

Traitement de l'allergie aux piqûres de guêpes*

J. A. GRANT

La valeur protectrice de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères a été démontrée au cours d'une étude contrôlée chez des sujets qui avaient présenté des réactions allergiques systémiques lors de piqûres d'abeille ou de guêpe (Hunt et coll. [6]). Nous rapportons les résultats d'une étude similaire chez des patients qui habitent dans le sud des États-Unis où l'insecte majeur incriminé dans les réactions allergiques est la guêpe de type poliste.

Quarante-trois patients qui avaient présenté des réactions allergiques lors de piqûres d'hyménoptères et qui avaient eu des réponses positives à au moins un des trois tests diagnostiques que nous utilisons (test cutané, histamino-libération, Rast), ont commencé une désensibilisation au venin. Sept d'entre eux ont été traités avec du venin d'abeille et les autres ont reçu du venin de poliste. Étant donné que les insectes de la sous-famille des Vespidae (Vespa, Vespula et Dolichovespula) sont rares dans notre zone géographique, approximativement la moitié d'entre eux ont reçu seulement du venin de poliste et les autres ont été traités avec toutes les espèces qui avaient entraîné un test cutané positif.

La thérapeutique fut commencée avec 0,1 ml de la concentration de venin qui avait donné une réponse intra-cutanée positive à deux croix. Les doses ont été ensuite augmentées rapidement, avec des injections multiples réalisées une fois par semaine. La dose d'entretien de 100 µg par espèce, fut, en général, atteinte dans les 3 mois. Par la suite, cette dose fut injectée mensuellement.

RÉPONSE A LA THÉRAPEUTIQUE AU VENIN

Ainsi que nous l'avions indiqué antérieurement [4], les réactions secondaires, lors de la désensibilisation au venin, furent notées fréquemment. 17 des 43 sujets ont présenté des symptômes rapidement après l'injection de venin, au moins une fois (tableau I). Au total, 70 réactions mineures chez 8 patients ont été constatées et n'ont pas été accompagnées d'anomalie objective. Seules 2 personnes ont eu des symptômes sérieux de dyspnée, de sibilants et de toux qui ont persisté pendant 2 à 5 jours. Ces réactions ont été notées avec des injections de moins de 5 µg de venin. Ultérieurement, ces 2 patients ont été traités avec précaution et la montée des doses s'est faite plus lentement. Ces patients n'ont plus présenté de réactions et tous les deux sont actuellement en dose d'entretien avec 100 µg par mois. Les symptômes modérés ou minimes d'urticaire et de sibilants ont été notés chez 7 autres patients.

Le nombre de réactions noté lors de la désensibilisation au venin dans d'autres groupes, est très proche de celui indiqué dans l'étude du Johns Hopkins, *In* : Golden et coll. [2]. Rocklin et coll. [8] ont récemment rapporté une réaction systémique chez 54 patients qui avaient reçu des injections au venin. Cependant, les patients observés par Rocklin avaient eu des réactions systémiques bien moins sévères que les nôtres lors des piqûres par les hyménoptères.

La surveillance médicale des patients par l'examen clinique, l'hémogramme, les analyses chimiques sanguines et urinaires, n'a pas montré de réaction secondaire lors des injections de venin au cours de cette désensibilisation.

Ce travail a bénéficié des « grants from the United States National Institute of Health, 1-12621 » et « Academic Career Development Award AI-00110 » et de l'aide des Laboratoires Pharmacia (USA) et Hollister Stier.

* Communication présentée au VII^e Congrès International de Pneumologie, Montpellier, 1982.

Tirés à part : J. A. Grant, Associate Professor of Medicine, University of Texas Medical Branch, Allergy Division, GALVESTON, Texas 77550 (USA).

GRANT J. A. — Traitement de l'allergie aux piqûres de guêpes. *Rev. fr. Allergol.*, 1983, 23 (n° 2), 69-72.

TABLEAU I. — Réactions systémiques survenues lors de la désensibilisation au venin

Type de réaction	Injections	Patients
Aucune	2 331	26
Symptômes subjectifs seulement	70	8
Objectifs et minimes* (durée inférieure à 30 min)	35	5
Objectifs et modérés* (durée supérieure à 30 min)	6	2
Objectifs et sévères* (durée supérieure à 1 jour)	2	2
Total	2 444	43

* Urticaire, angio-œdème situés en dehors du lieu d'injection, et/ou, sibilants.

Quatre patients ont eu des réactions systémiques répétées lors d'injection de venin, malgré une augmentation progressive des doses, la réalisation de plusieurs injections à chaque visite et un traitement prophylactique par les anti-histaminiques. Trois de ces patients ont préféré ne pas continuer la thérapeutique. Quinze patients ont aussi arrêté la thérapeutique pour raisons personnelles et 25 continuent à être traités.

