

Cétirizine (20 mg/j) versus placebo dans la prévention des réactions secondaires de la désensibilisation accélérée aux venins d'hyménoptères

A. DIVANOVIC¹, M. MELAC², D. HERMAN¹

RÉSUMÉ

L'efficacité de l'immunothérapie au venin d'hyménoptères est largement documentée. Mais, chez la majorité des patients, elle provoque des réactions secondaires, et en particulier l'IT au venin d'abeille. Peu d'études cliniques ont évalué l'efficacité d'un traitement préventif avec les anti-histaminiques, sur les effets secondaires de l'immunothérapie au venin d'abeille (ITVA). Nous avons mené une étude multicentrique, en double insu, sur 140 patients afin d'évaluer l'efficacité du traitement préventif par la cétirizine, sur les effets secondaires locaux et systémiques de l'ITVA à la phase de progression rapide. Les patients recevaient soit de la cétirizine 20 mg/j soit du placebo, trois jours avant l'ITVA et pendant toute la durée d'hospitalisation. Les effets secondaires étaient évalués selon leur caractère clinique, le délai de leur apparition et la dose cumulée du venin administré pour laquelle la première réaction apparaît. Les effets secondaires souvent observés pendant l'immunothérapie étaient l'érythème (88 %), le prurit (66,9 %) et l'œdème (44,1 %). Leur analyse a démontré des différences significatives en faveur de cétirizine : délai d'apparition 12,2 heures (h) sous cétirizine et 5,4 h sous placebo ($p < 0,005$), la dernière dose à laquelle la réaction apparaît est 15,5 µg sous cétirizine, et 8,1 sous placebo ($p < 0,005$) et la dose cumulée du venin administré était 44,7 µg sous cétirizine, et 20,5 µg sous placebo ($p < 0,004$). Les effets secondaires systémiques étaient observés chez 45,9 % des patients avec une fréquence similaire dans les deux groupes. Les résultats montrent l'efficacité du traitement préventif par la cétirizine sur les effets secondaires locaux de l'ITVA et suggèrent l'utilité du traitement antihistaminique pendant l'immunothérapie.

MOTS-CLÉS : Antihistamines – Immunothérapie – Hyménoptères.

1. Service de Médecine Interne-Allergologie, CHU Bichat-Cl.-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 PARIS.

2. UCB Pharma, Nanterre (France).

Nous tenons à remercier les coinvestigateurs : Adessi (Besançon), Arnaud (Marseille), Cabanieu (Bordeaux), Couturier (Valence), Didier (Toulouse), Delaval (Rennes), Fardeau (Aix-en-Provence), Girodet (Lyon), Herman (Paris), Leynadier (Paris), Lavaud (Reims), Pauli (Strasbourg), Poudenx (Nice), Pujazon (Toulouse), Vervloet (Marseille), Stain (Rouen), Wessel (Nantes).

SUMMARY

Cetirizine (20 mg/day) versus placebo in the prevention of reactions secondary to accelerated desensitization to hymenoptera venoms. – Although the efficacy of immunotherapy (IT) with hymenoptera venom is well documented, IT with bee venom in particular, induces side effects in a large proportion of patients. Few controlled studies have assessed the effect of pretreatment with antihistamines on side effects of bee venom immunotherapy (BVIT) and so far their efficacy is still controversial. We performed a multicenter double-blind placebo controlled trial on 140 patients in order to determine the effect of pretreatment with cetirizine on local and systemic side effects from rush BVIT. Patients received cetirizine 20 mg daily or placebo three days before and also during rush BVIT when patients were hospitalized. Side effects were assessed by their nature, time elapsed before their onset, last dose and cumulative doses of venom administered. Local side effects were frequently observed during rush IT, namely: erythema (88 %), pruritus (66,9 %) and oedema (44,1 %). Analysis showed time elapsed before onset was 12,2 hours (h) for cetirizine and 5,4 h for placebo ($p < 0,005$), last dose of venom was 15,5 µg for cetirizine and 8,1 µg for placebo ($p < 0,005$) and cumulative doses of venom administered was 44,7 µg for cetirizine and 20,5 µg for placebo ($p < 0,004$). However systemic side effects were observed in 45,9 % of patients with similar frequency in both groups. These data demonstrate the efficacy of pretreatment with cetirizine on local side effects occurring during rush BVIT and strongly suggest that antihistamines may be helpful during immunotherapy.

