

ALLERGIE AUX HYMÉNOPTÈRES : ESSAI DE DÉSENSIBILISATION RAPIDE

P. NATAF, M. T. GUINNEPAIN et D. HERMAN *

RÉSUMÉ

Une désensibilisation rapide a été réalisée avec des extraits de venins d'abeille ou de guêpe chez 12 sujets qui avaient eu des manifestations générales sévères après piqure. La dose d'entretien de 200 µg a été atteinte en 4 jours sans incidents et répétée tous les mois. L'efficacité suggérée par le fait que la piqure spontanée de l'insecte n'introduit dans l'organisme que 50 µg de venin, a été confirmée dans 4 cas (3 piqures spontanées et une piqure provoquée). Parallèlement, une élévation significative du taux des IgG anti-venin a été observée.

L'utilisation courante des extraits de venins d'hyménoptères a facilité le diagnostic et le traitement des manifestations allergiques provoquées par la piqure de ces insectes. Un diagnostic précis permet actuellement une désensibilisation spécifique correspondant à la sensibilisation du sujet.

La preuve n'est plus à faire de la nette supériorité, sur les extraits de corps totaux, des extraits de venin [4] : ils ont rendu la désensibilisation efficace et sûre [6]. Parallèlement les techniques sont devenues moins astreignantes. Aux injections hebdomadaire tendent à se substituer les injections quotidiennes [7] et même pluriquotidiennes [8] pour arriver sans risques en quelques semaines à une protection. La rapidité de la désensibilisation semble devoir assurer une meilleure tolérance.

Nous rapportons les résultats d'une technique permettant d'atteindre en trois jours la dose d'entretien efficace.

MALADES ET MÉTHODES

SUJETS

L'étude porte sur 12 sujets allergiques aux venins d'hyménoptères, quatre hommes et huit femmes.

* Polyclinique Médicale et Allergologie (Pr D. Herman), Hôpital Lariboisière, Paris.

Tirés à part : P. Nataf, Polyclinique Médicale et Allergologie, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75010 PARIS.

Reçu le 10 novembre 1981.

SUMMARY

Hymenoptera allergy : trial of rapid desensitization. — Rapid desensitization was carried out using bee and wasp sting extracts in twelve subjects who had suffered severe general manifestations following a sting. The maintenance dose of 200 µg was reached in four days without any problem and repeated monthly. Efficacy suggested by the fact that spontaneous insect sting introduces only 50 µg of venom into the body was confirmed in four cases (three spontaneous stings and one deliberate sting). At the same time there was a significant rise in IgG anti-venom levels.

TABLEAU I
SYMPTÔMES OBSERVÉS APRÈS PIQÛRE

TYPE DE RÉACTION	URTICAIRE GÉNÉRALISÉE	ŒDÈME DE LA GLOTTE	ASTHME	TROUBLES DIGESTIFS	COLLAPUS
Nombre de cas	11	4	3	5	9

L'âge moyen est de 39,5 ans avec des extrêmes de 22 et 64 ans. Leur sélection a été très stricte. N'ont été retenus que les sujets ayant eu une réaction générale sévère après piqure (tableau I). Le caractère allergique des manifestations et l'insecte responsable ont été confirmés par un test cutané positif et la présence d'IgE spécifiques décelées par RAST.

TESTS CUTANÉS

Ils ont été effectués avec les extraits Albay des Laboratoires Dome-Hollister-Stier. Des intradermo-

NATAF P., GUINNEPAIN M.T., HERNAN D. — Allergie aux hyménoptères : essai de désensibilisation rapide. *Rev. fr. Allergol.*, 1982, 22 (n° 2), 87-90.

réactions à différentes dilutions de 0,0001 µg/ml à 10 µg/ml ont été systématiquement faites chez tous les sujets avec les extraits de venin d'abeille (*honeybee* : *apis mellifera*) et de deux espèces de guêpes (*wasp* : *polistes* sp. - *yellow jacket* : *vespula* sp.). Ont été considérés positifs les tests provoquant une papule de plus de cinq mm pour une concentration inférieure à 10 µg/ml. Certains tiennent compte des tests positifs à 10 µg/ml. 1 µg/ml paraît être un seuil de positivité plus sûr.

Sur les douze cas retenus, cinq fois le test était positif à *vespula* (*yellow jacket*) aux concentrations 0,001 µg/ml (deux fois), 0,01 µg/ml (une fois), 0,1 µg/ml (deux fois). Deux fois il était positif à *wasp* (*polistes*) aux concentrations 0,001 µg/ml (une fois) et 0,1 µg/ml (une fois). Cinq fois il était positif à l'abeille aux concentrations 0,1 µg/ml (trois fois) et 1 µg/ml (deux fois).

