

ENQUÊTE PROSPECTIVE NATIONALE SUR LES ACCIDENTS DE LA DÉSENSIBILISATION

D. VERVLOET, E. KHAIRALLAH, A. ARNAUD et J. CHARPIN *

RÉSUMÉ

Une étude prospective a été entreprise en France pour déterminer la fréquence, la nature, les causes et les conséquences des accidents survenant au cours de la désensibilisation spécifique. 155 accidents ont été colligés à partir de 151 997 injections faites chez 19 739 malades. Le pourcentage des accidents a été faible, puisque globalement il a été de 0,1 p. cent. Cependant, il faut remarquer que celui-ci a été plus élevé en ce qui concerne les désensibilisations polliniques (0,2 p. cent) alors qu'il a été pratiquement nul en ce qui concerne les désensibilisations avec les autres extraits (poussière de maison, Dermatophagoides, insectes piqueurs, bactéries). L'asthme, la rhinite spasmodique et l'urticaire ont été les plus fréquentes manifestations de ces réactions systémiques (80 p. cent des cas). Dans 59 p. cent des cas, aucune explication évidente n'a pu leur être trouvée. Les principales causes reconnues ont été l'administration de doses excessives d'extraits, un intervalle de temps trop long ou trop court entre les injections, ou une technique incorrecte des injections. Cependant, après un traitement approprié, la désensibilisation a pu être poursuivie dans 90 p. cent des cas. Ainsi la désensibilisation spécifique, surtout avec les extraits retard ne doit pas être considérée comme dangereuse, mais elle doit être conduite avec précision et prudence puisque les erreurs commises dans sa réalisation ont été responsables de près de 50 p. cent des accidents répertoriés.

SUMMARY

National study on outlooks for desensibilization accidents. — A forecast study was done in France in order to determine the frequency, the nature, the causes and the consequences of accidents occurring during specific desensitization. Data was gathered on 155 accidents out of 151,997 injections made in 19,739 patients. The percentage of accidents was low, since it was altogether 0.1 per cent. However, it should be pointed out that the rate was higher for pollen desensitization (0.2 per cent), whereas it was practically null for desensitizations with other extracts (house dust, dermatophagoides, stinging insects, bacteria). Asthma, spasmodic rhinitis and urticaria were the most frequent manifestations of these systemic reactions (80 per cent of cases). In 59 per cent of cases, no obvious explanation could be found for them. The main causes recognized were the administration of excessive doses of extracts, a too long or too short interval between injections, or an improper injection technique. However, after appropriate treatment, desensitization could be continued in 90 per cent of cases. Thus specific desensitization, especially with delayed extracts, should not be considered dangerous, but should be carried out with precision and prudence since the errors committed while effecting it were responsible for 50 per cent of the accidents recorded.

Depuis son introduction par NOON [9] et FREEMAN [7] la désensibilisation spécifique a montré son efficacité en ce qui concerne certains pneumallergènes [10]. Cependant ce type de traitement, dont

les mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés [10], peut parfois entraîner des accidents.

Dans les ouvrages traitant des maladies allergiques [3, 11, 14], il est recommandé de prendre certaines

* Clinique de Pneumo-physiologie de l'Hôpital Sainte-Marguerite et Centre de Recherches U 174, INSERM - Viton, MARSEILLE.

Tirés à part : Dr VERVLOET, Service de Pneumo-physiologie, Hôpital Sainte-Marguerite, BP 29, 13274 MARSEILLE CEDEX (France).

Reçu le 10 mars 1979.

VERVLOET D., KHAIRALLAH E., ARNAUD A., CHARPIN J. — Enquête prospective nationale sur les accidents de la désensibilisation. *Rev. franç. Allergol.*, 1979, 19 (n° 2), 65-68.

précautions concernant les doses d'extraits administrés, le rythme des injections, la voie d'administration, pour éviter de tels accidents. Si dans la littérature, certaines observations [6, 8, 12, 13] rapportent la possibilité et la nature des accidents survenus au cours de la désensibilisation, il n'existe pas à notre connaissance d'enquête prospective qui permette de chiffrer la fréquence des accidents, de préciser leur cause et leurs conséquences.

Le but de ce travail a été d'étudier ces différents facteurs grâce à une enquête prospective réalisée en France.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Soixante-quatre médecins allergistes français, en relation étroite avec le département de pneumologie et d'immunologie clinique de Marseille, ont été sollicités pour une étude prospective de six mois, allant du 1^{er} janvier 1977 au 30 juin 1977. La population étudiée représentait une population française sans sélection de sexe, de race, d'âge ou de niveau socio-économique. Les résultats de cette enquête ont pu être obtenus par différents moyens.

