Note thérapeutique

EMPLOIS DES VENINS PURS PAR MÉTHODE RAPIDE DANS LES ALLERGIES GRAVES AUX PIQURES D'HYMÉNOPTÈRES

A propos de trois observations

B. GIRODET, L. VAN STRAATEN et O. RISCHMANN *

RÉSUMÉ

Les auteurs présentent à travers trois observations personnelles, une nouvelle technique thérapeutique dans les allergies graves aux piqûres d'hyménoptères, utilisant des venins purifiés d'abeille ou de guêpe, injectés à dose très rapidement croissante. Ils insistent sur les précautions à prendre au niveau des indications et de la conduite du traitement. Ils présentent aussi leurs critères biologiques de diagnostic et de surveillance thérapeutique.

SUMMARY

The use of pure venoms by rapid administration in severe allergies from hymenoptera stings. — The authors through three personal observations present a new therapeutic technique for treating serious allergic reactions to hymenoptera stings. They used purified bee and wasp venoms, and injected them in rapidly increasing doses. They insist on the precautions to take in regard to the indications for treatment and to the follow-up during treatment. They present also their criteria for diagnosis, and for the surveillance of treatment.

Les accidents allergiques graves par piqûres d'hyménoptères sont heureusement peu fréquents, mais le risque d'une issue fatale requiert de la part de l'allergologue un effort tout particulier de prévention [6, 10].

Or, jusqu'à présent, il était déjà possible de proposer à ces patients, outre la trousse d'urgence contenant les médicaments symptomatiques, un traitement de désensibilisation utilisant des mélanges de corps totaux d'insectes.

L'efficacité de cette prévention était très diversement appréciée selon les auteurs. Cependant la forte diminution de la fréquence des piqûres d'insectes chez ces patients était une constatation généralement admise et tout à fait indiscutable dans notre expérience.

Ainsi la mise à la disposition des médecins de venins purs d'hyménoptères représentent pour les auteurs américains, qui disposent pour leurs premières observations d'un recul de cinq ans, un réel progrès thérapeutique et même diagnostique [8, 11, 12, 14, 16].

Nous avons appliqué ce traitement chez trois de nos patients allergiques au venin d'hyménoptères. Le protocole utilisé nécessite une hospitalisation d'une semaine et correspond à celui conseillé par le laboratoire fabriquant ces venins.

Sur le plan biologique, tous nos patients bénéficient actuellement d'un bilan pratiqué avec des venins purs par l'Institut Pasteur, dans les laboratoires d'Immunologie (C. Veysseyre) et de radio-analyse (G. Ville et L. Guilloux). Ce bilan comprend des dosages d'IgE spécifiques (RAST), des tests de dégranulation des basophiles humains (TDBH) sur sang total (et parfois également sur sang lavé), des tests de transformation lymphoblastique (TTL) et pour certains, des tests d'histaminolibération.

Le but de ce travail n'est cependant pas de présenter un protocole de bilan biologique, ce qui serait prématuré, mais une nouvelle arme thérapeutique face au difficile problème des allergies aux hyménoptères.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Préparation des venins

Les venins utilisés sont des venins d'abeille *(apis melifera)* ou de guêpe (vespula, yellow jacket) prépa-

* Service de Pneumologie et Allergologie (Dr Van Straaten), Hôpital Saint-Joseph, Lyon.

Tirés à part : B. GIRODET, Service de Pneumologie et Allergologie (Dr Van Straaten), 9, rue du Professeur-Grignard, 69007 LYON (France).

GIRODET B., VAN STRAATEN L., RISCHMANN O. — Emplois des venins purs par méthode rapide dans les allergies graves aux piqûres d'hyménoptères. A propos de trois observations. **Rev. fr. Allergol.**, 1981, **21** (n° 2), 109-113.

rés par le laboratoire Pharmacia. Le venin est présenté sous forme lyophilisée ; il faut lui ajouter 1,2 ml de solvant pour obtenir une préparation contenant 100 µg de venin par ml. Différentes dilutions sont ensuite préparées à partir de la solution mère ainsi obtenue.

Recherche du seuil de sensibilité

La recherche du seuil de sensibilité est une étape importante avant d'entreprendre le traitement. La méthode employée est celle des prick-tests réalisés avec des concentrations progressivement croissante de venin. Habituellement le seuil de positivité se situe avec une dilution contenant 10^{-2} µg de venin par ml.

Protocole de traitement

La première étape du traitement est réalisée au cours de l'hospitalisation.