IgE

La recherche d'IgE totales et spécifiques a été faite à l'Institut Pasteur avec les mêmes extraits. Le RAST a été positif une fois classe 4, trois fois classe 3, trois fois classe 2, deux fois classe 1. Trois fois il a été négatif, mais la clinique et les tests cutanés, par leur netteté, étaient suffisants pour affirmer le diagnostic.

L'histamine release a été recherchée cinq fois. Elle a été en parfaite concordance avec les données cliniques et immunologiques.

IgG

Un dosage d'IgG anti-venin a été fait à chaque injection par le laboratoire d'immunologie appliquée du Centre National de Transfusion Sanguine. La technique utilisée est celle du RAST - IgG - protéine A. Les résultats sont donnés en pourcentage de protéine A radioactive fixée.

DÉSSENSIBILISATION

La désensibilisation a été conduite de façon identique dans les douze cas en utilisant l'extrait de venin correspondant à la sensibilisation du sujet (abeille : cinq cas - *wasp* : deux cas - *yellow jacket* : cinq cas).

Les sujets sont hospitalisés quatre jours en raison des impératifs de la technique et pour permettre une surveillance efficace.

Les injections sont faites en sous-cutané en des endroits espacés des deux bras et des deux cuisses. A chaque injection sont notées la fréquence du pouls, la valeur de la pression artérielle, les éventuelles réactions locales ou générales. Le premier jour, les injections sont faites toutes les demi-heures de 9 h à 17 h, puis toutes les heures jusqu'à 23 h. La première dose injectée est 0,0001 µg (soit 0,1 ml de la dilution à 0,001 µg/ml). La progression est régulière : 0,0002 µg, 0,0004 µg, 0,0008 µg, on passe

TABLEAU II
DÉSSENSIBILISATION 1^{er} JOUR (doses en µg)

9 h	0,0001	13 h	0,01	17 h	1
9 h 30	0,0002	13 h 30	0,02	18 h	2
10 h	0,0004	14 h	0,04	19 h	4
10 h 30	0,0008	14 h 30	0,08	20 h	8
11 h	0,001	15 h	0,1	21 h	10
11 h 30	0,002	15 h 30	0,2	23 h	10
12 h	0,004	16 h	0,4		
12 h 30	0,008	16 h 30	0,8		

TABLEAU III
DÉSSENSIBILISATION APRÈS LE 1^{er} JOUR (doses en µg)

J2		J3		
1 h	10	2 h	80	J4 200 µg
2 h	10			J5 200 µg
5 h	10	9 h	100	J7 200 µg
8 h	20			J11 200 µg
12 h	40	21 h	100	J22 200 µg
20 h	80			Tous les mois 200 µg

ensuite à la dilution inférieure 0,01 µg/ml et on progresse de façon identique. Il en est de même pour chaque dilution. On arrive ainsi à l'injection d'une dose de 10 µg à la fin de la première journée (tableau II). Le deuxième jour, la progression se poursuit mais la fréquence des injections est réduite. On ne fait que six injections, la dernière étant de 80 µg. Le troisième jour, on fait trois injections, la dernière à 100 µg. On injecte ensuite en une seule fois 200 µg les quatrième, cinquième, septième, onzième, vingt et unième jours puis régulièrement une fois par mois (tableau III).

RÉSULTATS

Ils ont été jugés après une période de désensibilisation de sept mois (deux cas), six mois (deux cas), cinq mois (trois cas), quatre mois (cinq cas).

TOLÉRANCE

Aucun incident n'a été observé les premiers jours lors de la progression rapide des doses. Dans la presque totalité des cas nous avons constaté l'apparition au point d'injection d'une papule érythémateuse d'environ 10 cm de diamètre, disparaissant en 2 à 24 heures. Dans trois cas, les injections ont déclenché une réactivation de l'érythème aux points de piqure précédents. Dans un cas les réactions locales ont pris un aspect passagèrement ecchymotique sans qu'aucune anomalie de la crase sanguine n'ait été retrouvée.

Les injections ultérieures à la dose d'entretien de 200 µg ont été dans l'ensemble bien tolérées. La réaction la plus fréquemment observée a été une asthénie dans les 24 heures (huit cas). Une poussée d'urticaire modérée a été constatée deux fois, un prurit une fois. Dans cinq cas, une réaction érythémateuse locale passagère d'environ dix cm a été notée après l'injection : elle n'a pas été accompagnée de manifestations générales. Dans sept cas, il n'a été observé ni réaction locale, ni réaction générale. Dans un cas est survenue une réaction générale : les deux premières doses d'entretien avaient été parfaitement tolérées, ne provoquant qu'un érythème passager ; la troisième injection a été suivie au bout d'une demi-heure d'un prurit passager des paumes des mains avec légère chute de la pression artérielle de 10 à 8,5 ; la régression a été rapide sans traitement ; les quatrième et cinquième injections ont été suivies d'une urticaire généralisée avec gêne respiratoire et chute de la pression artérielle de 10 à 9. Les troubles ont rapidement régressé après injection intra-veineuse d'un solucorticoïde ; aucune réaction locale ni générale n'a été notée aux injections suivantes dont la dose a simplement été réduite à 100 µg.

