

Peut-on arrêter une désensibilisation aux venins d'hyménoptères ?

Can immunotherapy with hymenoptera venom be discontinued?

F. Lavaud ^{a,*}, J.F. Fontaine ^a, G. Deslée ^a, D. Sabouraud ^b, F. Lebagry ^a

^a Service des maladies respiratoires, CHR, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

^b Département de pédiatrie, CHR, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

Reçu et accepté le 13 janvier 2004

Résumé

Les indications de mise en route de l'immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères sont bien codifiées après un bilan diagnostique lui aussi correctement défini. Le traitement entrepris, la question de sa durée va rapidement se poser au médecin et au patient. Les différentes études publiées sur le suivi et le devenir des patients après l'arrêt du traitement montrent que le risque de voir réapparaître une réaction systémique n'est pas nul et se chiffre en moyenne autour de 5 à 10 %. Ces réactions sont habituellement modérées et surviennent chez les sujets à risque. Plus que des paramètres diagnostiques tels que l'évolution des tests cutanés, des dosages d'IgE et d'IgG sériques spécifiques, ou les tests de provocation, c'est la durée du traitement qui peut être actuellement considérée comme critère d'arrêt. Ainsi une durée minimale de cinq ans est habituellement conseillée. Sur des terrains à risque (mastocytose, réactions anaphylactiques inaugurales sévères, réactions systémiques lors des injections de rappel), le traitement doit être prolongé éventuellement à vie. En tout état de cause, si l'arrêt du traitement est décidé, ce doit être avec le plein accord d'un patient éclairé sur les risques éventuels et disposant d'une trousse d'urgence comprenant de l'adrénaline auto-injectable.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The indications for starting specific immunotherapy with hymenoptera venoms have been well documented for patients who have had a thorough, well-defined diagnostic workup. Once has been decided to start this treatment, the question of how long it should be continued must be considered by the physician and the patient. Different studies on the follow-up of patients after immunotherapy has been discontinued, with data on the patients' subsequent status, have shown that the risk of a subsequent systemic reaction is not zero but falls between 5 and 10%. When they occur, such reactions are usually moderate and usually occur in patients at risk. More than diagnostic data, such as the evolution of skin tests, the results of assays for specific IgE and IgG, or challenge tests, the duration of the treatment can be considered to be the best criterion for stopping the treatment. In any case, at least five years of immunotherapy is usually recommended. When the patient is at risk for a severe reaction (e.g., patients with a severe initial reaction, those who have had a systemic reaction induced by a therapeutic injection, and patients with mastocytosis), immunotherapy for the rest of the patient's life should be considered. Of course, the patient must be informed of the eventual risk of another reaction and therapy should only be continued with the patient's consent. In any case, the patient should be supplied with an emergency kit that includes an adrenaline-containing syringe for self-injection.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hyménoptères ; Désensibilisation ; Arrêt de traitement

Keywords: Hymenoptera allergy; Immunotherapy; Discontinuation of immunotherapy

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lavaud.francois@wanadoo.fr (F. Lavaud).

1. Introduction

Si les indications de mise en route d'une désensibilisation spécifique aux venins d'hyménoptères ne posent que peu de problèmes et ont fait l'objet de plusieurs publications consensuelles [1–3], il n'en n'est pas de même pour la surveillance allergologique au cours du traitement et surtout pour les critères de son arrêt. Initialement proposée « à vie » lors de la commercialisation des extraits de venins, on s'oriente vers une désensibilisation plus courte, mais toujours prolongée pendant plusieurs années. L'arrêt doit être adapté à chaque cas particulier et on tente de définir des paramètres cliniques ou biologiques permettant d'asseoir sur des bases scientifiques une décision d'arrêt qui doit demeurer partagée entre le patient et son allergologue.

En l'état actuel, cette décision demeure difficile et doit tenir compte en priorité des souhaits et de la qualité de vie du patient.