1. Un questionnaire a été envoyé à chaque médecin demandant des informations concernant le nombre total de malades en désensibilisation pendant la période étudiée, le nombre total d'injections pratiquées durant cette même période, le conditionnement des différents extraits utilisés (extraits aqueux ou retard). La nature de ceux-ci (extraits de pollens, extraits de poussière de maison ou de *Dermatophagoides*, extraits de corps entiers d'hyménoptères, extraits bactériens). Le questionnaire précisait également la répartition des malades adultes et des enfants de moins de 14 ans, ainsi que la répartition des sexes.

2. Un autre questionnaire était également envoyé aux médecins concernant les informations sur les accidents observés durant la désensibilisation pour chaque cas : nature de l'antigène utilisé, dose utilisée qui a provoqué l'accident, dose précédente administrée, rythme de progression des injections, éventualité d'un changement de flacon, nature de l'accident, délai d'apparition, traitement institué, conséquence sur la poursuite de la désensibilisation. Les manifestations cliniques retenues comme accidents, ont été des manifestations apparues à distance du lieu d'injection de l'extrait : urticaire, œdème de Quincke, asthme, coryza spasmodique, choc anaphylactique, manifestations articulaires, digestives.

Les résultats ont été colligés à la fin de l'étude et ont été analysés. Sur les soixante-quatre médecins interrogés, quarante-trois ont pu apporter des informations suffisantes pour être rapportées dans cette étude.

TABLÉAU I
MALADES DÉSENSIBILISÉS ET INJECTIONS FAITES
AVEC LES EXTRAITS ALLERGÉNIQUES

	NOMBRE DE MALADES	NOMBRE D'INJECTIONS
Pollens	6 632	57 252
Poussière de maison et acariens	9 111	61 778
Insectes piqueurs	241	1 854
Bactériens	1 609	14 882
Divers	2 146	16 231
Total	19 739	151 997

TABLÉAU II
INJECTIONS FAITES CHEZ LES ADULTES ET LES ENFANTS
DÉSENSIBILISÉS AVEC DES EXTRAITS DE PNEUMALLERGÈNES

	ADULTES		ENFANTS (< 14 ans)	
	Hommes	Femmes	Garçons	Filles
Pollens	5 256	5 346	3 287	1 854
Poussière de maison et acariens	(50 %)	(50 %)	(64 %)	(36 %)

RÉSULTATS

Le tableau I indique le nombre de malades traités par désensibilisation pendant la période de l'étude. Le nombre d'injections effectuées et la répartition selon la nature des extraits utilisés. La désensibilisation par les extraits de pollens ou de poussière de maison et *Dermatophagoides*, représente la grande majorité des cas, puisque 6 632 malades ont été désensibilisés avec un extrait de pollens, 9 111 avec un extrait de poussière de maison et *Dermatophagoides*, pour un nombre total de 19 739 malades. Une moyenne d'environ 8 injections par malade, quel que soit l'extrait utilisé, a été effectuée sur cette période de six mois. En ce qui concerne les extraits de pneumallergènes (tableau II). Le nombre d'adultes de sexe masculin et de sexe féminin a été identique (5 256 hommes et 5 346 femmes). En revanche, pour les enfants de moins de 14 ans, il y a eu beaucoup plus d'enfants de sexe masculin que de sexe féminin (3 287 garçons et 1 854 filles).

Le nombre et le pourcentage des accidents exprimés par rapport au nombre total d'injections sont

TABLEAU III
NOMBRE ET POURCENTAGE DES ACCIDENTS
EXPRIMÉS PAR RAPPORT AU NOMBRE D'INJECTIONS
DE CHACUN DES DIFFÉRENTS TYPES D'EXTRAITS

ACCIDENTS		
Pollens	114	2 p. mille
Poussière de maison, acariens	29	0,3 p. mille
Insectes piqueurs	1	0,5 p. mille
Bactéries	10	0,6 p. mille
Divers	6	0,3 p. mille
Total des accidents	160	
Pourcentage moyen		1 p. mille

