

Mise au point

## Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser ?

### Hymenoptera venom allergy. Indications, method and duration of immunotherapy

J. Birnbaum <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> UPRES EA 3287, pathologie respiratoire liée à l'environnement, faculté de médecine, Marseille, France

<sup>b</sup> Service pneumoallergologie, hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

Disponible sur internet le 06 septembre 2005

#### Résumé

Si la sensibilisation aux venins d'hyménoptères est fréquente, l'allergie est plus rare mais se retrouve chez 1 à 3 % de la population générale. Sa gravité clinique, tel le choc anaphylactique, est l'indication immédiate d'une désensibilisation. Les manifestations légères cutanéomuqueuses ne relèvent pas a priori d'une désensibilisation. La connaissance de facteurs de risque à la récurrence ou à l'aggravation d'une nouvelle réaction en cas de piqûre permet d'adapter l'indication à chaque patient. Quel que soit le protocole de désensibilisation utilisé, en sachant que les protocoles *rush* ou *ultrarush* sont actuellement les plus prescrits et conseillés, des réactions secondaires sont observées. Peu de facteurs sont connus comme permettant d'identifier le patient à risque d'une mauvaise tolérance lors de la désensibilisation. Les antihistaminiques ne préviennent que les réactions locorégionales et les réactions générales minimales. Leur rôle éventuel comme agent pouvant augmenter l'efficacité de la désensibilisation les fait conseiller pendant les phases de progression des doses de venin. En dehors de certaines situations, la dose de rappel doit être au minimum de 100 µg mais parfois elle devra être de 200 µg. La durée de la désensibilisation sera au minimum de cinq ans. Elle pourra être arrêtée au bout de trois ans si le bilan biologique (tests cutanés et IgEs) est négatif et sera poursuivi au-delà de cinq ans dans certaines situations à risque.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Although sensitivity to hymenoptera venom is common, allergic reactions are relatively rare, occurring with a frequency of 1 to 3% in the general population. A decision to start immunotherapy quickly should be based on the severity of the reaction; anaphylactic shock is a certain indication. Mild reactions involving the skin and mucous membranes are not, a priori, an indication for immunotherapy. Knowing the risk for recurrence or worsening of a reaction following subsequent stings allows us to judge the need for immunotherapy in a particular patient. Whichever immunotherapy protocol is used, the most frequently recommended and most often used being the rush and rapid rush protocols, adverse reactions are not infrequent. However, there is little information that allows us to identify those patients who are at risk for such reactions. Antihistamines are only useful for treatment of local and/or regional reactions and very mild general reactions. Nevertheless, their administration during the dose-increasing phase of immunotherapy has been recommended as a means of increasing its efficacy. In most cases, booster doses should be at least 100 µg, although in some cases 200 µg should be given. The duration of immunotherapy should be at least five years. It may be terminated after three years if skin tests and serum IgE antibody assays are negative. On the other hand, it should be continued for more than five years in certain situations that carry greater risk for recurrence.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Désensibilisation venins hyménoptères ; Facteurs de risque ; Indication ; Arrêt

**Keywords:** Venom immunotherapy; Indications; Risk factors; Duration

Adresse e-mail : [joelle.birnbaum@medecine.univ-mrs.fr](mailto:joelle.birnbaum@medecine.univ-mrs.fr) (J. Birnbaum).

## 1. Quelques données épidémiologiques

Dans la population générale, la prévalence de la sensibilisation définie par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques sériques (IgEs) est estimée entre 9,3 et 28,7 %. Les IgEs aux venins d'abeille et de guêpe sont respectivement détectés chez 6–17 % et 12–21 % des sujets. Ces différences s'expliquent par des degrés d'exposition différents suivant les études. Chez les apiculteurs, les IgEs au venin d'abeille sont présentes entre 36–79 %. Dans la population générale des enfants, la prévalence de la sensibilisation, beaucoup moins connue, est estimée à 3,7 %.

Dans le mois qui suit une piqûre, 30 % des sujets ont des tests cutanés positifs. Parmi ceux-ci, les tests se négativent dans 30 % après deux ans, et 50 % après trois ans. Par la suite la fréquence des tests cutanés positifs diminue en moyenne de 10 % par an. Dans ce groupe de patients sans histoire clinique, mais avec des tests cutanés positifs, le risque de faire une réaction générale est estimé à 17 % [1].