Autrement dit, sur un traitement bien toléré, qui assure en entretien une protection supérieure à 95 % pour le risque de manifestations anaphylactiques sévères lors de repiquères [1], le problème se pose sous différentes formes : « est-on en droit d'arrêter ? » ou « pourquoi arrêter ? », ou « y a-t-il un risque à poursuivre ce traitement ? », ou encore « que faut-il faire si on interrompt le traitement ? », ou même « en cas d'accident grave après l'arrêt, serai-je inquiet ? ».

2. Évolution générale

2.1. En absence d'immunothérapie

Globalement on estime qu'en l'absence d'immunothérapie spécifique, 60 % des patients ayant présenté une réaction anaphylactique après piqûre d'hyménoptères réagiront de la même façon lors d'une nouvelle piqûre [4,5]. Le risque augmente avec l'âge et la sévérité des symptômes inauguraux et il est, par conséquent, beaucoup plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant.

2.2. Après interruption de traitement

Si le patient interrompt de lui-même son traitement, le risque de voir apparaître des réactions systémiques en cas de repiquères est certes moindre mais demeure important, ce d'autant que la durée du traitement a été courte. Ainsi, Reisman rapporte en 1985 [6] une série de 88 patients ayant interrompu leur traitement après un à 78 mois sans avis médical. Parmi eux, 41 patients furent repiqués 61 fois dans des délais de un à 72 mois et 11 réactions systémiques (18 %) furent observées.

3. Critères d'arrêt

3.1. Durée du traitement

Dans une série d'études prospectives portant sur des patients désensibilisés de trois à cinq ans, des tests de provoca-

tion furent réalisés dans des délais variables d'un à dix ans après l'arrêt du traitement. Haugaard [7] pratiqua 28 tests de provocation après une durée moyenne de traitement de 42,8 mois chez 25 adultes. Aucune réaction systémique ne fut observée.

En revanche, Müller [8] chez des enfants et des adultes désensibilisés à l'abeille sur une durée moyenne de 56,4 mois et chez lesquels l'arrêt du traitement était décidé sur un test de provocation négatif objectiva 17 % de réactions systémiques légères lors d'un nouveau test de provocation réalisé un an plus tard.

Selon le même critère d'arrêt et pour une durée de traitement de deux à dix ans, Keating [9] montra que le risque de réactions systémiques (4 %) était plus élevé après tests de provocation chez les patients qui avaient reçu un traitement inférieur à cinq ans et chez ceux qui avaient présenté des réactions systémiques inaugurales sévères.

Van Halteren [10] chez 75 patients désensibilisés pour la guêpe pendant une durée moyenne de 40 mois observa six réactions systémiques sans relation avec la durée du traitement mais davantage chez des femmes (4/6) avec réactions inaugurales de grade III ou IV de Mueller (4/6) et à taux d'IgE spécifiques demeurant élevé en fin de traitement (3 fois sur 6 de classe ≥ 3).

Pour Reisman [11], après une réexposition spontanée le taux de rechutes se chiffra à 10,7 % dans un suivi de sept ans après arrêt du traitement.

Les travaux de Golden [12] sur la guêpe aboutissent aux mêmes constatations : chez des patients désensibilisés plus de cinq ans, huit réactions systémiques furent observées pour 270 tests de provocation soit 3 % mais deux seulement nécessitèrent une prise en charge médicale. Ces réactions furent plus fréquentes chez les patients ayant présentant une réaction initiale sévère. Dans un travail complémentaire [13] portant sur les mêmes patients suivis trois ans plus tard, série complétée par un groupe de 51 patients, des repiquères naturelles furent observées 26 fois entraînant cinq réactions systémiques (19 %).

La protection à long terme fut globalement bonne également pour Lerch [14] chez des patients suivis jusqu'à sept ans après l'arrêt d'un traitement de trois à dix ans. Sur les 200 patients repiqués 25 (12,5 %) présentèrent des réactions systémiques.