EFFICACITÉ

Avec un recul de six mois, il semble possible d'affirmer l'efficacité de la méthode. La dose d'entretien mensuelle de 200 µg correspond à l'introduction en une seule fois d'une quantité de venin quatre fois supérieure à celle introduite lors d'une piqûre de l'insecte estimée à 50 µg. Une nouvelle piqûre devrait donc être bien tolérée.

Trois sujets désensibilisés à yellow jacket ont été spontanément repiqués par une guêpe : la piqûre n'a provoqué qu'un érythème local d'environ cinq cm. Un test de piqûre provoquée effectué dans le service sous surveillance est prévu après six mois de désensibilisation. Il n'a encore été possible que dans un cas d'allergie à l'abeille pour lequel il a confirmé l'efficacité de la protection : seule une réaction locale modérée a été notée alors que deux collapsus sévères avaient été observés avant désensibilisation.

IgE

Le taux des IgE totales est resté inchangé pour chaque sujet pendant la période d'observation s'étendant de quatre à six mois.

IgG

Au cours de la désensibilisation une élévation significative du taux des IgG anti-venin a été constatée avec un maximum vers le premier mois suivi d'un plateau (figures 1 et 2). La moyenne est passée au bout d'un mois de 12,65 p. cent à 21,19 p. cent (tableau IV).

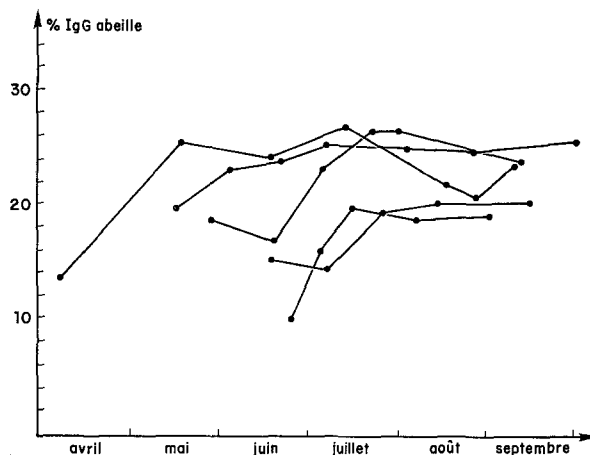


FIG. 1. — Evolution du taux des IgG anti-venin d'abeille.

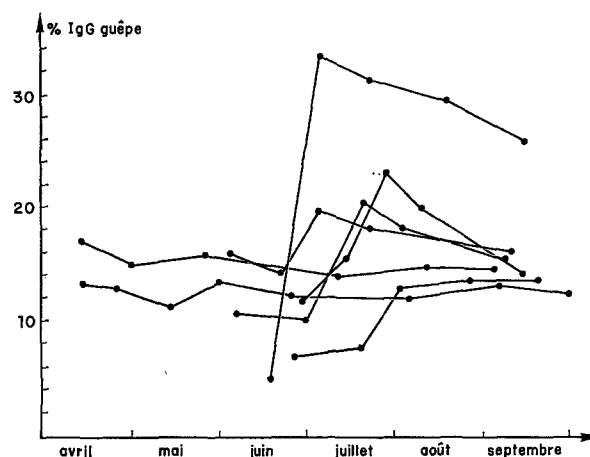


FIG. 2. — Evolution du taux des IgG anti-venin de guêpe.

TABLEAU IV
ÉVOLUTION DE LA MOYENNE DES TAUX DES IgG

AVANT DÉSENSIBILISATION	UN MOIS APRÈS LE DÉBUT DE LA DÉSENSIBILISATION
IgG m : 12,65 ± 3,79	IgG m : 21,19 ± 6
t : 3,99	p < 0,001 22 ddl

DISCUSSION

Nous avons présenté une méthode permettant de faire tolérer en quelques jours un venin d'hyménoptère à des sujets qui y étaient allergiques. Pour douze patients chez lesquels des manifestations générales sévères avaient été observées, l'injection de 200 µg de venin correspondant à quatre fois la dose

reçue lors d'une piqûre spontanée a été bien supportée. Une nouvelle piqûre devrait donc être bien tolérée. La preuve a pu en être faite trois fois par piqûre spontanée et une fois par piqûre provoquée qui n'ont entraîné aucun trouble. Le taux des IgE est resté inchangé mais celui des IgG anti-venin s'est élevé de façon significative dès le premier mois.

