



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Dernières recommandations EAACI sur l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères : actualisation des connaissances

Last EAACI guidelines on hymenoptera venom immunotherapy: Updating knowledge

C. Roussel¹

Service de pneumologie et immuno-allergologie, hôpital Calmette, CHRU de Lille, Lille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 9 février 2020
Accepté le 10 février 2020
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Immunothérapie allergénique
Venins d'hyménoptères
Recommandations de bonne pratique

Keywords:

Allergen immunotherapy
Hymenoptera venom
Guidelines

Les recommandations EAACI sur l'immunothérapie allergénique (ITA) aux venins d'hyménoptères (VH) ont été renouvelées en 2018 [1] et renforcées par les recommandations italiennes parues en 2019 [2]. Leur but est d'aider les praticiens à utiliser l'ITA de façon optimale, notamment dans les situations difficiles et d'homogénéiser les pratiques. Les enquêtes de pratique montrent qu'en dépit des anciennes recommandations de 2005 des variabilités existent entre les différents pays européens ainsi qu'au sein d'un même pays [3].

1. Indications

L'ITA est indiquée chez les adultes et les enfants suite à :

- une réaction systémique excédant la réaction cutanée généralisée : grade A ;
- une réaction cutanée généralisée si le risque de repiquère est important et/ou si la qualité de vie est altérée : grade A.

Et après confirmation par le bilan allergologique (tests cutanés et/ou IgE spécifiques et/ou test d'activation des basophiles). La qualité de vie peut être évaluée grâce à un questionnaire spécifique validé. Il est montré dans plusieurs études que l'ITA améliore la qualité de vie des patients allergiques aux VH contrairement à l'acquisition unique d'un kit d'adrénaline auto-injectable [4].

L'ITA peut être proposée chez les patients présentant des réactions locales étendues récidivantes et invalidantes : grade B. Même si le risque d'évolution vers une réaction systémique est très faible, l'ITA permet de diminuer la taille et la durée de ce type de réaction.

L'ITA n'est pas indiquée après une réaction atypique n'évoquant pas une réaction IgE médiée (vasularite, purpura thrombopénique, maladie sérique...): grade D.

Adresse e-mail : celine.roussel@chru-lille.fr

¹ pour le groupe de travail insectes piqueurs SFA-ANAFORCAL.

2. ITA aux venins d'hyménoptères et conditions particulières

2.1. Pathologies cardiovasculaires et traitements

Le risque de réaction létale est augmenté chez les patients présentant une allergie aux VH et une pathologie cardiovasculaire préexistante et ce d'autant plus qu'ils sont âgés. Le rapport bénéfice/risque est donc en faveur de l'ITA sous réserve que la pathologie cardiovasculaire soit stabilisée avant l'initiation : grade D.

L'étude de Artz de 2016 démontre que l'augmentation du risque de réaction sévère chez les patients traités par IEC ou BB disparaît lorsqu'un ajustement sur l'âge est réalisé [5]. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir se positionner formellement sur l'impact de ces traitements sur la sévérité des effets adverses en cours d'ITA ou encore sur l'influence des IEC sur l'efficacité [6]. Dans les dernières recommandations, l'ITA n'est donc pas contre-indiquée chez les patients sous BB ou IEC si ceux-ci ne peuvent pas être remplacés. Le patient doit être informé des risques éventuels : grade C.

2.2. Maladies auto-immunes (MAI)

L'ITA est contre-indiquée en cas de MAI systémique ou active : grade D. Elle est possible pour les MAI spécifiques d'organe bien contrôlées (diabète, maladie de Crohn, thyroïdite d'Hashimoto...): grade D. Une attention particulière est à apporter en cas de traitement par immunosuppresseurs qui pourraient théoriquement diminuer l'efficacité de la désensibilisation.

2.3. Cancer

La pathologie néoplasique est une contre-indication relative à l'initiation de l'ITA chez les patients stables ou en rémission : grade C. À l'heure actuelle, nous n'avons pas de preuve d'un effet défavorable de l'ITA sur la progression de la tumeur.

2.4. Mastocytose

Elle constitue un facteur de risque de développer une allergie aux VH et de présenter une réaction très sévère. Il est montré que l'ITA est un traitement sûr et efficace chez les patients souffrant de mastocytose systémique. Par conséquent, l'ITA est recommandée : grade C. Une vigilance accrue est nécessaire chez ces patients car les effets indésirables (EI) sont plus fréquents et plus sévères.

2.5. Grossesse

L'ITA ne peut pas être débutée chez la femme enceinte mais elle peut être poursuivie à la même dose si elle est bien tolérée : grade C.

2.6. Enfants

L'allergie aux VH est la 2^e cause de réaction systémique sévère chez l'enfant. La peau est l'unique organe atteint dans 60 % des cas. L'ITA n'est habituellement pas indiquée dans cette situation sauf si le risque de repiquûre est élevé (enfant d'apiculteur par exemple). Chez les enfants ayant présenté une réaction systémique avec atteinte respiratoire ou cardiovasculaire, l'ITA est indiquée et peut même être initiée avant 5 ans : grade C. Elle est réalisée comme chez l'adulte : même protocole d'induction, même dose d'entretien et même durée. Le pronostic est plus favorable que chez l'adulte avec moins d'échec et moins de risque de rechute à l'arrêt.