Enfin, une étude française récente [15] établie par questionnaire ne montra aucune réaction systémique lors de repiquères survenues après l'arrêt du traitement chez 32 patients traités plus de cinq ans. En revanche, trois réactions systémiques légères furent observées avec un autre hyménoptère.

Ainsi, les conclusions de ces différents travaux montrent que la désensibilisation aux venins d'hyménoptères peut être interrompue après cinq ans avec un risque résiduel de réaction systémique de valeurs extrêmes 0 à 19 % [3,12] et plus généralement de 5 à 15 % dans les cinq à dix ans suivant l'arrêt [16]. Les réactions surviennent plus particulièrement chez les sujets à risques [17]. La protection à long terme est meilleure chez les patients traités plus de cinq ans par rapport

à une durée de trois ans et ne varie pas avec le temps [13,14]. Cela est surtout valable pour le venin d'abeille et les réactions systémiques après arrêt du traitement sont plus fréquentes avec 15,8 % pour l'abeille vs 7,5 % pour la guêpe pour Lerch [14]. L'enfant, en revanche, présente moins de risque lors des repiquères, en raison également de l'histoire naturelle de leur allergie et une durée de trois ans peut être proposée [18,19].

3.2. Paramètres diagnostiques

- On n'accorde actuellement qu'une très faible valeur aux marqueurs diagnostiques de sensibilisation [2,3,9,16] ; les travaux sont contradictoires à ce sujet. Chez des patients ayant négativé ou franchement diminué leurs taux d'IgE spécifiques (2 log), Randolph [20] retrouva après test de provocation 8 % de réactions systémiques. Dans une étude semblable, Urbanek [19] objectiva 3 % de réactions systémiques à un an et 14 % à deux ans chez des enfants ayant été désensibilisés au venin d'abeille. Les résultats étaient également meilleurs chez les patients où la décision d'arrêt fut prise sur une diminution significative des IgE par rapport à un arrêt de leur propre choix [11].
- Dans l'étude princeps de Golden [12], la négativation des tests cutanés était de 28 % après cinq ans de traitement, mais ne constituait pas un critère d'arrêt. Elle atteignait 67 % quatre ans plus tard et était associée à une négativation des taux des IgE spécifiques dans 47 % des cas. Il convient de remarquer que dans cette étude deux patients réactifs lors du test de provocation après l'arrêt du traitement avaient des tests cutanés négatifs et des taux bas d'IgE spécifiques. Dans l'extension de la même étude [13], trois réactions systémiques sur cinq s'observèrent dans ces mêmes conditions.
- Les taux d'IgG spécifiques avant, après ou à l'arrêt du traitement n'ont pas d'intérêt [3].

Ainsi, l'évolution des marqueurs de sensibilisation aux venins n'a que peu d'intérêt et leur normalisation n'est pas un facteur prédictif fiable à 100 %. Les rechutes sont cependant exceptionnelles lorsqu'à la fois tests cutanés et IgE spécifiques sont négativés [3,8,14,18]. A contrario des tests cutanés initialement très positifs et demeurant très positifs lors du traitement sont associés à un risque élevé de rechutes [3,12,14].

4. Tolérance du traitement

4.1. Effets secondaires

Comme pour tout traitement, parmi les motifs d'arrêt de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères, la survenue d'effets secondaires peut être envisagée. Globalement, le traitement est bien supporté, les guêpes posant moins de problèmes que l'abeille [21,22]. Dans une étude prospective

récente pilotée par l'EAACI [23] portant sur 26 601 injections chez 840 patients, 299 effets systémiques furent notés, affectant 1,9 % des injections en phase de progression et 0,5 % en phase d'entretien. L'adrénaline fut utilisée trois fois. Les facteurs de risque habituels étaient le sexe féminin, la désensibilisation à l'abeille et la rapidité du rush. Ces effets secondaires ne furent pas un motif d'arrêt du traitement tout au moins pour les patients suivis en centre hospitalier.

En revanche, la survenue de réactions systémiques est un facteur de mauvais pronostic pour d'éventuelles réactions à l'arrêt du traitement [3,4,24]. Des adaptations thérapeutiques peuvent alors être proposées [25,26] pour les patients à haut risque anaphylactique ainsi que d'éventuelles prémédications [27].