TEST DE PROVOCATION RÉALISTE LORS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE AU VENIN

Parmi les 43 personnes qui recevaient des injections de venin, 28 ont été piquées alors qu'elles étaient en entretien, avec le même insecte qui avait causé préalablement une réaction systémique. 20 personnes n'ont eu aucune réaction allergique après la piqure. 7 patients ont eu des réactions généralisées bien moins sévères que celles qu'ils avaient présentées au préalable ; 2 d'entre eux ont été repiqués, sans que n'apparaisse aucun symptôme. Une personne a eu un choc anaphylactique sévère qui n'a été que très lentement contrôlé par une thérapeutique énergique. Ce patient n'a pas été repiqué ultérieurement.

Nous avons suivi 13 patients qui avaient eu des réactions anaphylactiques lors d'une piqure d'hyménoptère, mais qui avaient préféré ne pas être traités.

Nous avons contacté ces patients 2 à 4 ans après l'évaluation initiale et 6 d'entre eux avaient été repiqués. 5 avaient présenté une réaction systémique, identique à celle notée avant leur évaluation clinique. Seuls 4 des 29 sujets témoins ont été repiqués, et aucun d'entre eux n'a présenté de symptômes allergiques. Ces résultats suggèrent, sans aucun doute, que la désensibilisation au venin a une valeur protectrice chez nos patients. Cependant, un pourcentage d'échec de 29 p. cent est nettement plus élevé que ceux rapportés préalablement et approche le niveau observé chez les sujets traités avec le placebo ou du corps total dans l'étude de Hunt et coll. [6]. Le tableau II analyse en détail les protocoles thérapeutiques utilisés chez les patients qui avaient

TABLEAU II. — Corrélation entre la spécificité du venin utilisé pour la désensibilisation et les résultats thérapeutiques lors de piqures

Espèce	Nombre de sujets ayant réagi
Polistes seulement	7/17*
Polistes et Dolichovespula maculata	1/1
Polistes et mélange de Vespides**	0/5*
Abeille seulement	0/5

* $p = 0,01$ (test exact de Fisher).

** Mélange à parties égales de Vespula sp., Dolichovespula arenaria et Dolichovespula maculata. La dose d'entretien recommandée est de 300 µg/mois.

eu des réactions systémiques après désensibilisation. Aucun des 5 patients désensibilisés au venin d'abeille n'a eu de réaction. Sept parmi les 17 sujets, n'avaient reçu une désensibilisation qu'au seul venin de poliste. L'addition de venin de vespides au venin de poliste a semblé prévenir les réactions allergiques chez 5 sujets. Bien que le nombre de patients dans chaque groupe soit faible, nous spéculons que la dose de 100 µg de venin de poliste n'est pas suffisante comme dose d'entretien. Golden (communication personnelle) a eu une conclusion similaire pour le venin de guêpe commune (Vespula). Après avoir recommandé de doubler la dose, seuls 2 patients ont été repiqués sans symptôme.

RÉPONSES ANTICORPS DE CLASSE IgG

Hunt et coll. [6] ont rapporté une augmentation significative des anticorps de classe IgG contre les antigènes du venin chez la plupart des patients qui étaient désensibilisés au venin. Le transfert passif de sérum contenant des IgG spécifiques du venin a bloqué la réponse allergique au venin d'abeille (Lessof et coll. [7]). Golden et coll. en 1982 [3] ont observé que le taux d'anticorps spécifiques contre le venin de guêpe de classe IgG, est corrélé avec la protection contre les piqures chez des patients qui ont reçu une désensibilisation au venin.

Nous avons rapporté le développement d'un nouveau test in vitro pour mesurer les anticorps de classe IgG contre les venins. Il est basé sur l'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) [5].

Ce test utilisait la méthode d'Engvall et Perlman [1] modifiée pour être utilisée dans des plaques de micro-titration. En bref, les puits des plaques sont recouverts avec des antigènes par incubation à + 37 °C pendant 4 heures. Ces plaques couplées aux antigènes peuvent alors être conservées à + 4 °C pendant plus de 3 mois, sans perte d'activité. Pendant le test, les plaques sont lavées avec du sérum salé isotonique contenant 0,5 % de Tween 20. Des dilutions de raison 4 de chaque sérum sont réalisées. Les plaques sont ensuite couvertes avec du