La prévalence des réactions locorégionales varie considérablement d'une étude à l'autre. Ces différences s'expliquent par l'absence de consensus concernant leur définition. Dans les études faites ces dix dernières années, leur prévalence varie de 2,4 à 26,4 %. Chez les enfants, une seule étude fait état d'une prévalence de 19 %. Chez les apiculteurs, elle est de 31 à 38 %. La définition proposée actuellement pour une réaction locorégionale est un œdème au point de piqûre de diamètre supérieur ou égal à 10 cm. Le risque d'évolution de ce type de réaction vers une réaction systémique est de l'ordre de 5 %.

La fréquence des réactions systémiques varie de 0,3 à 7,5 %. Elle est beaucoup plus fréquente chez les apiculteurs entre 14 et 43 %, et plus faible chez les enfants.

## 2. Sélection des patients relevant d'une désensibilisation spécifique

Cette sélection dépend de l'identification de facteurs de risque qui font qu'une nouvelle piqûre peut entraîner une réaction générale plus ou moins sévère. Parmi les facteurs de risque, il faut en retenir plus particulièrement quelques-uns.

### 2.1. Sévérité de la réaction initiale

Le risque de réaction générale lors d'une nouvelle piqûre après une réaction initiale locale étendue est de 5 % alors que ce risque est évalué à 17 % dans la population générale sensibilisée mais asymptomatique [1]. Après une réaction générale légère il est de 25 %, (moins important chez l'enfant et en cas de piqûre de guêpe) et, après une réaction générale sévère de 50 %.

### 2.2. Âge

D'une manière générale, les réactions sont moins sévères chez l'enfant que chez l'adulte : 40 vs 70 %. De même la

mortalité est plus fréquente chez le sujet âgé comparé à l'enfant et à l'adulte jeune. Les récurrences sont souvent identiques voire moins sévères que la réaction clinique initiale chez les enfants. Un enfant ayant un antécédent de réaction générale légère a un risque identique à celui présentant une réaction locale étendue de refaire une réaction générale lors d'une nouvelle piqûre.

### 2.3. Insecte responsable

Le risque de récurrence d'une réaction générale quelle que soit la gravité clinique est beaucoup plus important avec l'abeille qu'avec la guêpe : 50 vs 25 %.

### 2.4. Intervalle entre deux piqûres

Les études les plus récentes ont tendance à indiquer que le risque de récurrence est lié à un intervalle court, de deux semaines à deux mois, entre deux piqûres. Il faut cependant retenir qu'un intervalle de plusieurs années (dix ans), chez un sujet toujours sensibilisé, représente un risque de récurrence de 20 % en cas de nouvelle piqûre.

### 2.6. Degré d'exposition

Comme pour la sensibilisation, le risque de développer une réaction allergique est inversement proportionnel au nombre de piqûres reçues sur l'année.

### 2.7. Facteurs aggravants

Pour la sélection des patients relevant d'une désensibilisation, il faut également connaître les facteurs à risque d'aggraver une réaction générale lors d'une nouvelle piqûre. Il s'agit des sujets âgés, des patients présentant une pathologie associée cardiovasculaire, des patients traités par bêtabloquants ou présentant une mastocytose et/ou un taux élevé de tryptase sérique.

## 3. Indication de la désensibilisation

La désensibilisation n'est indiquée de principe que chez l'adulte ou chez l'enfant qui a présenté une réaction générale sévère, des manifestations cardiorespiratoires et dont le bilan cutané et/ou le dosage des IgEs est positif.

Les réactions légères uniquement cutanéomuqueuses chez l'adulte comme chez l'enfant ne relèvent pas a priori d'une désensibilisation spécifique malgré un bilan cutané et/ou sanguin positif. Devant cette situation clinique, il faudra toujours rechercher l'existence ou non de facteurs de risque de récurrence, de facteurs aggravant la sévérité d'une éventuelle récurrence ainsi qu'évaluer la qualité de vie du patient [2]. S'il existe chez ce patient un facteur de risque ou une importante altération de la qualité de vie, alors la désensibilisation sera proposée.