Quant aux anecdotiques pathologies dysimmunitaires, et notamment les rares troubles neuromusculaires ou les léthargies profondes rapportées surtout avec le venin d'abeille [28], elles méritent d'être dépistées et justifient l'arrêt du traitement, mais constituent des cas d'espèces survenus sans doute chez des sujets prédisposés.

4.2. Qualité de vie et lassitude du patient

Si les effets secondaires ne sont donc pas en général un motif d'arrêt du traitement, celui-ci pourrait être interrompu pour d'autres raisons. La qualité de vie peut être perturbée par un traitement contraignant, nécessitant des injections régulières et sur une durée non précisée au départ. L'étude récente de Elberink [29] montre qu'il n'en n'est rien et parmi les 74 patients randomisés ceux du groupe « désensibilisation » avaient une qualité de vie largement supérieure à ceux du groupe « trousse d'urgence ». Cela s'observait après un an de suivi, était indépendant du sexe, du degré d'anxiété initiale ou de l'ancienneté de la réaction allergique. Il convient cependant de remarquer que les patients étaient informés sur une durée habituelle de désensibilisation de trois ans. Des études semblables méritent d'être réalisées chez des patients où la durée de traitement est indéfinie ou chez lesquels le traitement a été interrompu.

Il est paradoxal de constater que dans toutes les publications faisant état du devenir des patients ayant interrompu d'eux mêmes le traitement, aucune ne fait état du pourcentage que réalisent ces « échecs » dans le groupe général des patients traités. Dans une étude publiée lors de ces journées, le groupe d'allergologues de Haute-Picardie a constaté une fréquence relativement élevée (26,3 %) d'arrêts spontanés. Ce pourcentage doit sans doute être pondéré, mais reflète finalement assez bien ce qui se passe en dehors des structures hospitalières.

Enfin, d'autres facteurs intercurrents peuvent justifier l'arrêt du traitement : pathologie organique sévère (néoplasie) ou prise incontournable de bêta-bloquants [15,18].

5. Chez quels patients le traitement doit-il être prolongé ?

5.1. Patients à haut risque, de réactions systémiques graves

Il est recommandé de poursuivre le traitement au-delà de cinq ans et même de discuter un traitement à vie chez des patients à haut risque avec réactions systémiques graves lors de réexposition spontanée ou encore réactifs lors des tests de provocation [4,9]. Dans ces cas, une majoration jusqu'à 200 µg par injection des doses de venin reçues en entretien peut améliorer la protection [26].

5.2. Patients porteurs de mastocytose

Les patients porteurs de mastocytose authentifiée ou soupçonnée sur un taux sanguin en tryptase constamment élevé [26] sont particulièrement concernés. Ainsi deux des trois cas de décès rapportés dans la littérature après arrêt du traitement concernaient deux femmes allergiques au venin de guêpe désensibilisées respectivement cinq ans et plus de deux ans et porteuses de mastocytose [30]. Le décès était survenu malgré l'utilisation d'adrénaline neuf ans après l'arrêt de la désensibilisation chez la première patiente, 15 mois pour la seconde.

5.3. Autres facteurs de risque

Les autres facteurs de risque habituels [3,4,24] sont l'allergie au venin d'abeille, l'âge élevé du patient, la sévérité de l'accident inaugural [31] et l'apparition d'une réaction systémique lors d'une injection de venin. Dans le troisième cas colligé de décès survenu après l'arrêt du traitement [32], le patient était âgé, il était allergique à l'abeille, il avait présenté une chute de tension inaugurale. Par ailleurs, son traitement avait été inférieur à cinq ans. Il présentait donc plusieurs facteurs de risque.

6. Recommandations à l'arrêt du traitement

Après une durée minimale de traitement (5 ans chez l'adulte, 3 ans chez l'enfant), a fortiori si les tests cutanés et les IgE spécifiques se sont négativés on pourrait proposer un arrêt du traitement, en l'absence de facteurs de risque. Ceci concerne la grande majorité des patients.