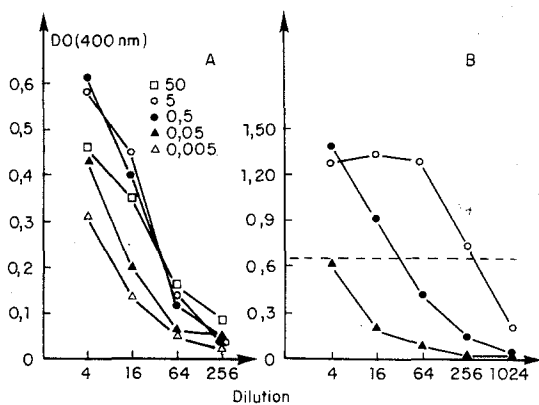


Fig. 1. — Dosage des IgG spécifiques de la phospholipase A de venin d'abeille par la méthode ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). La mesure de la liaison entre l'anti-IgG et la phosphatase alcaline est déterminée par dosage de l'activité enzymatique.

A : les concentrations de capping de la phospholipase A ont varié entre 0,005 et 50 mg/l.

B : résultats avec trois sérums de titre IgG spécifique faible, moyen et élevé. La concentration en anticorps de chaque échantillon a été obtenue par la dilution de sérum qui a induit une activité enzymatique égale à la moitié de l'activité maximale (indiquée par une ligne brisée) induite par le sérum de titre élevé. (D'après Grant et coll. [5]).

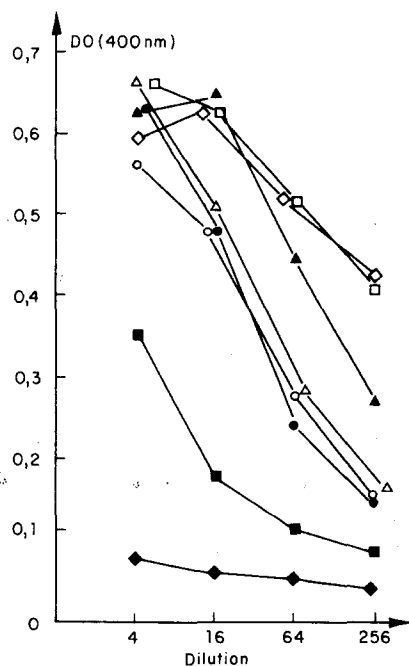


Fig. 2. — Dosage des anticorps IgG spécifiques du venin de polistes par la méthode ELISA. Les microplaques étaient recouvertes de 5 mg/l de venin. (D'après Grant et coll. [5]).

plastique et agitées à + 22 °C pendant 4 heures avant lavage.

L'activité liée est détectée par l'addition d'un conjugué phosphatase alcaline anti-IgG aux différents puits. Après incubation à + 22 °C pendant 16 heures, les plaques sont à nouveau lavées. Les anti-IgG liées sont titrées par addition d'un substrat de para-phényl-phosphate. La réaction est stoppée 10 minutes après, avec de la soude. Le produit de la réaction (le

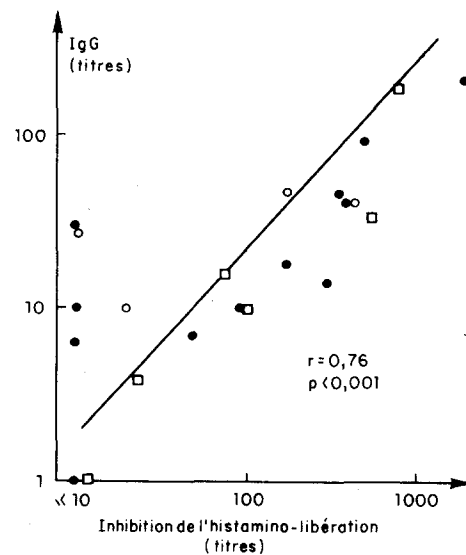


Fig. 3. — Comparaison entre les IgG spécifiques du venin de polistes dosées par ELISA et l'histamino-libération. Les cellules obtenues des divers patients allergiques au venin de polistes ont été utilisées pour l'inhibition de l'histamino-libération. Un symbole différent représente chaque donneur. La régression linéaire fut effectuée sur la moyenne des résultats. (D'après Grant et coll. [5]).

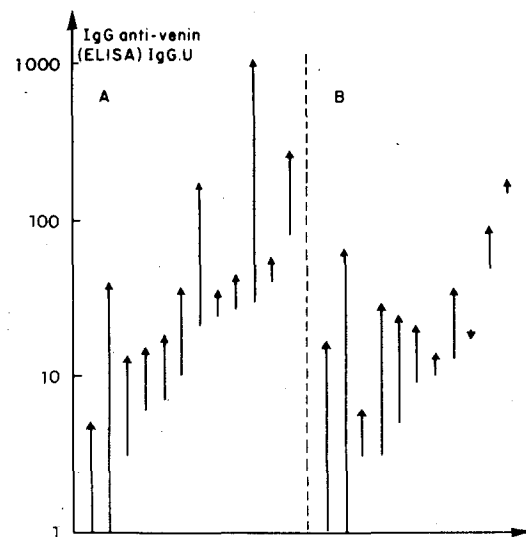


Fig. 4. — Modifications des IgG spécifiques du venin de polistes chez les patients allergiques en cours de désensibilisation spécifique. La flèche représente le taux d'anticorps le plus élevé atteint pendant les six premiers mois de traitement.

