

Quand débiter et arrêter la désensibilisation aux venins d'hyménoptères ?

U. Müller*

Clinique de médecine interne, Spital Bern Ziegler, Morillonstrasse, 75–91, 3007 Berne, Suisse

Résumé

L'efficacité de l'immunothérapie aux venins d'hyménoptères est bien documentée. L'indication de ce traitement se fonde sur l'anamnèse d'une réaction généralisée à la piqûre d'une abeille, d'une guêpe ou d'un autre hyménoptère, la preuve d'une allergie au venin d'hyménoptères par des tests cutanés et/ou les IgE spécifiques sériques et sur notre connaissance de l'histoire naturelle de cette allergie. L'indication est donnée en présence d'une histoire de réaction sévère avec symptômes cardiovasculaires ou respiratoires et des tests positifs. Les réactions légères ou modérées avec prédominance de symptômes cutanés et tests positifs ne sont traitées que lorsque le patient est fortement exposé et a développé des symptômes à répétition. La durée optimale de l'immunothérapie aux venins a été analysée dans plusieurs études prospectives. Dans toutes ces études, la grande majorité des patients (plus de 80 %) repiqués après l'arrêt d'une immunothérapie d'au moins trois ans restait protégée. Les rechutes étaient plus fréquentes chez les patients avec des réactions anaphylactiques très sévères avant le traitement, chez ceux qui développaient des réactions allergiques généralisées pendant l'immunothérapie, soit aux injections, soit à des piqûres par l'insecte en question. Un traitement de cinq ans était supérieur à un traitement de trois ans. Par conséquent, une durée de cinq ans est recommandée, voire même plus longtemps pour les patients ayant des réactions très sévères ou des réactions allergiques au cours de l'immunothérapie. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

abeille / allergie aux venins / guêpe / hyménoptères / immunothérapie

Summary – When to start and when to stop venom immunotherapy?

The efficacy of hymenoptera venom immunotherapy is well documented. The indication for this treatment is based on the history of a systemic allergic reaction to a sting by a honey bee or a wasp, the evidence for IgE-mediated allergy in skin tests or serologic examinations and our knowledge of the natural history of this allergy. The indication is given in the presence of a history of severe reaction with cardiovascular or respiratory symptoms and positive tests. Patients with mild to moderate reactions with predominant cutaneous symptoms and positive tests are only treated if they are heavily exposed and have developed repeated reactions. The optimal duration of venom immunotherapy has been analyzed in a number of prospective studies. In all of these the vast majority (> 80%) of those restung after discontinuation of an immunotherapy of at least 3 years' duration was still protected. Relapses occurred more frequently in patients with a history of very severe pretreatment reaction and in those who developed systemic allergic symptoms during immunotherapy, either to treatment injec

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : ulrich.mueller@spitalbern.ch (U. Müller).

tions or to a sting by the insect in question. A treatment of 5 years was superior to a treatment of only 3 years. Therefore, a duration of 5 years is generally recommended, an even more prolonged treatment for patients with a history of very severe reactions or of allergic reactions during immunotherapy. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

honey bee / hymenoptera venom allergy / venom immunotherapy / vespid

En Europe occidentale, entre 1 et 4 % de la population adulte rapportent des réactions généralisées à la suite de piqûres d'hyménoptères [1-3]. Aussi désagréables que soient ces réactions, elles disparaissent en général au bout de quelques heures, souvent même sans traitement particulier. Cependant, des réactions très sévères voire même fatales sont bien connues. Entre 1961 et 1998, 116 cas de piqûres d'hyménoptères mortelles ont été enregistrés en Suisse [4]. Extrapolé pour l'Europe occidentale, cela correspond à environ 160 morts par allergie aux piqûres d'hyménoptères par an.

Les recommandations pour le traitement des patients avec une allergie au venin d'hyménoptères comprennent [5] :

- l'instruction de mesures pour éviter une réexposition ;
- la prescription d'une trousse d'urgence ;
- l'immunothérapie aux venins.

