insuline [34,53-55]. Cependant, des hypersensibilités à l'insuline glargine ou detemir ont également été signalés [10,35,46,47,55].

6.4. L'utilisation des insulines de longue durée d'action

Lors d'un changement d'insuline, le choix se porte actuellement sur les analogues mais Adachi et al. ont décrit un patient présentant une urticaire généralisée à l'insuline NPH qui avait aussi des tests d'histamine libération positifs aux analogues rapides mais une bonne tolérance à l'insuline de longue durée d'action (Humulin-U) [56]. Les insulines à action prolongée cristallisent après injection sous-cutanée puis libèrent progressivement des monomères d'insuline. Les insulines rapides ou intermédiaires sont des hexamères d'insuline qui libèrent des dimères puis des monomères d'insuline. Adachi suppose que les sites antigéniques peuvent être masqués par la structure cristallisée ou qu'ils sont contenus dans la structure dimère ou hexamère de l'insuline. En cas d'échec de l'utilisation d'un analogue, l'essai d'une insuline de longue durée d'action peut être proposé.

6.5. La perfusion continue sous-cutanée d'insuline (PCSI) ou pompe à insuline

L'injection de micro doses d'insuline à un rythme continu par PCSI est rapportée comme efficace dans l'allergie à l'insuline [35,57,58]. Parfois l'utilisation de corticoïdes dans la pompe est nécessaire [43]. L'injection d'analogues de l'insuline par PCSI est une méthode combinée qui semble optimiser la tolérance de l'insuline [8].

6.6. L'induction de tolérance (IT)

L'induction de tolérance sera utilisée en dernier recours, en cas d'échec de toutes les mesures sus citées [51,57]. Elle est associée à une baisse du titre d'anticorps IgE anti insuline. L'apparition d'anticorps IgG anti-insuline conduisant à l'insulino-résistance est une complication rarissime de ces IT [59]. L'IT doit être effectuée sous surveillance hospitalière

étroite en raison des risques de récurrence de la réaction allergique et d'hypoglycémie [6]. Plusieurs algorithmes d'IT ont été proposés, par voie sous-cutanée voire intraveineuse et avec des délais variables entre chaque dose selon la gravité de la réaction initiale [60]. Heinzerling et al. ont suggéré un protocole sur 48 heures en cas d'allergie sévère à l'insuline [6].

La première dose est de 10^{-5} unités suivie de doses progressivement croissantes (10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1}) jusqu'à une unité puis deux, quatre, huit, 12, 16 et 20 unités. En cas de réaction allergique locale, la dernière dose est répétée jusqu'à ce qu'aucune réaction ne se produise, puis le schéma d'augmentation de doses est repris. Si une réaction systémique survient, la posologie est réduite de moitié. Pour les dernières doses l'injection de sérum glucosé est nécessaire pour éviter l'hypoglycémie. La prescription concomitante d'antihistaminiques, corticoïdes ou aspirine est possible en particulier chez les patients présentant une allergie généralisée [50,61]. Le contrôle glycémique peut être maintenu par antidiabétiques oraux et contrôle nutritionnel chez les patients diabète de type 2, par analogue de l'insuline administré par pompe chez les diabétiques de type 1. Des échecs d'IT avec récurrence des lésions à distance ont été décrits [62]. Lors de l'induction de tolérance la baisse de la sensibilité des basophiles (par test d'activation des basophiles) apparaîtrait avant la négativation des tests cutanés et avant la baisse des IgE et Ig G spécifiques [63].

7. Autres options thérapeutiques

7.1. La voie intraveineuse

La possibilité d'utiliser par voie intraveineuse une insuline qui est mal tolérée par voie sous-cutanée soulève la possibilité de comportement différents de molécules d'insuline identiques en fonction de la voie d'injection [22,64]. Asai et al. évoquent la possibilité de formation d'IgG anti-insulines uniquement lors d'un contact de l'insuline avec les tissus sous-cutanés [22].