Si l'un des facteurs de risque est présent, le traitement doit être poursuivi pour une durée indéfinie. Si la décision d'arrêter le traitement est envisagée, il convient d'informer le patient que le risque de réaction systémique après réexposition naturelle est de l'ordre de 5 à 10 %, même après dix ans [16], sans décroissance avec le temps et, ce même si le bilan s'est négativé [16,24]. Il convient également de le prévenir que ces réactions bien qu'habituellement légères, peuvent mettre en jeu le pronostic vital et que le risque le plus faible (2 %) est assuré par le maintien de la désensibilisation.

En tout état de cause c'est au patient informé que revient le choix de l'arrêt ou du maintien du traitement et si l'arrêt est souhaité, une trousse d'urgence comportant de l'adrénaline auto-injectable et régulièrement renouvelée doit lui être fournie.

Références

- [1] Golden DBK, Schwartz HJ. Guidelines for venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:72–8.
- [2] Müller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 1993;48:37–46.
- [3] Müller U. Quand débiter et arrêter la désensibilisation aux venins d'hyménoptères ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:330–4.
- [4] Graft DF, Golden DBK, Reisman RE, Valentine MD, Yunginger JW. Position statement: The discontinuation of hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:573–5.
- [5] Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;1299:157–61.
- [6] Reisman RE, Dvorin DJ, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:735–40.
- [7] Haugaard L, Norregard OFH, Dahl R. In-hospital sting challenge in insect venom allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:699–702.
- [8] Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honey bee venom allergy: results of a sting challenge one year after stopping successful venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:702–9.
- [9] Keating MV, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:339–48.
- [10] Van Halteren HK, Van Der Linden PWG, Burgers JA, Bartelink AKM. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: Follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:767–70.
- [11] Reisman RE, Lantner R. Further observations of stopping venom immunotherapy: comparison of patients stopped because of a fail in serum venom-specific IgE to insignificant levels with patients stopped immunotherapy by self-choice. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:1049–54.
- [12] Golden DBK, Kwiterovich RA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:579–87.
- [13] Golden DBK, Kwiterovich RA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observation. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:298–305.
- [14] Lerch E, Müller U. Long term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606–12.
- [15] Touraine F, Talayrach D, Florea O, Brianchon C, Preux PM, Bonnaud F. Clinical and biological surveillance after end of desensitisation to hymenoptera venom. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:335–9.
- [16] Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385–90.
- [17] Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptom of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:831–6.
- [18] Birnbaum J, Vervloet D. Allergie aux piqûres d'hyménoptères. In: Vervloet D, Magnan A, editors. *Allergologie*. Paris: Flammarion éd; 2003.

- [19] Urbanek R, Forster J, Kuhn W. Discontinuation of the venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr* 1985;107:367–71.
- [20] Randolph CC, Reisman LE. Evaluation of decline in serum venom-specific IgE as a criterion for stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:825–7.
- [21] Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honey bee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529–35.
- [22] Youlten LJ, Atkinson BA, Lee TH. The incidence and nature of adverse reactions to injection immunotherapy in bee and wasp venom allergy. *Clin Exp Allergy* 1995;25:159–65.
- [23] Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1995;25:159–65.
- [24] Golden DBK. Fatal insect allergy after discontinuation of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:925–6.
- [25] Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. Rush hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:928–33.
- [26] Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027–32.
- [27] Brochow K, Khien M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:458–63.
- [28] Reisman RE. Unusual reactions to insect venom. *Allergy Proc* 1991;12:395–9.
- [29] Elberink JNGO, De Monchy JGR, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:174–82.
- [30] Elberink JNGO, De Monchy JGR, Kors JW, Van Doormaal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow-jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–4.
- [31] Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:831–6.
- [32] Light WC. Insect sting fatality nine years after venom treatment (venom allergy, fatality). *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:925.