KEY-WORDS : Antihistamines – Immunotherapy – Hymenoptera.

Tirés à part : Pr D. Herman, 226 bis, boulevard Voltaire, 75011 PARIS.

Reçu le 27 novembre 1996. Accepté le 23 juin 1997.

DIVANOVIC A., MELAC M., HERMAN D. – Cétirizine (20 mg/j) versus placebo dans la prévention des réactions secondaires de la désensibilisation accélérée aux venins d'hyménoptères. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (6), 741-745.

INTRODUCTION

Une seule étude clinique portant sur 52 patients a démontré l'efficacité de la terfenadine pour diminuer les réactions locales lors de désensibilisation au venin d'abeille [5]. Notre étude complète les résultats obtenus par cette étude. Nous avons affiné l'analyse en observant séparément les différentes caractéristiques cliniques de la réaction locale et en augmentant considérablement le nombre de patients d'une étude multicentrique. La poursuite d'une telle évaluation, nous paraissait nécessaire, en s'appuyant sur les caractéristiques de la cétirizine, notamment la forte affinité pour les récepteurs H1 [6] et l'inhibition des effets pulmonaires [7], ORL et cutanés [8] de l'histamine. Les réactions locales lors de désensibilisation au venin d'hyménoptère nous semblaient un modèle type pour l'évaluation des effets anti-histaminiques. La physiopathologie de la réaction locale dans de telles circonstances est bien connue et le rôle principal de l'histamine n'est pas contesté.

L'immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère (ITVH), plus connue sous le nom de désensibilisation spécifique, consiste en l'administration sous-cutanée de doses progressivement croissantes de l'extrait du venin. L'efficacité de ce traitement est proche de 90 % et ses indications se développent en France : 10 à 25 personnes meurent chaque année, à la suite d'une piqûre d'hyménoptère (chiffre vraisemblablement sous-estimé). Une nouvelle population à risque s'est créée parmi les patients insuffisants coronariens et cardiaques, avec la prise de plus en plus répandue des traitements indispensables, comme les bêta bloquants, qui augmentent sensiblement la gravité des accidents par piqûre d'hyménoptère, chez les sujets sensibilisés au préalable.

Les réactions locales aux sites d'injection, se manifestent cliniquement par l'œdème, l'érythème et le prurit. Celles-ci nécessitent souvent un traitement symptomatique par les anti-H1 [1].

Les réactions générales, au cours de la désensibilisation accélérée, ont une plus grande complexité physiopathologique. Ainsi l'étude cétirizine contre placebo évalue avant tout l'efficacité du traitement préventif, par cet anti-H1 de deuxième génération [2, 3], sur les réactions secondaires locales de l'ITVH selon les protocoles utilisés habituellement dans les services d'allergologie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude multicentrique est comparative ; elle a été menée en double insu. Les patients étaient répartis en deux groupes, recevant soit du placebo soit de la cétirizine 20 mg/j, trois jours avant la désensibilisation et pendant toute la durée de sa

progression accélérée. Celle-ci, était pratiquée en hospitalisation et l'investigateur notait la survenue des réactions locales et/ou générales.

Patients

Les critères d'inclusion : patients des deux sexes, âgés de plus de 18 ans, ayant donné leur consentement libre et éclairé et pour lesquels existe une indication thérapeutique formelle de l'ITVH (réaction générale à la suite de piqûres d'abeille et positivité des tests diagnostiques cutanés (IDR ou Prick)).

Les critères de non-inclusion : asthme, épilepsie, insuffisance hépatique ou rénale, affection psychiatrique, grossesse, allaitement, traitement par toute forme d'anti-H1, corticoïdes, neuroleptiques, psychotropes, prise de stupéfiants, réaction allergique connue à la cétirizine.