La première concentration utilisée est celle contenant 10^{-3} µg/ml de venin, si le seuil de positivité du prick-test est au taux habituel ; dans le cas contraire, la première concentration thérapeutique est proportionnellement adaptée.

Le protocole utilisé et conseillé par le laboratoire Pharmacia est présenté dans le tableau I.

Présentation des observations

Ont été retenus pour ce type de traitement, des patients ayant présenté des accidents allergiques particulièrement sévères ou se trouvant dangereusement exposés du fait de leur profession, afin que le risque thérapeutique ne dépasse pas le risque d'une nouvelle piqûre d'insecte.

D'autre part, ont été exclus les patients présentant une affection intercurrente, cardiaque ou rénale, susceptible d'augmenter ce risque thérapeutique.

Enfin l'origine immunologique des accidents observés, et donc également l'indication de désensibilisation, n'ont été retenues que sur le vu des bilans biologiques de l'Institut Pasteur et des réactions aux prick-tests.

Interprétation des examens de l'Institut Pasteur

Dosage des IgE totales (méthode du RIST)

Les résultats sont exprimés en µg/l. Un dosage normal correspond à des IgE totales inférieures à 300 µg/l.

Dosage des IgE spécifiques (méthode du RAST)

Echelle de réponse : négatif (—), limite (L), positif (P), très positif (TP), très hautement positif (THP).

Tests de dégranulation des basophiles humains (TDBH)

— Dilutions utilisées : 10 - 10^{-1} - 10^{-4} - 10^{-8} µg/l.

TABLEAU I

Protocole de désensibilisation

	Concentration (µg/ml)	Dose (ml)
Jour 1 :		
1re injection	10^{-3}	0,1
2e injection	10^{-2}	0,1
3e injection	0,1	0,1
4e injection	1	0,1
5e injection	10	0,1
6e injection*	10	0,4
Jour 2 :		
1re injection	10	0,5
2e injection	100	0,1
Jour 3 :		
1re injection	100	0,1
2e injection	100	0,2
Jour 4 :		
1re injection	100	0,2
2e injection	100	0,3
Jour 5 :		
1re injection	100	0,3
2e injection	100	0,5
Jour 6 :		
1re injection	100	0,5
2e injection	100	0,5
Dose d'entretien :		
Jours 14-21-35-49-63 puis chaque mois	100	1

* Ces injections sont pratiquées à 2 heures d'intervalle.

— Réponse négative : dégranulation inférieure à 30 p. cent.

— Réponse limite : dégranulation entre 30 et 40 p. cent.

— Réponse positive : dégranulation supérieure à 40 p. cent.

Tests de transformation lymphoblastique (TTL)

— Dilutions utilisées : 1 - 10^{-2} - 10^{-4} - 10^{-6} - 10^{-8} - 10^{-10} µg/l.

— Réponse positive : index de stimulation supérieur à 3.

Patient n° 1

Jeune étudiant de 19 ans aux antécédents d'eczéma atopique.

Première piqûre en août 1979 : œdème de la cuisse.

Deuxième piqûre en septembre 1979 : collapsus cardio-vasculaire sévère.

Bilan biologique en octobre 1979 :

— IgE totales : 635 µg/l (1 297 µg/l en décembre 1979).

— RAST : venin abeille très hautement positif ; venin guêpe positif.

— TDBH : venin abeille positif (10^{-4} µg/ml) ; venin guêpe négatif.

— TTL : venin abeille positif (1 µg/ml) ; venin guêpe négatif.

— Recherche de précipitines anti-venins négatives.

— Dosages de complément normaux.

Conclusion : hypersensibilité prédominante au venin d'abeille.

Patient n° 2

Jeune femme de 33 ans aux antécédents de rhinite et d'asthme des foins.

Unique piqûre connue en novembre 1979 : œdème de la jambe avec malaise général, variations de la TA et désorientation de quelques heures.

Bilan biologique en décembre 1979 :

— IgE totales : 660 µg/l.

— RAST venin guêpe très hautement positif ; venin abeille positif.

— TDBH : venin guêpe positif (10^{-8} µg/ml) ; venin abeille négatif.

— TTL : venin guêpe positif (1 µg/ml) ; venin abeille négatif.

— Recherches de précipitines anti-venins négatives.

— Dosages de compléments normaux.

Conclusion : hypersensibilité prédominante pour le venin de guêpe.

Patient n° 3

Viticulteur de 40 ans sans antécédents allergiques connus.