QUAND DÉBUTER L'IMMUNOTHÉRAPIE – INDICATIONS

L'efficacité de l'immunothérapie aux venins est bien documentée par deux études contrôlées [6, 7] et un nombre d'études avec tests de provocation par piqûre d'un insecte vivant pendant ce traitement (tableau I). Plus de 90 % des patients allergiques au venin de guêpe et environ 80 % de ceux qui sont allergiques au venin d'abeille sont totalement protégés et ne développent donc aucun symptôme d'une réaction allergique généralisée s'ils sont repiqués pendant l'immunothérapie avec le venin en question, tandis que les autres montrent en général une réaction bien plus légère qu'avant le traitement.

Les indications à l'immunothérapie en présence d'une histoire de réaction allergique à une piqûre d'hyménoptère se fondent d'abord sur la confirmation de l'allergie au venin par les tests cutanés et la détection des IgE spécifiques au venin dans le sérum du patient. Ensuite, la connaissance de l'histoire natu-

Tableau I. Efficacité de l'immunothérapie aux venins d'hyménoptères. Études prospectives avec test de provocation avec un insecte vivant.

Auteurs	Immunothérapie avec venin	Nbre de patients	Réaction généralisée après test de provocation (%)
Urbanek [8]	Abeille (enfants)	66	4 (6,1)
Hoffman [9]	Abeille	25	5 (20)
Müller [10]	Abeille	148	34 (23)
Golden [11]	Guêpe	147	4 (3)
Chippis [12]	Guêpe	42	1 (2)
Müller [10]	Guêpe	57	5 (9)

relle de cette allergie permet d'identifier un certain nombre de facteurs de risque de développer à nouveau une réaction généralisée en cas de repiqûre (tableau II). Les patients ayant eu un choc anaphylactique sont plus à risque que ceux n'ayant eu qu'une urticaire. Les réactions fatales sont surtout observées chez des patients âgés atteints de maladies cardiovasculaires ou respiratoires chroniques, tandis que le pronostic est nettement plus favorable chez les enfants [13]. Des réactions anaphylactiques sévères sont souvent observées chez les patients avec mastocytose [14]. Par ailleurs, 20 à 30 % des patients avec anaphylaxie sévère ont un taux basal de try

Tableau II. Allergie aux venins d'hyménoptères: Facteurs de risque en cas de nouvelle piqûre.

Facteur	Risque élevé chez les patients
Sévérité de la réaction primaire	Avec réactions sévères (symptômes respiratoires ou cardiovasculaires)
Âge	Adultes et âgés
Maladie préexistante	Avec maladies cardiovasculaires ou respiratoires chroniques, mastocytose
Exposition aux insectes	Fortement exposés (apiculteurs, paysans, jardiniers, etc.)

Tableau III. Indications à l'immunothérapie aux venins. Recommandations de L'EAACI [16].

	Tests diagnostiques (tests cutanés et IgE spécifiques)	Immunothérapie
Réaction généralisée sévère	Positifs	Oui
Symptômes respiratoires	Négatifs	Non
Symptômes cardiovasculaires		
Réaction généralisée légère ou modérée	Positifs	En général non. Exception : patients fortement exposés avec réactions à répétition
Urticaire, angio-œdème, etc.	Négatifs	Non
Réactions locales sévères	Positifs ou négatifs	Non
	Positifs ou négatifs	
Réactions inhabituelles		Non

tase sérique élevé, indiquant une masse de mastocytes élevée dans le corps entier [15].

Suite à ces observations, l'EAACI a émis des recommandations concernant l'indication de l'immunothérapie aux venins (*tableau III*) [16].

L'indication est donnée en présence d'une histoire de réaction sévère et de tests diagnostiques positifs. Les réactions moins sévères peuvent nécessiter une immunothérapie chez les patients fortement exposés, surtout en cas de réactions généralisés à répétition. L'immunothérapie n'est pas indiquée en l'absence de test diagnostique positif et chez les patients avec réactions locales sévères ou lors de réactions inhabituelles comme la maladie sérique, une vasculite ou une thrombopénie.