Traitement

Les deux groupes de patients sont constitués par tirage au sort, un groupe recevant de la cétirizine 2 x 10 mg/j, trois jours avant l'immunothérapie accélérée et pendant toute sa durée, et l'autre groupe recevant du placebo d'aspect identique et selon le même schéma.

Évaluation de l'efficacité

Les *critères principaux* de l'évaluation sont : la survenue de réactions locales et générales, leur caractère clinique, le délai d'apparition par rapport à l'injection initiale, la dernière dose administrée et la dose cumulée de venin injecté.

- *Les réactions locales* sont définies comme œdème, érythème et prurit aux sites d'injection. Un diamètre égal ou supérieur à 10 cm est considéré comme une réaction locale importante.

- *Les réactions générales* comportent tout signe ou symptôme à distance du site d'injection selon la classification de Muller [10].

Les *critères secondaires* sont les traitements associés utilisés pour traiter les réactions locales et/ou générales de l'immunothérapie et la nécessité de modifier la progression des doses de venin injectées.

Tolérance

Les effets indésirables de la cétirizine sont évalués par l'investigateur au bout des trois jours du traitement préventif et pendant toute la durée de l'immunothérapie.

Analyse statistique

La survenue des réactions secondaires de l'immunothérapie est analysée par la méthode de Kaplan-Meier. Les groupes de traitement sont comparés par le test de Log rank avec ajustement pour la dose de venin administrée (en fonction du protocole appliqué) et pour le délai de survenue des réactions. Le taux significatif est fixé à 0,05 et les tests sont effectués en situation bilatérale.

RÉSULTATS

Population de l'étude

Cent quarante patients sont inclus dans 17 centres entre août 92 et janvier 94 ; 66 dans le groupe cétirizine et 74 dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients est de 40,4 ans (extrêmes : 18 et 78 ans) comparable dans les deux groupes ainsi que l'âge, le sexe, le poids, la taille et l'index de masse corporelle (kg/m^2).

Antécédents allergiques

Le terrain atopique était plus fréquent dans le groupe placebo (14 patients) que dans le groupe cétirizine (6 patients).

Indication

Les réactions allergiques générales lors de la dernière piqûre d'hyménoptère ont été classées en 4 degrés de gravité (Muller, tableau I).

Répartition des patients selon le protocole d'immunothérapie accélérée

Trois protocoles de désensibilisation ont été utilisés (tableau II) :

- ultra rapide : effectué en une journée,
- rapide : effectué en deux jours,
- semi-rapide : effectué en 3 jours ou 5 jours.

Efficacité

Les réactions locales dans leur ensemble ont présenté un taux de survenue de 93,2 %.

La répartition selon le groupe est de 90,3 % dans le groupe cétirizine contre 95,8 % dans le groupe placebo, soit une différence statistique de ($p = 0,004$) selon le test de Log rank ; pour le taux de

Tableau I. – Réaction allergique à la suite de la dernière piqûre d'hyménoptère (classification selon Muller)

Classe selon Muller	Cétirizine	Placebo	Total
	%	%	%
Classe I	24,6	24,7	24,6
Classe II	20,0	26,0	23,2
Classe III	21,5	30,1	26,1
Classe IV	33,8	19,2	26,1

Répartition des patients sous cétirizine et placebo selon la gravité de la réaction systémique indiquant le traitement.

Tableau II. – La répartition des patients selon le protocole de désensibilisation utilisé

Protocole	Cétirizine	Placebo	Total
Ultra-Rapide	12	11	23
Rapide	20	22	42
Semi-rapide	34	41	75
Total	66	74	140

survenue en fonction du temps : celle-ci est plus nette pour le *délai de survenue*, la réaction locale est de $12,2 \pm 17,3$ heures pour la cétirizine contre $5,4 \pm 10,4$ pour placebo ($p = 0,005$), avec une différence particulièrement importante dans le protocole semi-rapide ($p = 0,0013$), et la *dose de survenue en μg* de $15,5 \pm 19,0$ pour la cétirizine contre $8,1 \pm 16,7$ pour le placebo ($p = 0,005$).