Plusieurs piqûres de guêpe depuis l'enfance avec œdème de Quincke et collapsus cardio-vasculaire.

Dernière piqûre en été 1978, suivie des mêmes symptômes.

Bilan biologique en septembre 1980 :

— IgE totales : 70 µg/l.

— RAST : venin guêpe limite ; venin abeille négatif.

— TDBH : venin guêpe, sang total, positif (10 µg/ml) ; sang lavé positif (10^{-8} µg/ml). Venin abeille, sang total, négatif ; sang lavé, négatif.

— TTL, venin guêpe négatif ; venin abeille négatif.

— Recherche de précipitines anti-venins négatives.

— Dosages de complément normaux.

Conclusion : hypersensibilité au venin de guêpe avec présence spontanée de facteurs bloquants.

RÉSULTATS

Tolérance du traitement

Aucun incident notable n'a été observé au cours de ces trois traitements.

La dose d'entretien de 100 µg de venin par injection n'a été atteinte que pour le patient n° 1.

Des réactions inflammatoires modérées au niveau des injections nous ont fait préférer la dose d'entretien de 50 µg pour la patiente n° 2 et de 70 µg pour le patient n° 3.

Appréciation clinique des résultats

Aucun des trois patients traités n'a été volontairement ou fortuitement repiqué par un insecte.

Il faut simplement noter que la dose d'entretien est pour chaque patient supérieure au contenu d'un sac à venin.

Appréciation biologique des résultats

L'évolution des caractéristiques biologiques de chaque patient est présentée sous forme de tableau (tableau II, III et IV).

La lecture de ces tableaux appelle plusieurs remarques :

— la première est que la classique élévation précoce des IgE totales en début de désensibilisation n'est observée que chez le troisième patient ; il est vrai que les deux autres ont une pathologie allergique associée qui peut expliquer des variations plus anarchiques des IgE totales ;

— la seconde est l'élévation rapide du seuil de dégranulation des basophiles que l'on peut expliquer par l'apparition de facteurs bloquants bien mis en évidence, dans la troisième observation par les TDBH sur sang total et sur sang lavé, alors que dans le même temps, les IgE spécifiques varient peu ;

— la troisième est qu'il existe peut-être une réaction croisée au niveau des IgE spécifiques entre les venins de guêpe et d'abeille.

DISCUSSION

Intérêts des venins purifiés

Tout d'abord, ils satisfont à l'un des grands principes de l'allergologie, qui veut qu'un allergène thérapeutique approche d'aussi près que possible la nature de l'allergène responsable. Or, dans le cas des allergies aux hyménoptères, si l'on fait exception des rares sensibilisations aux corps d'insectes, l'allergène est bien le venin. L'avenir permettra peut-être même de

TABLEAU II

ÉVOLUTION DES CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU PATIENT N° 1

	JOUR 0	JOUR 8	MOIS 1	MOIS 6
IgE totales	1 297	1 180	1 194	2 043
RAST abeille	THP	THP	THP	TP
TDBH abeille	P	—	—	P
sang total	(10^{-4} µg/l)			(10^{-1} µg/l)

TABLEAU III

ÉVOLUTION DES CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU PATIENT N° 2

	JOUR 0	JOUR 8	MOIS 1	MOIS 2
IgE totales	660	376	424	402
RAST guêpe	THP	THP	TP	TP
TDBH guêpe	P	—	—	L
sang total	(10^{-8} µg/l)			(10^{-1} µg/l)

TABLEAU IV

ÉVOLUTION DES CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU PATIENT N° 3

	JOUR 0	JOUR 8	MOIS 1	MOIS 2
IgE totales	70	589	741	—
RAST guêpe	L	L	L	—
TDBH guêpe	P	N	—	N
sang total	(10 µg/l)			
TDBH guêpe	P	P	—	P
sang lavé	(10^{-8} µg/l)	(10^{-8} µg/l)		(10^{-1} µg/l)

sélectionner les molécules, notamment phospholipasiques, responsables de l'antigénicité du venin chez l'homme [4, 5, 7]. Pour l'instant, les venins purs correspondent selon ce critère à un réel progrès par rapport aux broyats de corps d'insectes.

Sur le plan pratique, leur intérêt est d'abord d'ordre diagnostique comme en témoignent les bonnes corrélations constatées dans nos observations entre les différents examens biologiques. Ces venins semblent donc se comporter comme des antigènes fidèles.

Il est ensuite d'ordre thérapeutique comme l'ont montré Lichtenstein et coll. [8] et Reisman [11] en prouvant que 95 p. cent des sujets traités avec des venins et volontairement repiqués se révélaient efficacement protégés. L'avenir devra confirmer ces données.