TABLEAU IV
NATURE ET RÉPARTITION DES 155 ACCIDENTS

	ACCIDENTS	
	Nombre	Pourcentage
Asthme isolé	40	25,8 %
Coryza isolé	29	18,7 %
Urticaire isolée	36	23,2 %
Association de 2 ou 3 des symptômes ci-dessus	18	11,6 %
Œdème de Quincke isolé ou associé	10	6,5 %
Malaise général	10	6,5 %
Choc	2	1,2 %
Divers (prurit, eczéma, syndrome articulaire, etc.)	10	6,5 %

exprimés dans le tableau III. Ce pourcentage est assez faible puisque globalement il est de 1 pour mille. Cependant, il faut remarquer qu'il est plus élevé pour les extraits de pollens (2 pour mille) alors qu'il est pratiquement nul pour les poussières de maison et *Dermatophagoides*, les insectes piqueurs, les bactéries et autres extraits divers (moisissures par exemple). Pour ces extraits, le pourcentage d'accidents varie entre 0,3 et 0,6 pour mille. La répartition de ces accidents est notée sur le tableau IV. Il apparaît que sur les 155 accidents signalés, l'apparition d'un asthme, d'un coryza spasmodique, d'une urticaire ou de l'association de deux ou trois de ces symptômes représente 80 p. cent des cas.

Sur le nombre total des 151 997 injections de désensibilisation, il n'y a eu que 2 chocs, ce qui correspond seulement à 1,2 p. cent des accidents. Un des deux chocs était dû à une erreur : injection chez un sujet non désensibilisé d'une dose unique de 1 000 unités PNU d'Allpyral Pollens Plantain. Dans un peu plus de la moitié des cas (59 p. cent), aucune cause n'a pu être retrouvée pour expliquer l'accident.

Dans 27 p. cent des cas, en revanche, les accidents sont survenus à la suite du passage d'un flacon d'extrait ancien à un flacon neuf. Dans 10 p. cent des cas, une erreur manifeste a pu être retrouvée, soit une erreur dans le volume d'extrait injecté, soit une erreur de flacon avec utilisation d'un flacon contenant un extrait plus concentré. Dans 4 p. cent des cas, l'intervalle entre deux injections de désensibilisation a été soit très court, inférieur à 5 jours, soit trop long, supérieur à trois mois.

Le délai d'apparition des accidents a été variable. Ceux-ci sont apparus dans un délai inférieur à une heure dans 44 des 155 accidents notés. 65 fois l'accident est survenu dans un délai supérieur à une heure et inférieur à 12 heures. 42 fois le délai a été supérieur à 12 heures. 4 fois, aucune information n'a pu être obtenue concernant ce délai.

Malgré ces accidents, dont aucun n'a été mortel, et qui ont été traités par l'adrénaline, les corticoïdes, les antihistaminiques et les bêta-adrénérgiques. La désensibilisation a été poursuivie dans 87 p. cent des cas. Les abandons ont concerné dans 30 p. cent des cas le médecin et la désensibilisation ; dans les autres cas, la désensibilisation seulement.

DISCUSSION

Deux remarques doivent être faites sur la population étudiée dans cette enquête. Tout d'abord les traitements par les pollens et par les poussières de maison et *Dermatophagoides* représentent la grande majorité des cas. Les manifestations allergiques respiratoires sont liées en effet pour la plupart à ces pneumallergènes, et c'est avec ceux-ci qu'a été démontrée l'efficacité de la désensibilisation [10]. L'autre remarque est que, alors que la population d'adultes de sexe masculin est identique en nombre à la population d'adultes de sexe féminin pour les désensibilisations concernant des allergies respiratoires de type immédiat, le nombre d'enfants de sexe masculin est plus important que le nombre d'enfants de sexe féminin, avec presque deux fois plus de garçons. Ceci peut être rapproché des résultats épidémiologiques sur l'asthme infantile, où plusieurs auteurs ont rapporté la fréquence double de l'asthme infantile chez le garçon que chez la fille [1].

Le problème de risque engendré par la désensibilisation spécifique a été évoqué depuis COOKE en 1922 [4]. Une étude rétrospective conduite par « l'International Allergy Club » en 1941, enregistre 11 réactions systémiques chez 202 femmes atopiques traitées par immunothérapie, mais ce travail ne mentionne aucune information concernant les doses et les extraits antigéniques utilisés [5]. En 1961, EISENBERG et coll. [6] ont étudié un groupe de malades ayant une allergie aux graminées, à la poussière de maison ou aux spores de moisissures. Ils ont montré que, au cours de 435 traitements de