Dans le détail : le taux de survenue du **prurit** dans le groupe cétirizine est de 59,7 % contre 73,2 % dans le groupe placebo ($p = 0,019$). Le délai moyen est de $18,2 \pm 20,7$ heures dans le groupe cétirizine contre $8,7 \pm 12,2$ heures dans le groupe placebo ($p = 0,019$). La dose moyenne de venin administrée montre une différence significative ($p = 0,007$), et pour le groupe cétirizine, elle est de $20,3 \pm 22,0 \mu\text{g}$, tandis que celle du groupe placebo est de $10,4 \pm 14,9 \mu\text{g}$.

Le taux de survenue de l'**érythème**, le délai de survenue et la dose moyenne d'allergène administrée sont les trois paramètres significativement améliorés dans le groupe cétirizine (Les « p » respectifs étant de 0,01 ; 0,009 ; 0,009).

Les valeurs du taux de survenue sont de 83,9 % – groupe cétirizine, et de 91,5 % – groupe placebo. Le délai moyen de survenue est de $13,3 \pm 16,8$ heures – groupe cétirizine, et de $7,2 \pm 11,5$ heures – groupe placebo. La dose moyenne du venin administrée à laquelle apparaît l'érythème est de $13,5 \pm 16,7 \mu\text{g}$ – groupe cétirizine, et de $6,6 \pm 18,6 \mu\text{g}$ – groupe placebo. Le taux de survenue de l'**oedème** est sans différences entre les deux groupes (45,2 % sous cétirizine et 43,7 sous pla-

cebo). La différence statistiquement significative est constatée pour le délai de survenue ($25,2 \pm 21,3$ heures dans le groupe cétirizine, et de $13,9 \pm 18,0$ heures dans le groupe placebo ($p = 0,036$)) et la dose moyenne de venin administrée à laquelle apparaît l'œdème ($29,4 \pm 30,6 \mu\text{g}$ dans le groupe cétirizine, contre $14,5 \pm 19,4 \mu\text{g}$ dans le groupe placebo ($p = 0,014$)).

Réactions générales

45,9 p. cent des patients ont présenté une réaction générale, sans différence significative entre les deux groupes ($p = 0,22$) pour le taux de survenue, en fonction du temps, en fonction de la dose de venin administrée et en fonction de la dose cumulée. La répartition des différents types de réactions systémiques montre l'absence de différence significative entre les deux groupes (tableau III). Seule l'hypotension était plus fréquente dans le groupe cétirizine (9,7 % de sujets ayant présenté une réaction générale) par rapport au groupe placebo (0 %). La plus grande fréquence des réactions allergiques sévères – Muller IV (33,8 % dans le groupe cétirizine, contre 19,2 % dans le groupe placebo), comme indication de désensibilisation, dans le groupe cétirizine, pourrait être à l'origine de cette disparité.

Tolérance

Nous avons identifié 17 événements indésirables, 14 dans le groupe cétirizine et 3 dans le groupe placebo (tableau III). La somnolence est l'effet indésirable le plus fréquent et elle semble être due à la dose de 20 mg/j de cétirizine administrée [9]. Dans son ensemble, le traitement par la cétirizine est bien toléré et nous n'avons pas remarqué d'effet indésirable sévère imposant l'arrêt du traitement.

Tableau III. – La répartition des différentes réactions systémiques observées au cours de l'étude

Nature de la réaction systémique	Cétirizine	Placebo	p
Asthénie	21,0 %	18,3 %	0,83
Céphalées	9,7 %	7,0 %	0,75
Hypertension	8,1 %	1,4 %	0,10
Tachycardie	12,9 %	7,0 %	0,38
Bradycardie	1,6 %	1,4 %	1,00
Prurit	14,5 %	15,5 %	1,00
Urticaire aiguë	9,7 %	11,3 %	1,00
Gêne respiratoire	3,2 %	5,6 %	0,68
Gêne laryngée	8,1 %	5,6 %	0,73
Hypotension	9,7 %	0	0,009
Malaise lipothymique	4,8 %	2,8 %	0,66

