

L'allergie à l'insuline intéresse t'elle toujours l'allergologue ?

Hélène Simonis

Chr citadelle Liège

Questions 1

- Avez vous déjà diagnostiqué des allergies vraies à l'insuline ?
- Réponse oui ou non par vote

Un peu d'histoire

- **1922** : insuline injectée pour la première fois à l'homme
- **1930** : W.R. Campbelle et coll. Signalent un cas d'allergie aux différentes espèces animales
- **1942**: F.Lowell observe réactions à insuline cristallisée et humaine .Epreuves positives avec différentes dilution de sérum
- **1946**: Lowell désensibilisation spécifique efficace avec insuline cristallisée , récurrence urticaire , prurit et perte de connaissance après 2 mois d'interruption du traitement .L'auteur identifia des AC +
- **1964**: H.C.goodman déduit de ces observations que l'allergie à l'insuline en tant qu'hormone existe , quoique rare .La grande majorité des réactions sont dues aux différents contaminants (adjuvants ,conservateurs, vecteurs)

Epidémiologie

- 1920: en moyenne 5 à 10 % , concerne des insulines animales non purifiées . Réaction systémique de 0,1 à 2 %
- A partir de 1970 diminution de ce taux du en grande partie à la disparition des protéines animales
- l'allergie aux insulines plus récente existe toujours néanmoins
- Fréquence estimée entre 0,1 et 2%

Facteurs favorisants

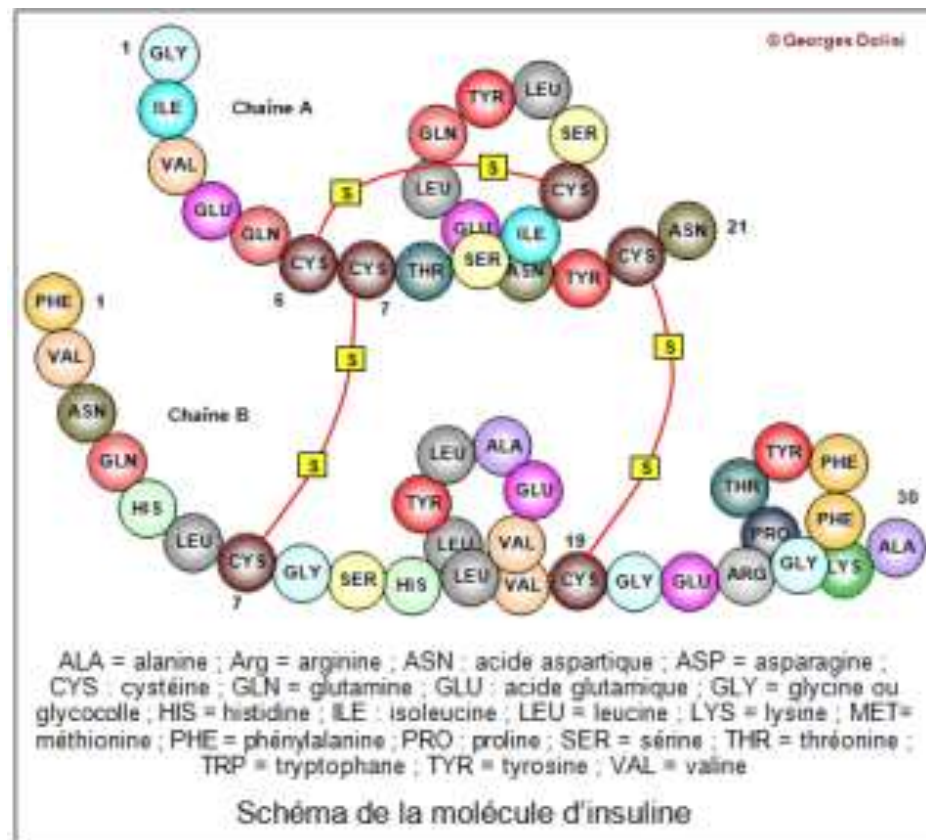
- **Le traitement intermittent** : lors de la réintroduction ces réactions peuvent être sévère et systémique
- **La pureté des produits utilisés** : les insulines purifiées ont nettement diminué la survenue de réactions liées aux impuretés (jusqu'à 1000 ppm d'impuretés à 10 ppm autorisées actuellement par la food and drug administration)
- **L'origine de l'insuline**: l'immunogénicité est d'autant plus forte que la structure de l'insuline exogène s'éloigne de celle sécrétée par l'hôte (bovine > porcine)
- **Les modalités d'extraction de l'insuline** : l'extraction à l'acide alcool peut induire une altération de sa structure tertiaire plus sensibilisante
- **Le terrain** : HLA B7 DR2 et DR3
- L'atopie n'est pas un facteur de risque