L'efficacité des désensibilisations conduites avec les venins est bien supérieure à celles menées avec les extraits de corps totaux [4] que nous avons maintenant abandonnés. Nos résultats sont conformes aux données de la littérature [6] où les succès sont estimés à 95 p. cent des cas.

Les résultats immunologiques confirment les résultats cliniques. Nous avons observé dès le premier mois une montée significative du taux des IgG qui s'est ensuite maintenu en plateau. Grant et coll. [3] constatent sur dix-sept cas l'apparition d'un pic d'IgG dès l'administration d'une dose totale de 500 µg de venin. On s'accorde habituellement pour lier l'augmentation du taux des IgG au succès de la désensibilisation [4, 5] bien que le taux protecteur reste mal défini.

Les travaux récents ont souligné l'intérêt d'une désensibilisation rapide. Elle rend effective la protection dans un délai très court permettant de protéger les allergiques venus consulter pendant la saison où ils risquent d'être piqués. Il nous a surtout semblé que la rapidité de la progression des doses et la grande fréquence des injections devaient diminuer les risques.

Lichtenstein et coll. [6] atteignent en six semaines la dose d'entretien après des injections hebdomadaires et estiment les incidents à 10 p. cent. Müller et coll. [7] proposent quatre injections quotidiennes jusqu'à la dose d'entretien. Ils obtiennent d'excellents résultats mais une tolérance médiocre (39 p. cent de réactions générales). Yunginger et coll. [8]

essaient de réaliser une désensibilisation en quelques jours. Jugeant la tolérance insuffisante (onze cas sur dix-neuf) ils préférèrent revenir aux injections hebdomadaires qui provoqueraient moins d'accidents.

Pour nos douze cas, la tolérance a été excellente puisque nous n'avons observé qu'une réaction générale qui ne s'est pas reproduite après diminution de la dose de 100 µg.

Nous avons un peu arbitrairement fixé à 200 µg de venin la dose d'entretien. En la portant à quatre fois la valeur d'une piqûre spontanée nous pensions avoir plus de chances d'obtenir une bonne tolérance. Mais la réduction des doses et du rythme des injections doit être recherchée en raison du coût élevé des venins et pour diminuer les servitudes d'un traitement qui, dans l'état actuel de nos connaissances, doit être poursuivi à vie.

Comparant chez 23 sujets désensibilisés l'efficacité des doses d'entretien de 50 µg et 100 µg, Golden et coll. [1] provoquent quatre réactions générales après piqûre dans le premier cas et n'en observe pas dans le second cas. Ils recommandent la dose de 100 µg. L'intervalle entre les doses d'entretien est discuté. Golden et coll. [2] ont pu dans 30 cas allonger sans inconvénient l'intervalle de quatre à six semaines : le test de piqûre provoquée demeure négatif et les données immunologiques inchangées.

Des modifications de détail de notre technique font l'objet d'études en cours.

Remerciements

Nous remercions très vivement les docteurs B. David (responsable de l'Unité d'Immuno-Allergologie de l'Institut Pasteur) et C. Doinel (Laboratoire d'Immunologie Appliquée du Centre National de Transfusion Sanguine) pour leur aimable assistance technique.

RÉFÉRENCES

1. Golden D. B. K., Sobotka A. K., Valentine M. D., Lichtenstein L. M. — Dose dependence of hymenoptera venom immunotherapy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1981, 67, 370-374.
2. Golden D. B. K., Sobotka A. K., Valentine M. D., Lichtenstein L. M. — Prolonged maintenance interval in hymenoptera venom immunotherapy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1981, 67, 482-484.
3. Grant J. A., Goldblum R. M., Rahr R., Thueson D. O., Farnam J., Gillaspay J. — Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for immunoglobulin G antibodies against insect venom. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1981, 68, 112-118.
4. Hunt K. J., Valentine M. D., Sobotka A. K., Bentou A. W., Amodio F. J., Lichtenstein L. M. — A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 157-161.
5. Lessof M. H., Sobotka A. K., Lichtenstein L. M. — Effects of passive antibody in bee venom anaphylaxis. *Johns Hopk. Med. J.*, 1978, 142, 1-7.
6. Lichtenstein L. M., Valentine M. D., Sobotka A. K. — Insect allergy : the state of the art. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, 64, 5-12.
7. Muller U., Thurnheer U., Patrizzi R., Spiess J., Hoigne R. — Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. *Allergy*, 1979, 34, 369-378.
8. Yunginger J. W., Paull B. R., Jones R. T., Santrach P. J. — Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, 63, 340-347.