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les réactions locales au cours de l'immunothérapie spécifique accélérée aux venins d'hyménoptères sont pratiquement constantes et leur taux de survenue est voisin de 88 % pour le venin d'abeille [10]. Le médiateur principal des réactions locales est l'histamine [11], libérée aussi bien par les mécanismes d'hypersensibilité immédiate que par ceux de libération directe. Cette deuxième voie est particulièrement présente dans les réactions aux venins d'hyménoptères administrés soit par piqûres accidentelles soit lors de la désensibilisation. La mise en œuvre d'un traitement préventif par les médicaments anti-H1, avant et pendant la désensibilisation, semble s'imposer d'autant plus que les traitements symptomatiques par les anti-H1 [12] sont fréquents au cours de la désensibilisation accélérée et plus particulièrement lors de sa phase initiale de progression rapide des doses (« rush »). Ainsi notre étude représente une suite et une analyse plus affinée sur un grand nombre de patients des résultats encourageants obtenus précédemment [5].

L'étude comparative cétirizine contre placebo semble justifier l'utilité du traitement préventif par les anti-H1 car la cétirizine est très bien tolérée et les paramètres améliorés grâce au traitement :

- le taux de survenue globale des réactions locales,
- le délai de survenue des réactions locales par rapport à l'injection initiale,
- la dose moyenne de venin administrée à laquelle la première réaction apparaît,
- la dose cumulée de venin administrée avant l'apparition des réactions.

Cette conclusion s'applique aux trois caractéristiques cliniques de la réaction locale que nous avons analysées : prurit, érythème et œdème. Nous n'avons pas constaté de modification substantielle que pour le seul taux de survenue de l'œdème.

Les réactions générales sévères au cours de la désensibilisation accélérée au venin d'hyménoptère sont de mécanisme pathogénique complexe impliquant de multiples médiateurs associés à l'histamine, ce qui explique l'absence de différence entre les groupes cétirizine et placebo aussi bien pour le taux de survenue que pour le caractère des réactions générales au cours de la désensibilisation accélérée au venin d'abeille.

L'étude a démontré que la cétirizine possède un effet bénéfique sur le délai d'apparition de la réaction locale et permet l'administration de doses plus élevées d'allergène. Le confort apporté au patient est ainsi amélioré ainsi que l'efficacité de la désensibilisation qui dépend de la dose cumulée de venin injectée.

RÉFÉRENCES

1. Herman D. – L'allergie au venin d'hyménoptères. Troisième table ronde sur les venins d'hyménoptères, Bichat - Claude Bernard, octobre 1995. Éd. DHS.
2. Simons F.E.R., Simons K.J. – The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1663-1669.
3. Spencer C.M., Fauldus D., Peters D.H. – Cetirizine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs*, 1993, 46, 1055-1080.
4. Bousquet J. et coll. – Désensibilisation spécifique. Paris, éd. Masson, 1988.
5. Berchtold E., Maibach R., Muller U. – Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 59-65.
6. Juhlin L. – A comparison of the pharmacodynamics of H1-receptor antagonists as assessed by the induced wheal-and-flare model. *Allergy*, 1995, 50, 24-30.
7. Gong H. Jr., Tashkin D.P., Dauphinee B., Djaheb B., Wu T.C. – Effects of oral cetirizine, a selective H1 antagonist, on allergen-and exercise-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 85, 632-641.
8. Broide D. – Clinical studies with cetirizine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy*, 1995, 50, 31-35.
9. Rombaut N.E.I., Hindmarch I. – Psychometric aspects of antihistamines. *Hum. Psychopharmacol.*, 1994, 9, 157-169.
10. Muller U., Berthold E., Helbling A. – Honey bee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 702-709.
11. White M.V. – The role of histamine in allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 599-605.
12. Simons F.E.R. – A new classification of H1-receptor antagonists-introduction. *Allergy*, 1995, 50, 7-11.



LA SEMAINE DES HÔPITAUX

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS

	France	Étranger
– Individuel	500 F	800 FF
– Collectivités et Institutions	1 940 F	2 490 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au Crédit du Nord, Pl. Catalogne, PARIS (France). Code banque 30076. Code guichet 02147. N° de compte 10028300200. Clé RIB 05.

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to Crédit du Nord, Pl. Catalogne, PARIS (France). Code banque 30076. Code guichet 02147. N° de compte 10028300200. Clé RIB 05.