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES DÉSENSIBILISATIONS RAPIDES

Au nombre des avantages, le premier est la réduction du délai de protection puisqu'à la fin de la quatrième journée de traitement, la dose reçue correspond déjà à l'équivalent du contenu d'un sac à venin.

De plus, selon les statistiques publiées à ce jour, les résultats paraissent meilleurs qu'avec les autres types de désensibilisation [8, 11, 12, 14, 16]. Ceci confirmerait qu'en allergologie la qualité du résultat est bien proportionnelle à la vitesse de progression des doses injectées.

Mais les désensibilisations rapides ont également des inconvénients, à commencer par la nécessité d'une hospitalisation d'une semaine en milieu spécialisé.

Elles ne sont pas non plus dénuées de risques et le médecin qui les pratique doit pouvoir disposer d'une ampoule d'adrénaline à portée de la main et d'un service de réanimation à portée de la voix.

Cependant, selon les mêmes études américaines, les incidents de la méthode de désensibilisation rapide sont d'autant plus rares que les sujets n'ont pas été désensibilisés antérieurement avec des extraits de corps entiers.

CONCLUSIONS

Les venins d'insectes utilisés en méthode rapide représentent une nouvelle arme thérapeutique certainement efficace mais non inoffensive, qui nécessite donc une grande prudence dans sa manipulation et qui doit être réservée, pour l'instant, au traitement des patients ayant déjà présenté des accidents allergiques sévères.

RÉFÉRENCES

1. Barnard J. H. — Non fatal results in third degree anaphylaxi from hymenoptera stings. *J. Allergy*, 1970, *45*, 92.
2. Cheminat J., Brun J., Grouffal C., Petit R., Molina Cl. — L'allergie aux hyménoptères. *Rev. fr. Allergol.*, 1972, *12*, 239-250.
3. Colin L. — Prophylaxie des accidents par piqûres d'hyménoptères. Expérience pratique d'une équipe lyonnaise. *Bull. Méd. lég. toxicol.*, 1975, *5*, 359-372.
4. Cornillon J., Guillaume M., Bernard J. P., Touraine R. — Les allergies aux venins d'insectes piqueurs (guêpe, abeille, frelon). A propos de 35 cas. *Lyon méd.*, 1974, *5*, 425-428.
5. Emeriaud J. P., Menard E., Sabbah A. — L'hypersensibilité dans les piqûres d'hyménoptères. *Med. interne*, 1976, *8-9*, 333-338.
6. Gervais P., Bouix G. — Les accidents consécutifs aux piqûres d'hyménoptères. *Concours méd.*, 1971, *93*, 48-49.
7. Leclerq M., Lecomte J. — Sur les accidents graves provoqués par les piqûres d'hyménoptères aculéates. *Spectrum int.*, 1975, *2*, 1-4.
8. Lichtenstein L. M., Valentine M. D., Sobotka A. K. — Insect allergy : The state of the art. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, *1*, 5-12.
9. Molkhou P., Pinon Cl. — Allergie aux hyménoptères. *Rev. fr. Allergol.*, 1972, *12*, 333-349.
10. Parrish M. M. — Analysis of 460 fatalities from venomous animale in the United States. *Am. J. med. Sci.*, 1965, *245*, 129.
11. Reisman R. E. — Stinging insect allergy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, *1*, 3-4.
12. Reisman R. E., Arbesman C. E., Lazell M. — Observations of the etiology and natural history of stinging insect sensitivity : application of measurement of venom specific IgE. *Clin. Allergy*, 1979, *9*, 303-311.
13. Sabbah A., Fourrier E. — Etude épidémiologique et immunologique de l'hypersensibilité aux hyménoptères. Corrélation entre tests cutanés et test de transformation lymphoblastique. *Méd. interne*, 1976, *8-9*, 353-356.
14. Urbanek R , Karitzky D., Forster J. — Hyposensitization therapy with pure bee venom. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1978, *103*, 1656-1660.
15. Yocum M. W., Johnstone D. E., Condemi J. J. — Leucocyte histamine release in hymenoptera allergic patients. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1973, *5*, 265-277.
16. Yunginger J. W. — The sting revisited. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, *1*, 1-2.
17. Yunginger J. W., Paull B. R., Jones R. T., Santrach P. J. — Rush venom immunotherapyprogram for honeybee sting sensitivity. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, *5*, 340-347.