L'insuline humaine est un polypeptide de 6000 Daltons composé de 2 chaînes
Reliées entre elles par deux ponts disulfures

Chaîne A : 21 AA

Chaîne B : 30 AA

La sécrétion de l'insuline est assurée
par les cellules bêta des îlots de
Langerhans



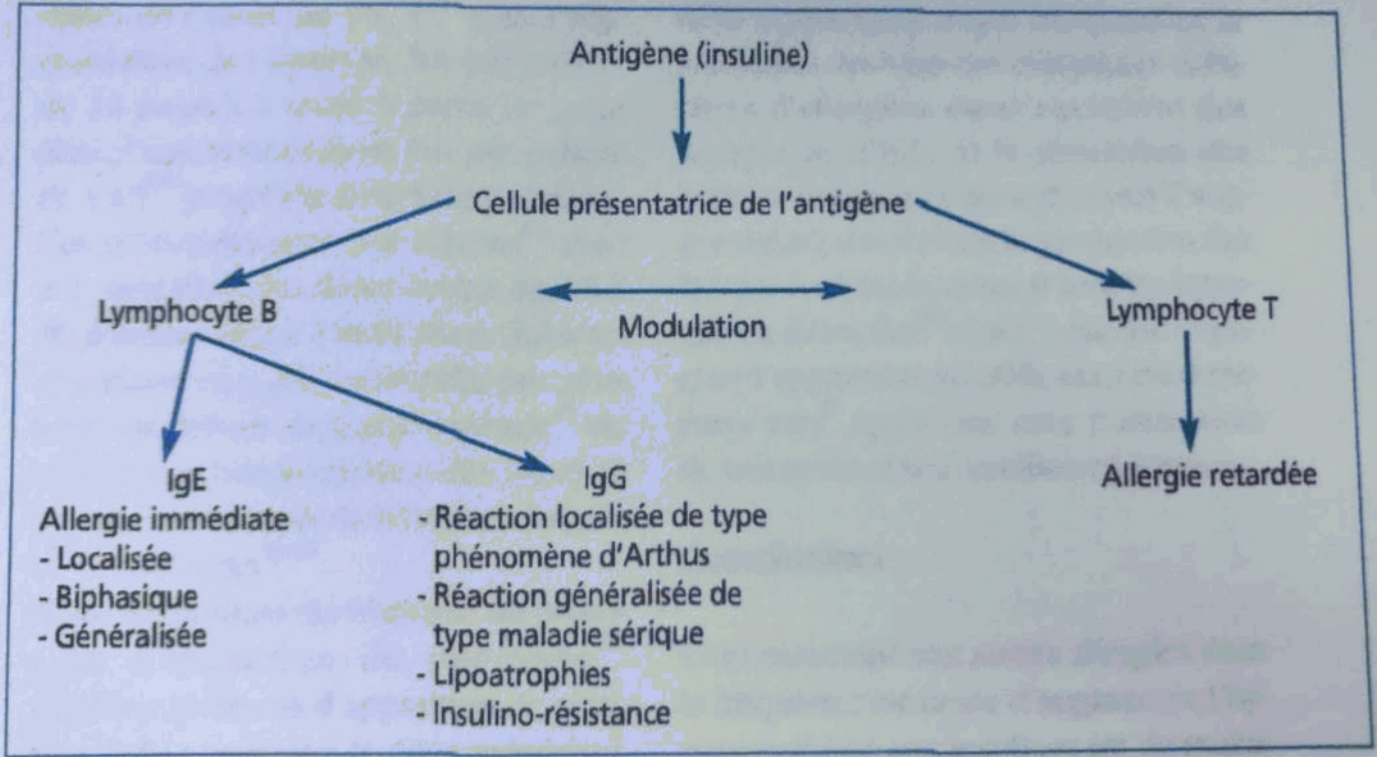
Les différentes insulines

- **Anciennement** : bovine et porcine (plus utilisées) et humaine purifiée
- **Actuellement** :
 - Analogue de l'insuline humaine
 - **rapide** : obtenue par la technique recombinante . Faible teneur en zinc
 - **durée intermédiaire** : obtenue par la technologie recombinante . Longue durée d'action par fixation à la protamine
 - **longue durée** : action prolongée par une forte liaison à l'albumine « Détémir »
action prolongée par formation de micro-précipités sous cutanés « Gliargine »