QUAND ARRÊTER L'IMMUNOTHÉRAPIE AUX VENINS – DURÉE [17]

L'immunothérapie aux venins était d'abord recommandée comme traitement à vie ou au moins jusqu'à ce que les tests diagnostiques soient négatifs, ce qui n'est que rarement le cas, même après une durée de cinq ans. Par ailleurs, la coopération de la part du patient vis-à-vis d'un traitement aussi prolongé diminue de plus en plus. Pour cette raison, plusieurs études prospectives ont analysé la protection après une immunothérapie d'une durée limitée à trois ou cinq ans (*tableau IV*). L'évaluation de la protection se fondait sur le résultat d'un test de provocation un à trois ans après l'arrêt du traitement [18-22] ou bien sur

Tableau IV. Études prospectives sur la durée de l'immunothérapie aux venins.

Auteur	Nbre de patients	Durée de l'IT (mois)	Insecte	Par	Réexposition après arrêt de l'IT Après (ans)	Nbre avec RG
Urbanek [8]	29	48	Abeille	TP	1	1 (3 %)
	14	–	Abeilles (enfants)	–	2	2 (14 %)
Golden [18]	29	≥ 60	Guêpe*	TP	1	0
	74	≥ 60	Guêpe*	TP	1–5	7 (9,5 %)
Müller [19]	86	≥ 36	Abeille (adultes)	TP	1	15 (17 %)
Haugaard [20]	25	≥ 36	Guêpe*	TP	2	0
Keating [21]	51	≥ 36	Guêpe*	TP	1–5	2 (4 %)
Halteren [22]	75	7–120	Guêpe	TP	1–3	6 (8 %)
Golden [24]	26	≥ 60	Guêpe*	TP	3–7	5 (19 %)
Reisman [23]	113	–	Guêpe*	RS	1–5	10 (9 %)
Lerch [25]	120	≥ 36	Abeille	RS	3–7	19 (15,8 %)
	80	≥ 36	Guêpe	RS	3–7	6 (7,5 %)

* Essentiellement l'insecte cité. IT : immunothérapie ; TP : test de provocation ; RS : réexposition spontanée ; RG : réaction généralisée.

une réexposition naturelle par une piqûre de l'insecte en question jusqu'à sept ans après l'arrêt de l'immunothérapie [23-25].

Les résultats de toutes ces études confirment bien que la grande majorité des patients – entre 80 et 100 % – sont toujours protégés lors de cette réexposition.

Cependant, l'ensemble de ces faits a permis d'identifier un nombre de facteurs qui sont associés à une rechute de l'allergie plus fréquente, comme le montre le [tableau V](#). Ainsi les rechutes sont moins fréquentes chez les enfants [8] que chez les adultes [17-25], chez les sujets allergiques au venin de guêpe que chez ceux allergiques au venin d'abeille [18] et chez les patients qui n'ont développé qu'une réaction cutanée (urticaire, angio-œdème) par rapport à ceux qui ont développé une réaction anaphylactique sévère [18, 21, 23, 25]. Le nombre des rechutes est nettement augmenté chez les patients qui ont développé des réactions allergiques généralisées au cours de l'immunothérapie, soit aux injections soit à la piqûre de l'insecte en question [18, 19, 25]. La protection à long terme est supérieure chez les patients traités cinq ans au moins par rapport à ceux traités seulement trois ans [25]. Par ailleurs, des réexpositions répétées après l'arrêt du traitement augmentent le risque de réagir à nouveau avec des symptômes généralisés [22, 25]. La valeur prédictive des tests diagnostiques est limitée. Ni les tests cutanés négatifs [18, 19] ni l'absence d'IgE spécifique dans le sérum [18, 19, 25] garantissent une protection per-

manente quoique les rechutes paraissent extrêmement rares lorsque les deux tests sont négatifs [19, 25]. Une hypersensibilité élevée dans les tests cutanés avant ou persistante après l'immunothérapie serait associée à un risque élevé [18, 19], association qui n'a cependant pas été confirmée par d'autres auteurs [21, 25]. Les taux des IgE ou des IgG spécifiques avant l'immunothérapie, lors de l'arrêt ou plus tard n'ont aucune valeur prédictive [18, 19, 24]. À ce jour, dans seulement trois cas, des piqûres d'hyménoptères avec réactions fatales ont été rapportés trois à neuf ans après l'arrêt d'une immunothérapie au venin [26-28]. Dans deux cas les patients souffraient d'une mastocytose [26], dans le troisième cas les données manquent. De plus, la présence d'une mastocytose [14] ou d'une tryptase sérique basale élevée [15] est fortement associée avec des réactions anaphylactiques sévères aux piqûres d'hyménoptères.