7.2. Les immunosuppresseurs

L'azathioprine et le méthotrexate, les biothérapies (rituximab et omalizumab) associées à la prednisolone et au mycophénolate mycophénolate sont une possibilité thérapeutique de dernière ligne [2,7,57,65]. Ces traitements sont suspensifs avec récurrences des lésions à l'arrêt, au prix d'effets secondaires importants. Le Tacrolimus (avec des concentrations sériques résiduelles de 5 et 10 ng/ml) a été administré pour traiter une allergie généralisée à l'insuline sans aucune amélioration [66]. Les plasmaphèreses ont été proposées dans la maladie sérique [67]. En ultime recours la transplantation pancréatique est rapportée dans deux cas comme un traitement alternatif de l'allergie à l'insuline généralisée avec pronostic vital engagé [68,69].

8. Conclusion

L'hypersensibilité à l'insuline est rare depuis l'utilisation des insulines humaines recombinantes. Leur traitement dépend

de la gravité clinique de la réaction, allant de l'abstention thérapeutique pour les réactions locales de disparition spontanée à l'induction de tolérance pour l'anaphylaxie résistante aux changements d'insuline. L'utilisation d'analogue de l'insuline est également une solution simple pour palier à ces allergies mais elle n'est pas tolérée dans tous les cas. Le choix du type d'insuline de remplacement qui permettra d'équilibrer au mieux le diabète, la mise en place d'une pompe à insuline et la gestion des déséquilibres glycémiques lors d'une induction de tolérance ne pourra se faire qu'en coopération avec les endocrinologues. Le développement de nouvelles voies d'administration de l'insuline (comme l'insuline inhalée), de nouvelles insulines ou de traitements associés à l'insuline (comme les injections de lixisénatide, agoniste des récepteurs GLP-1, en phase III d'étude) seront à évaluer dans la gestion des allergies à l'insuline dans les prochaines années.

Références

- [1] Lawrence RD. Local insulin reactions. *Lancet* 1925;1:1125–6.
- [2] Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy. Epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:661–7.
- [3] Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993;16:155–65.
- [4] Kaya A, Gungor K, Karakose SJ. Severe anaphylactic reaction to human insulin in a diabetic patient. *Diabetes Complications* 2007;21:124–7.
- [5] Fernandez L, Duque S, Montalban C, Bartolome B. Allergy to human insulin. *Allergy* 2003;58:1317.
- [6] Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008;63:148–55.
- [7] Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I. Management of insulin allergy. *Allergy* 2001;56:919–20.
- [8] Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:348–55.
- [9] deShazo RD, Boehm TM, Kumar D, Galloway JA, Dvorak HF. Dermal hypersensitivity reactions to insulin: correlations of three patterns to their histopathology. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:229–37.
- [10] Darmon P, Castera V, Koepfel MC, Petitjean C, Dutour A. Type III allergy to insulin detemir. *Diabetes Care* 2005;28:2980.
- [11] Silva ME, Mendes MJ, Ursich MJ, Rocha DM, Brito AH, Fukui RT, et al. Human insulin allergy-immune and late type III reactions in a long-standing IDDM patient. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:67–70.
- [12] Rachid B, Rabelo-Santos M, Mansour E, de Lima Zollner R, Velloso LA. Type III hypersensitivity to insulin leading to leukocytoclastic vasculitis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89:e39–40.
- [13] Mandrup-Poulsen T, Mølvig J, Pildal J, Rasmussen AK, Andersen L, Skov BG, et al. Leukocytoclastic vasculitis induced by subcutaneous injection of human insulin in a patient with type 1 diabetes and essential thrombocytemia. *Diabetes Care* 2002;25:242–3.
- [14] Marusic S, Vlahovic-Palcevski V, Ljubicic D. Leukocytoclastic vasculitis associated with insulin aspart in a patient with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:603–5.
- [15] Roest MA, Shaw S, Orton DI. Insulin-injection-site reactions associated with type I latex allergy. *N Engl J Med* 2003;348:265–6.
- [16] Raap U, Liekenbroeker T, Kapp A, Wedi B. Delayed-type hypersensitivity to protamine as a complication of insulin therapy. *Contact Dermatitis* 2005;53:57–8.
- [17] Lee AY, Chey WY, Choi J, Jeon JS. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. *Acta Derm Venereol* 2002;82:114–7.