Mécanismes physiopathologiques des hypersensibilités aux insulines

- Selon Gell et Coombs
 - type I : taux élevés d'IgE spécifiques d'insulines et confirmée par chronologie et sémiologie concordante
 - type IV : a médiation cellulaire entre 24 et 48 h après l'utilisation . Due essentiellement à la présence de contaminant (acrylate ,latex, zinc, résine époxy...) .La molécule d'insuline elle même pourrait être aussi responsable .
 - type III : rare
- **Biphasique** : l'allergie à l'insuline pourrait aussi s'exprimer par une réaction biphasique , caractérisée par la succession de 2 réactions d'abord immédiate de résolution spontanée suivie d'une deuxième de type III ou IV apparaissant sur le même site d'injection 4 à 6 H plus tard .

Figure 1 Réponse immunitaire à l'insuline



Source : Ross JM. Allergy to insulin. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 675-87.

Question 2

Une bonne réponse (c'est la deuxième)

- L'allergie retardée est plus fréquente avec les insulines que leurs adjuvant
- L'allergie immédiate localisée est la forme la plus fréquente
- Une réaction locale évolue presque toujours vers une réaction systémique

Formes cliniques des hypersensibilités

- Réactions immédiates (Type I)

localisées : 15-30 min , érythème prurigineux , papule , pls cm de diamètre . Réactions les plus fréquentes avec toutes les insulines . Diminution de fréquence avec les insulines humaines . Due aussi à la protamine

Evolution spontanée souvent favorable sous anti H1 et fractionnement des doses d'insuline injectées

généralisées : rare . Urticaire généralisée , Oedeme de Quincke , CA . Elles apparaissent soit d'emblée , soit précédée de réactions locales . S'observent souvent après interruption puis reprise

- **Réactions retardées** : tjs au point d'injection . Après 24-48h Erythème prurigineux devenant papuleux puis infiltré . Evolution spontanément favorable ou adjonction de dermocorticoïde .
- **Réactions type III** : très rare
 - locales** : phénomènes d'Arthus , d'intensité croissante . Erythème prurigineux associé à un angioedème dans les 2 h et dure environ 2 h.
 - systemiques** : maladie sérique exceptionnelle . Un cas rapporté avec polyadénopathies , IgG anti insuline et complexes immuns circulants.

- **Lipoatrophie** : réaction locale due à la formation de complexes immuns locaux , à la fixation du complément et à la libération de médiateurs inflammatoires => infiltrats cellulaires ; possible action lipolytique des contaminants
- **réaction granulomateuse** : avec la protamine . Papule érythémateuse au point d'injection évoluant vers une pustule pdt plus d'un mois . Granulome épithéloïde sans cellule géante
- **Œdème induit par l'insuline** : rétention hydrosodée en l'absence d'autres causes . Evolution spontanément favorable le plus souvent
- **Nodules sous cutanés** décrits avec la Détémir 12-24h après l'injection , durent en moyenne 3 jours

Diagnostic

- **Anamnèse** : le type et la chronologie de la réaction. Le contenu de la préparation (adjuvants , conservateurs), l'origine et les vecteurs de l'insuline utilisée
 - **Tests cutanés à lecture immédiate et retardée**
 - **prick test** 1 UI/ml à 40 UI/ml LP selon les auteurs . Explorent les réactions immédiates
 - **ID** réactions immédiates et retardées . Concentrations de 1/100000 à 1/100 au départ des préparations à 100 UI/ml . Injection 0,02 ml. Utilisée également pour tester la protamine 0,1 mg/ml et le zinc 700 Microg/ml
- (Il existe des Kit novonordisk dont sensibilité et spécificité est inconnue)
- Faux positifs estimés à 15 % selon les travaux .

- Tests biologiques :

insuline bovine c 71

insuline humaine c 73

insuline porcine c 70

protamine u 1190

Leur présence ne signifie pas tjs l'allergie et leur taux n'est pas corrélé à la gravité .