Toutes les autres situations ne relèvent pas de la mise en route d'une désensibilisation. Il s'agit des réactions localisées, des réactions retardées ou inhabituelles, des réactions générales avec un bilan biologique spécifique négatif.

#### 4. Situations particulières pour la mise en route de la désensibilisation

##### 4.1. Grossesse

Elle représente une contre-indication pour débuter une désensibilisation mais peut être poursuivie pendant une grossesse si elle est bien tolérée.

##### 4.2. Traitement par bêtabloquant

Au vu d'une étude récente, il ressort que l'arrêt des bêtabloquants représente un risque plus important pour le patient de faire une décompensation de sa maladie cardiaque que de présenter une réaction secondaire générale lors de la désensibilisation. Il faut, dans tous les cas, demander au cardiologue le remplacement des bêtabloquants. Si leur arrêt est préjudiciable pour le patient et s'il existe une nécessité impérative de le désensibiliser au venin d'hyménoptère, cette désensibilisation se fera sous bêtabloquant [3].

##### 4.3. Mastocytose

Elle n'est pas une contre-indication à la désensibilisation, bien au contraire, puisqu'elle est un facteur favorisant la survenue d'une réaction sévère. Malheureusement parfois la désensibilisation est mal tolérée avec apparitions répétées de réactions secondaires systémiques obligeant son arrêt [4].

#### 5. Sélection du venin pour la désensibilisation

La priorité est toujours donnée à l'identification entomologique faite par le patient ou son entourage présent au moment de l'accident, confirmée par la positivité des tests cutanés et/ou le dosage des IgEs. Plusieurs possibilités peuvent se présenter.

*Hyménoptère identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs au même venin* : désensibilisation à ce venin.

*Hyménoptère identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs à plusieurs venins* : désensibilisation uniquement vis-à-vis du venin de l'insecte identifié. Dans le cas particulier d'une piqûre de guêpe, il est indiqué dans les régions du Sud de la France de faire une double désensibilisation *Vespula* et *Poliste* quand le bilan biologique est positif.

*Hyménoptère non identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs à un seul venin* : désensibilisation à ce venin

*Hyménoptère non identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs à plusieurs venins* : désensibilisation vis-à-vis de l'ensemble des venins pour lesquels le patient a un bilan biologique positif.

*Hyménoptère identifié comme un frelon, tests cutanés et/ou IgEs positifs à la Vespula* : pas de désensibilisation spécifique possible vis-à-vis du frelon car il n'existe pas d'extrait de *Vespa crabro*. Indication d'une désensibilisation avec le venin de *Vespula* du fait d'importantes réactions croisées entre ces deux venins qui n'existent pas avec les autres « frelons américains ».

*Hyménoptère identifié comme un bourdon, tests cutanés et/ou IgEs positifs à l'abeille* : désensibilisation possible au venin d'abeille. Il existe deux tableaux cliniques :

- soit allergie au bourdon après une sensibilisation par piqûre d'abeille, allergie impliquant probablement des allergènes communs abeille et bourdon, d'où une désensibilisation efficace avec le venin d'abeille ;
- soit sensibilisation par piqûre de bourdon, exposition professionnelle par exemple, et de ce fait allergie probable vis-à-vis des allergènes propres du bourdon expliquant dans ce dernier cas des échecs à la désensibilisation avec le venin d'abeille [5].

En cas d'allergie aux venins de frelon et de bourdon, malgré une désensibilisation respectivement avec les venins de *Vespula* et d'abeille, la protection n'étant pas certaine la prescription d'adrénaline auto-injectable est conseillée.

#### 6. Protocole de désensibilisation

Actuellement la faveur va aux protocoles accélérés sur quelques heures. Le protocole en 3 heures 30 est maintenant largement admis au niveau national et européen [6]. Au jour 1, le patient reçoit une dose cumulée de 100 µg en six injections, puis au jour 15, la même dose en deux injections de 50 µg et au jour 45 une seule injection de 100 µg. Par la suite, les rappels sont mensuels la première année. Si la tolérance est bonne, ils peuvent être espacés à toutes les six semaines jusqu'à la cinquième année. Quand la désensibilisation est poursuivie au-delà de cinq ans, les rappels sont effectués toutes les huit semaines. L'espacement des rappels à trois mois est déconseillé du fait d'une diminution d'efficacité de la désensibilisation : pendant la désensibilisation et à l'arrêt de la désensibilisation, risque augmenté de récurrences. De même, il est noté une augmentation des réactions secondaires pendant l'espacement des doses et pour un certain nombre de patients, l'espacement à trois mois ne peut être atteint. Des études complémentaires sont nécessaires avant de proposer des rappels au-delà de huit semaines.