- [18] Bollinger ME, Hamilton RG, Wood RA. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: a case report. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:462–5.
- [19] Ben Ammar I, Ksouri H, Trabelsi N, Mellouli F, Ben Mami F, Dakhli S, et al. Generalized allergy due to zinc in insulin treated with zinc-free insulin. *Acta Diabetol* 2010 [Epub ahead of print].
- [20] 20-Clerx V, Van Den Keybus C, Kochuyt A, Goossens A. Drug intolerance reaction to insulin therapy caused by metacresol. *Contact Dermatitis* 2003;48:162–3.
- [21] Kim D, Baraniuk J. Delayed-type hypersensitivity reaction to the metacresol component of insulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:194–5.
- [22] Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 2006;354:307–9.
- [23] Madero MF, Sastre J, Carnes J, Quirce S, Herrera-Pombo JL. IgG(4)-mediated allergic reaction to glargine insulin. *Allergy* 2006;61:1022–3.
- [24] Scherthaner G, Borkenstein M, Fink M, Mayr WR, Menzel J, Schober E. Immunogenicity of human insulin (Novo) or pork monocomponent insulin in HLA-DR-typed insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983;6:43–8.
- [25] Fineberg SE, Galloway JA, Fineberg NS, Rathbun MJ, Hufferd S. Immunogenicity of recombinant DNA human insulin. *Diabetologia* 1983;25:465–9.
- [26] Velcovsky HG, Federlin KF. Insulin-specific IgG and IgE antibody response in type I diabetic subjects exclusively treated with human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982;5:126–8.
- [27] Chagan-Yasutan H, Shiratori B, Siddiqi UR, Saitoh H, Ashino Y, Arikawa T, et al. The increase of plasma galectin-9 in a patient with insulin allergy: a case report. *Clin Mol Allergy* 2010;8:12.
- [28] Gonzalo MA, De Argila D, Revenga F, García JM, Díaz J, Morales F. Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *Allergy* 1998;53:106–7.
- [29] deShazo 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.
- [30] Imielaa A, Tavernier JY, Carotte-Lefebvre F, Devemy E, Delaporte C, Lamblin. Allergie à l'insuline humaine recombinante : à propos de 3 cas avec manifestations immédiates généralisées. *Rev Fr* 2003;43:165–9.
- [31] Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabet Med* 2005;22:102–6.
- [32] Grammer L. Insulin allergy. *Clin Rev Allergy* 1986;4:189–200.
- [33] Loeb JA, Herold KC, Barton KP, Robinson LE, Jaspán JB. Systematic approach to diagnosis and management of biphasic insulin allergy with local anti-inflammatory agents. *Diabetes Care* 1989;12:421–3.
- [34] Pfohler C, Müller CS, Hasselmann DO, Tilgen W. Successful desensitization with human insulin in a patient with an insulin allergy and hypersensitivity to protamine: a case report. *J Med Case Reports* 2008;2:283.
- [35] Castéra V, Dutour-Meyer A, Koeppel M, Petitjean C, Darmon P. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2005;31:391–400.
- [36] Blumer I. Severe, delayed insulin detemir injection site reaction. *Diabet Med* 2008;25:1008.
- [37] Grant W, deShazo RD, Frentz J. Use of low-dose continuous corticosteroid infusion to facilitate insulin pump use in local insulin hypersensitivity. *Diabetes Care* 1986;9:318–9.
- [38] Frigerio C, Aubry M, Gomez F, Graf L, Dayer E, de Kalbermatten N, et al. Desensitization-resistant insulin allergy. *Allergy* 1997;52:238–9.
- [39] Mizuhashi S, Nakamura K, Mori Y, Noda M, Nakanishi K. Insulin allergy and immunologic insulin resistance caused by interleukin-6 in a patient with lung cancer. *Diabetes Care* 2006;29:1711–2.
- [40] Fineberg NS, Fineberg SE, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Hufferd S. Immunologic effects of insulin lispro [Lys (B28), Pro (B29) human insulin] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. *Diabetes* 1996;45:1750–4.
- [41] Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Råstam JBrange J, et al. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:876–82.
- [42] Ottesen JL, Nilsson P, Jami J. The potential immunogenicity of human insulin and insulin analogues evaluated in a transgene mouse model. *Diabetologia* 1994;37:1178–85.
- [43] JiXiong X, Jianying L, Yulan C, Huixian C. The human insulin analog aspart can induce insulin allergy. *Diabetes Care* 2004;27:2084–5.