Ces IgE sont aussi retrouvées chez des patients traités par insuline humaine ou purifiée

Technique Cap Elisa , mais les Ac anti insuline retrouvés seraient en fait de type IgG.

L'intérêt du dosage IgE et IgG serait le suivi immunitaire lors des inductions de tolérance , leur taux s'abaissant alors progressivement

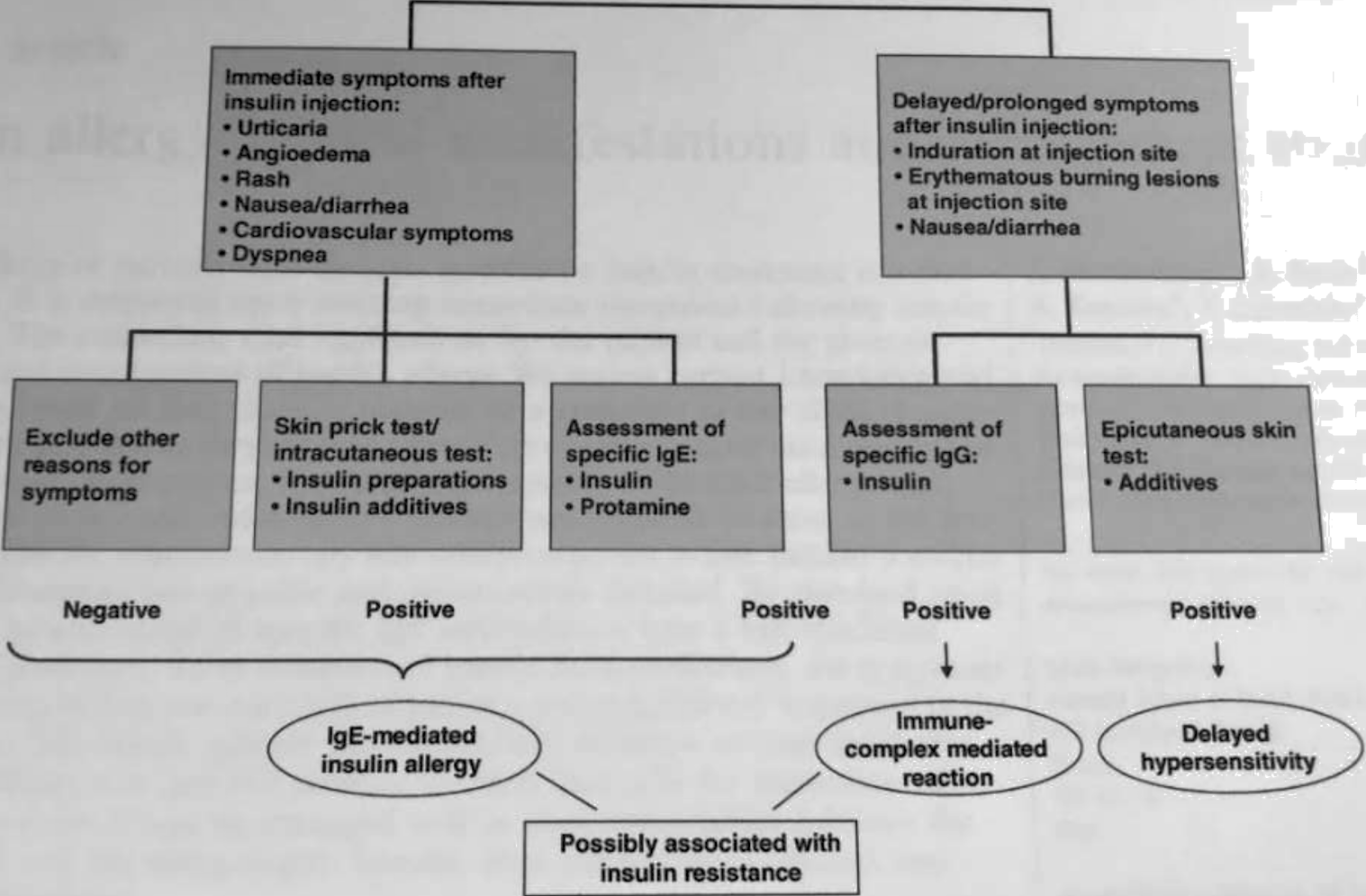


Figure 1. Diagnostic approach in suspected insulin allergy.