En conclusion, une immunothérapie de cinq ans est en générale recommandée. Un traitement plus prolongé ou même à vie doit être discuté chez les patients :

- avec réactions anaphylactiques très sévères ;
- avec effets secondaires généralisés suite aux injections d'immunothérapie ou avec une protection incomplète lors de repiqûres pendant l'immunothérapie ;
- avec mastocytose ou tryptase sérique basale élevée.

Nous recommandons à tous les patients de continuer avoir une trousse d'urgence – y compris l'adrénaline injectable – après l'arrêt de l'immunothérapie.

RÉFÉRENCES

- 1 Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 331-4.
- 2 Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 1069-74.
- 3 Strupler W, Wüthrich B, Schindler C. Prävalenz der Hymenopterengiftallergien in der Schweiz : Eine epidemiologische und serologische Studie der SAPALDIA-Stichprobe. *Allergo J* 1997 ; 6 Suppl. 1 : 7-11.
- 4 Sasvary TG, Müller U. Todesfälle an Insektenstichen in der Schweiz bis 1987. *Schweiz Med Wochenschr* 1994 ; 124 : 1887-94.
- 5 Müller U. Insect sting allergy : clinical picture, diagnosis and treatment. New York : Gustav Fischer ; 1990. p. 1-177.
- 6 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 ; 299 : 157-61.

Tableau V. Influence de plusieurs paramètres sur le risque lors d'une réexposition après l'arrêt de l'immunothérapie.

Paramètres	Risque lors de la réexposition
Âge	Élevé chez les adultes
Sexe	Pas d'association
Atopie	Pas d'association
Insecte	Élevé chez les allergiques à l'abeille
Sévérité de la réaction primaire	Élevé en cas de réactions sévères
Tolérance de l'immunothérapie	Élevé lors de réactions généralisées suite à des injections d'immunothérapie
Nbre de réexpositions après arrêt de l'immunothérapie	Élevé lors de réexpositions répétées
Tests cutanés	Controversés
IgE spécifiques	Pas d'association
IgG spécifiques	Pas d'association

- 7 Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. *Allergy* 1979 ; 34 : 369-78.
- 8 Urbanek R, Forster J, Kuhn W, Ziupa J. Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 367-71.
- 9 Hoffman DR, Gillman SW, Cummins LH, Kozak PP, Oswald A. Correlation of IgG and IgE antibody levels to honey bee venom allergens with protection to sting challenge. *Ann Allergy* 1981 ; 46 : 17-23.
- 10 Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 89 : 529-35.
- 11 Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; 67 : 370-4.
- 12 Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM. Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. *J Pediatric* 1980 ; 97 : 177-84.
- 13 Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1601-3.
- 14 Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa : Clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 11-5.
- 15 Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentration of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001 ; 357 : 361-2.
- 16 Müller U, Mosbech H. Position paper : Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993 ; 48 : 37-46.
- 17 Müller U. Discontinuation of venom immunotherapy. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 4 : 60-4.
- 18 Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy : Outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 579-87.
- 19 Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy : Results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 87 : 702-9.
- 20 Haugaard L, Nørregaard OF, Dahl R. In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 87 : 699-702.
- 21 Keating MU, 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein M. Discontinuing venom immunotherapy : Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 298-305.
- 25 Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy : Results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 606-12.
- 26 Oude Elberink JNG, 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.
- 27 Light WC. Insect sting fatality 9 years after venom treatment (venom allergy, fatality). *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 925.
- 28 Golden DBK. Fatal insect allergy after discontinuation of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 925-6.