La dose de rappel est de 100 µg pour la majorité des patients. Elle ne doit en aucun cas être inférieure à cette dose, car alors l'efficacité de la désensibilisation est mauvaise. Dans certaines situations cliniques, profession exposée, réaction lors de la désensibilisation ou lors d'une piqûre sous désensibilisation les rappels doivent être de 200 µg [7]. De même, il est conseillé de faire des rappels à 200 µg mensuellement chez les patients présentant une mastocytose associée.

Quel que soit le protocole de désensibilisation utilisé, un certain nombre de réactions secondaires est rapporté. L'allerg-

gie au venin d'abeille, la phase d'augmentation des doses de venins, la sévérité de la réaction initiale sont des facteurs de risque à une mauvaise tolérance de la désensibilisation [8]. La mise sous antihistaminique pendant les phases de progression des doses diminue la survenue de réactions secondaires légères cutanéomuqueuses et augmenterait l'efficacité de la désensibilisation [9]. Il est recommandé actuellement de prescrire un antihistaminique per os 24 à 48 heures avant la désensibilisation et de le poursuivre pendant deux à trois jours.

## 7. Durée de la désensibilisation

Elle doit être au minimum de cinq ans et peut alors être arrêtée dans la majorité des cas. Mais chez certains patients, la désensibilisation pourra se poursuivre au-delà, voire à vie. Les facteurs qui doivent être discutés au moment de l'arrêt, car ils sont reconnus comme facteurs de risque de récurrence sont :

- l'adulte (pathologie cardiovasculaire associée) ;
- l'allergie au venin d'abeille (profession exposée) ;
- la réaction initiale sévère (grade 3 et 4) ;
- la mauvaise tolérance de la désensibilisation ou l'apparition d'une réaction générale à une piqûre sous désensibilisation (patient avec des rappels à 200 µg) ;
- la mastocytose, un taux élevé de tryptase sérique ;
- la persistance d'une forte sensibilité cutanée et/ou sérique (identique au bilan initial).

Les facteurs qui n'influencent pas l'arrêt de la désensibilisation sont le sexe, le terrain atopique, la persistance d'une sensibilisation dans la mesure où elle a diminué par rapport au bilan initial. La diminution de la positivité des tests cutanés et des IgEs est un élément en faveur de l'arrêt de la désensibilisation [10,11].

La désensibilisation, chez les enfants, diminue significativement le risque de réactions générales en cas de nouvelle piqûre 10 à 20 ans après un arrêt de la désensibilisation dont la durée moyenne avait été de 3,5 ans. Ce bénéfice prolongé est nettement supérieur à celui de l'adulte avec 13,5 % de récurrence après sept ans d'arrêt [12].

Pour de nombreux patients, la désensibilisation est arrêtée au bout de cinq ans. Dans tous les cas, s'il persiste à l'arrêt un bilan cutané et/ou sanguin positif, la prescription d'adrénaline auto-injectable est nécessaire.

## Références

- [1] Golden BK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439–47.
- [2] Oude-Elberink JNG, deMonchy JGR, vanderHeide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in yellow jacket allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:174–82.
- [3] Müller UR, Haerberli G. Use of  $\beta$ -blockers during immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:606–10.
- [4] Oude-Elberink JNG, deMonchy JGR, Kors J, vanDoormal J, Dubois A. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting despite venom immunotherapy in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–4.
- [5] Bucher C, Korner P, Wüthrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Immunol* 2001;1:361–5.
- [6] Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993;23:226–30.
- [7] 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.
- [8] Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultrarush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:58–64.
- [9] Müller UR, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:81–6.
- [10] Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385–90.
- [11] Lerch E, Müller UR. Long term protection after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606–12.
- [12] Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children with or without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668–74.