Table 3. Insulin preparations with respective additives

Hypersensibilité aux adjuvants

- **La protamine** : haut poids moléculaire extraite du sperme de saumon. Dans les insulines à effets retardés . Réactions systémiques décrites . Des réactions retardées sont possibles aussi . Diagnostic difficile étant donné des faux positifs . Le recours au test d'inhibition de rasts est parfois nécessaire .
- **Le zinc** : réactions d'hypersensibilités retardées ou urticaire aigue .

Si tests : – à l'insuline , + au zinc / protamine . L'évolution favorable après l'éviction confirme le diagnostic +

Hypersensibilité aux conservateurs

- Glycérol, métacrésol, parahydroxy- benzoate de sodium , phénol et phosphate de sodium :

Exceptionnellement responsables de réactions

Un cas rapporté par Brooks d'urticaire généralisée au métacrésol

Hypersensibilité aux vecteurs

- **Latex** : du aux particules présentes en très petite quantité dans les vecteurs utilisés
réactions localisées urticariennes chez l'allergique au latex .
diagnostic facile prick et IgE ;
changement de manœuvre pour éviter le contact de l'aiguille avec l'obturateur
- **Colles** : type eczéma de contact du aux colles utilisées pour fixer l'aiguille .
les acrylates , les résines époxy et le nickel .

UZA discovery IBOA isobornyl acrylate dans le capteur de glucose comme coupable potentiel

Problème retrouvé avec les pompes à insuline

Prise en charge de ces allergies

- **Formes localisées :**

immédiates , pas de traitement . AntiH1 si elles persistent

le fractionnement de la dose et injection sur plusieurs sites différents avec anti H1 ou non entraine souvent la disparition des réactions.

Corticothérapie locale ou générale utile dans les cas difficile

L'injection de dexaméthasone au site d'injection a déjà été proposée

Changement d'insuline si pas d'amélioration pour une analogue rapide avec tests cutanés négatifs

Induction de tolérance en dernier recours éventuel

Si réaction de type III adjonction d'un antiH1 dans la préparation ou prednisone par voie générale

La plupart des réactions de type IV sont dues aux adjuvants .

HS IV exceptionnelle à insuline contrôlée par association de dexaméthasone à l'insuline

- **Formes généralisées :**

rare depuis les insulines humaines recombinantes et analogues

Elles imposent une induction de tolérance en dernier recours en milieu hospitalier USI si possible .

Plusieurs protocoles sont décrits , par voie intradermique et/ou sous cutanée . Voire en IV en cas d'urgence .

Si risque sévère , débiter à 10⁻⁶ U et augmentation par palier de 10 jusqu'à 1U . Puis palier de 1 à 5 jusqu'à la dose thérapeutique .

Revenir à la dose précédente si réaction et reprendre le schéma éventuellement sous couvertures antiH1 et/ou corticoïdes , voire d'aspirine ?

Utiliser l'insuline la moins réactogène aux tests cutanés

Plusieurs séances d'induction peuvent être nécessaire

Mécanismes ? : IgG bloquants, saturation des récepteurs cellulaires d'allergènes (sans excitation des IgE) et apparition de lymphocytes suppresseurs sont les hypothèses avancées .

Ceci pourrait expliquer l'apparition possible mais très rare d'une insulino résistance après l'induction .

Exemple d'induction de tolérance

jour	temps	Dose	Voie
J1	7:30	0,00001	intradermique
	12:00	0,0001	Intradermique
	16:30	0,001	intradermique
J2	7:30	0,01	Intradermique
	12:00	0,1	Intradermique
	16:30	1	Sous cutané
J3	7:30	2	Sous cutané
	12:00	4	Sous cutané
	16:30	8	Sous cutané
J4	7:30	12	Sous cutané
	12:00	16	Sous cutané
J5	7:30	20	Sous cutané
J6	7:30	25	Sous cutané

Conclusion

- L'hypersensibilité aux insulines est de moins en moins fréquente graces aux progrès de production et de fabrication d'insulines moins immunogènes .
- Les tests cutanés permettent de déterminer l'allergène responsable pas tjs l'insuline
- Dans le cas de réactions généralisées ou le pronostic vital est en jeu , l'induction de tolérance restera le seul moyen
- Réactions locales souvent de résolution spontanée

Formes localisées