para-nitrophénol) est détecté par mesure de la densité optique à 400 nanomètres. Les puits de plaques de micro-titration sont couplés avec différentes concentrations de phospholipase A de venin d'abeille. La figure 1A montre que l'activité enzymatique maximale est obtenue avec 0,5 ou 5 mg/l de phospholipase A. La figure 1B montre les différents types de tests obtenus avec des sérums contenant des concentrations élevées intermédiaires ou basses de phospholipase. La figure 2 illustre des essais identiques pour les IgG spécifiques des venins de poliste

chez des patients qui recevaient une désensibilisation au venin de poliste. Les valeurs du test ELISA pour les anticorps dirigés contre la phospholipase A ont été très fortement corrélées avec les résultats d'un dosage radio-immunologique ($R = 0,80$; $p < 0,01$). Nous avons aussi comparé les résultats de l'ELISA avec l'inhibition de l'histamino-libération. Les taux d'anticorps de classe IgG dirigés contre le venin de poliste étaient corrélés avec l'efficacité de la désensibilisation (fig. 3).

Les modifications des titres des anticorps chez 23

personnes qui ont reçu une immunothérapie au venin de poliste sont indiquées sur la figure 4. Le pic de la réponse anticorps est habituellement observé au bout de 2 à 4 mois et une augmentation significative des anticorps est notée chez la plupart des sujets. Les patients qui ont eu un échec thérapeutique (tableau II), ont présenté une augmentation moins importante des anticorps de classe IgG, mais nos travaux ne peuvent pas établir un taux minimal efficace des IgG. Dans la plupart des cas, les taux d'IgG diminuent graduellement après le pic initial et souvent atteignent les niveaux pré-thérapeutiques.

CONCLUSION

La désensibilisation au venin de poliste a été compliquée par des réactions systémiques qui sont survenues chez 21 p. cent des patients. La plupart des réactions étaient minimales, mais chez quelques sujets ces réactions ont été sévères. Lors de l'utilisation de doses élevées de pollens en solution aqueuse, la désensibilisation induit souvent de telles difficultés. Aucun patient n'a présenté d'hypotension lors de l'injection d'antigènes.

L'incidence des réactions allergiques (8 sur 23), lors de piqûres de poliste, alors que les sujets étaient traités, fut plus élevée que ce qui était attendu et même une personne a noté des symptômes aussi sé-

vères qu'avant l'immunothérapie. Nous spéculons qu'une plus grande protection sera accomplie lorsque la dose d'entretien mensuelle sera de 200 µg.

Les venins d'hyménoptères qui sont actuellement commercialisés pour le diagnostic et le traitement de l'allergie au venin, sont des antigènes puissants. Leur standardisation et leur contrôle aux États-Unis sont bien plus rigoureux que pour les autres extraits allergéniques. La supériorité des venins sur les extraits de corps total est absolument sans équivoque. Les indications, les dosages et la fréquence des injections de désensibilisation au venin ne sont pas encore complètement établis.

RÉFÉRENCES

1. Engvall E., Perlmann P. — Enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Immunol.*, 1972, 109, 129.
2. Golden D. B. K., Valentine M. D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L. M. — Regimens of Hymenoptera immunotherapy. *Ann. intern. Med.*, 1980, 92, 620-624.
3. Golden D. B. K., Meyers P. A., Valentine M. D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L. M. — Clinical relevance of the venom specific IgG antibody level during immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 489-493.
4. Grant J. A. — Risks of immunotherapy with insect venom. *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 565.
5. Grant J. A., Goldblum R. M., Rahr R., Thuesen D. O., Farnam J., Gilaspay J. — Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for immunoglobulin G antibodies against insect venoms. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 68, 112-118.
6. Hunt K. J., Valentine M. D., Sobotka A. K., Benton A. W., Amodio F. J., Lichtenstein L. M. — A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 257-261.
7. Lessof M. H., Sobotka A. K., Lichtenstein L. M. — Effects of passive antibody in bee venom anaphylaxis. *Johns Hopkins med. J.*, 1978, 142, 1-7.
8. Rocklin R. E., Alfano N., Sobotka A., Rosenwasser L. J., Sindlay S. R. — Low incidence of systemic reactions during venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 1255.