- [44] Ratner RE, Phillips TM, Steiner M. Persistent cutaneous insulin allergy resulting from high-molecular-weight insulin aggregates. *Diabetes* 1990;39:728–33.
- [45] Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174–83.
- [46] Ghosh S, McCann V, Bartle L, Collier A, Malik I. Allergy to insulin detemir. *Diabet Med* 2007;24:1307.
- [47] Blumer IR. Severe injection site reaction to insulin detemir. *Diabetes Care* 2006;29:946.
- [48] Mollar-Puchades MA, Villanueva IL. Insulin glulisine in the treatment of allergy to rapid acting insulin and its rapid acting analogs. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:e21–2.
- [49] 49-Takata H, Kumon Y, Osaki F, Kumagai C, Arii K, Ikeda Y, et al. The human insulin analogue aspart is not the almighty solution for insulin allergy. *Diabetes Care* 2003;26:253–4.
- [50] 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.
- [51] Ozaki N, Oiso Y. Immunologic tolerance to the insulin analogue glulisine. *Diabetes Care* 2010;33:e39.
- [52] Moriyama H, Nagata M, Fujihira K, Yamada K, Chowdhury SA, Chakrabarty S, et al. Treatment with human analog (GlyA21, ArgB31, ArgB32) insulin glargine (HOE901) resolves a generalized allergy to human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:411–2.
- [53] Kara C, Kutlu AO, Evliyaoglu O, Bilgili H, Yildirim N. Successful treatment of insulin allergy in a 1-year-old infant with neonatal diabetes by lispro and glargine insulin. *Diabetes Care* 2005;28:983–4.
- [54] 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.
- [55] Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N, Pecquet C, Gayno JP. Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2003;26:2216.
- [56] Adachi A, Fukunaga A, Horikawa T. A case of human insulin allergy induced by short-acting and intermediate-acting insulin but not by long-acting insulin. *Int J Dermatol* 2004;43:597–9.
- [57] Matheu V, Perez E, Hernández M, Díaz E, Darias R, González A, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with Aspart insulin. *Clin Mol Allergy* 2005;3:16.
- [58] Moyes V, Driver R, Croom A, Mirakian R, Chowdhury TA. Insulin allergy in a patient with Type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2006;23:204–6.
- [59] Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine* 2010;37:33–9.
- [60] Eapen SS, Connor EL, Gern JE. Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:395–7.
- [61] Holdaway IM, Wilson JD. Cutaneous insulin allergy responsive to oral desensitisation and aspirin. *Br Med J* 1984;289:1565–6.
- [62] Chng HH, Leong KP, Loh KC. Primary systemic allergy to human insulin: recurrence of generalized urticaria after successful desensitization. *Allergy* 1995;50:984–7.
- [63] Luyasu S, Hougardy N, Hasdenteufel F, Jacquenet S, Weber E, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylactic shock to human insulin: follow-up of a desensitization protocol by basophil activation test. *Rev Med Interne* 2011;32:39–42.
- [64] Neville KA, Verge CF, Wainstein BK, Woodhead HJ, Ziegler JB, Walker JL. Insulin allergy desensitization with simultaneous intravenous insulin and continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatr Diabetes* 2008;9:420–2.
- [65] Yong PF, Malik R, Arif S, Peakman M, Amiel S, Ibrahim MA, et al. Rituximab and omalizumab in severe, refractory insulin allergy. *N Engl J Med* 2009;360:1045–7.

- [66] Léonet J, Malaise J, Squifflet JP. Refractory insulin allergy: pancreas transplantation or immunosuppressive therapy alone? *Transpl Int* 2010; 23:e39–40.
- [67] Bayraktar F, Akinci B, Demirkan F, Yener S, Yesil S, Kirmaz C, et al. Serum sickness-like reactions associated with type III insulin allergy responding to plasmapheresis. *Diabet Med* 2009;26:659–60.
- [68] Oh HK, Provenzano R, Hendrix J, el-Nachef MW. Insulin allergy resolution following pancreas transplantation alone. *Clin Transplant* 1998;12: 593–5.
- [69] Malaise J, Leonet J, Goffin E, Lefebvre C, Tennstedt D, Vandeleene B, et al. Pancreas transplantation for treatment of generalized allergy to human insulin in type 1 diabetes. *Transplant Proc* 2005;37:2839.