désensibilisation avec des extraits en émulsion, la fréquence des accidents avait été de 2,3 p. cent. En 1971, RANSON [13] a trouvé 4,75 p. cent de réactions générales chez 21 sujets traités au cours d'une deuxième année de désensibilisation avec des extraits de ragweed précipités par l'alun. Dans une étude prospective de 10 ans sur le risque d'injection d'extraits émulsionnés dans de l'huile minérale, PRIGAL en 1972 [12] a étudié 509 sujets ayant reçu 8 870 injections. La fréquence des réactions systémiques a été chiffré à 0,3 p. cent. Très récemment, METZGER et coll. [8] ont rapporté une étude concernant le risque de la désensibilisation durant la grossesse, et ont montré que le risque d'avortement n'était pas plus élevé chez les femmes enceintes traitées que dans une population non traitée. Ces auteurs indiquent que sur 1 020 mois de désensibilisation, 55 réactions locales et 7 réactions générales ont été notées. Cependant il n'est pas possible avec ces résultats d'obtenir une réelle appréciation de la fréquence des accidents, de leur nature et de leur cause.

Dans notre étude il est possible de préciser plusieurs faits : la fréquence des accidents est très faible, et ceux-ci n'apparaissent vraiment qu'avec les injections de pollen. La fréquence par rapport au nombre total des injections est alors de 2 pour mille. La nature de ces accidents est variable, mais dans la grande majorité des cas, les manifestations observées sont respiratoires, avec coryza et asthme, ou cutanées avec de l'urticaire. Plus rarement, est observé un véritable œdème de Quincke.

Les accidents graves avec choc anaphylactique ont été extrêmement rares, 2 sur 151 997 injections, et aucun n'a été mortel.

Les accidents observés sont dans un peu plus de la moitié des cas sans cause apparente, et dans l'autre moitié, liés à une erreur, soit de doses ou de flacons, soit dans le rythme des injections. Il faut souligner la nécessité d'être prudent lorsque l'on change de flacon avec passage d'un flacon ancien à un flacon neuf, même si en principe les concentrations d'extraits sont identiques. En effet, il est connu qu'avec le temps la puissance des extraits allergéniques diminue [2].

Le délai d'apparition des accidents est variable, et avec l'utilisation d'extraits retard, il est possible de voir apparaître l'accident dans un délai supérieur à 12 heures (plus de 60 p. cent des cas). Cependant les deux accidents graves avec choc anaphylactique sont apparus dans un délai très court, de quelques minutes.

Avec un traitement approprié à la gravité des accidents, ceux-ci ont totalement régressé, et la désensibilisation a pu être poursuivie dans presque 90 p. cent des cas.

Ainsi la désensibilisation spécifique à l'heure actuelle, avec les extraits utilisés, pour la plupart des extraits retard, n'est pas un traitement dangereux. Il doit cependant être conduit avec minutie et précaution, car les erreurs commises sont à l'origine de presque 50 p. cent des accidents relevés.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient tous les médecins allergologues français qui ont participé à cette enquête.

REFERENCES

1. BARR L., LOGAN G. — Prognosis of children having asthma. *Pediatrics*, 1964, 34, 856.
2. CENTER J.G., SHULLER N., ZELENICK L.D. — Stability of antigen E in commercially prepared ragweed pollen extracts. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1974, 54, 305.
3. CHARPIN J., VERVLOET D. — Désensibilisation spécifique. In : *Traité des maladies allergiques*. Paris, Flammarion, 1976.
4. COOKE R.A. — Studies in specific hypersensitivity. III. On constitutional reactions. *J. Immunol.*, 1922, 7, 119.
5. DERBES V.J., SODEMAN W.A. — Reciprocal influence of bronchial asthma and pregnancy. *Amer. J. Med.*, 1946, 1, 367.
6. EISENBERG B.C., HUNTINGTON P., MAC LAREN W.R. — Adverse reactions to injected emulsified pollen extract in allergic patients on the west coast : relationship to the total dosage of antigen. *J. Allergy*, 1961, 32, 373.
7. FREEMAN S. — Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet*, 1911, 2, 814.
8. METZGER W.J., TURNER E.T., PATTERSON R. — The safety of immunotherapy during pregnancy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1978, 61, 268.
9. NOON L. — Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*, 1911, 1, 1952.
10. NORMAN P. — A review of immunotherapy. *Allergy*, 1978, 33, 62.
11. PATTERSON R. — *Allergic diseases : diagnosis and management*. Philadelphia, Lippincott, 1972.
12. PRIGAL S.J. — A ten-year study of repository injections of allergens : Local reactions and their management. *Ann. Allergy*, 1972, 30, 529.
13. RANSON J.H. — Frequency of reactions to alun precipitated ragweed extract. *Ann. Allergy*, 1971, 29, 635.
14. SHELTON J.M., LOWELL R.G., MATHEWS K.P. — *A manual of clinical allergy* (2nd Ed.). Philadelphia, Saunders, 1967.