3. Dose et espacement

L'ITA aux VH est réalisée par voie sous-cutanée. Une phase d'augmentation de dose précède la phase de maintenance durant laquelle une dose d'entretien est injectée.

Différents protocoles sont validés pour atteindre la dose d'entretien en quelques semaines (protocoles conventionnels), quelques jours ou quelques heures (ultra-rush). Ils sont initiés entre 0,001 µg et 0,1 µg de venin.

La dose de maintenance recommandée est de 100 µg soit l'équivalent de 2 piqûres d'abeille et 5 piqûres de guêpe.

En cas de survenue d'une réaction systémique en cours d'ITA, suite à une piqûre naturelle ou lors d'un test de repiquûre, la dose doit être augmentée à 200 µg : grade C. Cela doit également être discuté chez les patients à risque de piqûres multiples (apiculteurs) ou accumulant les facteurs de risques d'échec du traitement (cf. plus bas).

L'intervalle entre les injections est de 4 semaines la 1^{ère} année. Il peut ensuite être espacé à 6 semaines à partir de la 2^e année puis à 8 semaines à partir de la 3^e année. En cas de traitement prolongé au delà de 5 ans, un espacement à 3 mois peut être réalisé sans qu'il ait été mis en évidence de diminution de l'efficacité ou d'augmentation des effets indésirables [7]. En l'absence d'étude, cela n'est pas recommandé en cas de mastocytose.

4. Durée

Selon les recommandations EAACI, l'ITA doit être réalisée pendant au moins 3 ans et en cas de réaction initiale sévère pendant minimum 5 ans pour permettre une protection optimale. Dans les recommandations italiennes, la durée de 5 ans est recommandée pour tous les patients.

Idéalement, l'ITA peut être interrompue lorsque les tests cutanés et les IgE spécifiques sont négatifs. Toutefois, cette situation est extrêmement rare. Avant de prendre la décision d'arrêter la désensibilisation, il faut donc évaluer les facteurs de risque de rechute du patient :

- âge (meilleure réponse dans la population pédiatrique) ;
- type de venin : le risque de réaction systémique après arrêt de l'ITA est 2 fois plus important pour l'abeille (16 %) vs la guêpe (8 %) ;
- réaction initiale extrêmement sévère (grade IV Müller) ;
- effets indésirables systémiques en cours d'ITA ;
- désordres mastocytaires.

Dans ces situations, une désensibilisation à vie peut être envisagée. Les patients présentant des piqûres répétées après l'arrêt de l'ITA, surtout ceux exposés professionnellement et les patients conservant une forte sensibilisation cutanée et biologique après 5 ans, semblent également plus à risque de rechute.

5. Prise en charge des effets indésirables en cours d'ITA

La fréquence des EI systémiques en cours d'ITA est de 8 à 20 %. Il est donc important de détecter les patients à risque et de leur apporter une surveillance accrue. Le traitement par venin d'abeille est associé à un risque 3,1 à 6 fois plus important que la guêpe. La plupart des EI surviennent pendant la phase d'augmentation de dose : 1,9 versus 0,5 durant la phase d'entretien.

Les réactions locales importantes post-injection de venin ne constituent pas un facteur de risque de survenue de réaction systémique. Elles ne requièrent donc pas de mesure spécifique.

En cas de survenue d'une réaction systémique lors de la phase d'augmentation des doses, il faut reprendre le protocole à une dose

moins importante (repartir 1 ou 2 paliers en arrière) et de poursuivre en utilisant la dernière dose bien tolérée.

6. Pré-traitement

Le traitement préventif par antihistaminique est recommandé car il réduit les réactions locales importantes et aussi dans une certaine mesure les événements indésirables systémiques sans diminuer l'efficacité de l'ITA : grade A. Il est habituellement administré 1 à 2 h avant l'injection et parfois 2 fois par jour. Les experts italiens soulignent le fait que cette prémédication peut masquer les signes d'alertes d'une réaction plus grave et la rendent optionnelle.

En cas de survenue d'effets indésirables à répétition durant la phase d'escalade de dose, un pré-traitement par omalizumab est possible : grade D.

7. Efficacité

Le degré de protection est moins important en cas d'allergie au venin d'abeille avec une efficacité de 77 à 84 % contre 91 à 96 % avec le venin de guêpe. Les raisons de cet écart ne sont pas encore pleinement élucidées mais des études récentes montrent que cela serait lié à la faible proportion de certains allergènes moléculaires (notamment r Api m10) dans les extraits utilisés pour l'ITA. Ainsi, les patients préférentiellement sensibilisés à Api m10 répondraient moins bien à l'ITA.

L'efficacité est obtenue à la fin de la phase d'escalade de dose. La rapidité d'apparition de la protection de l'ITA au venin d'abeille

a été étudiée par Goldberg : 89 % des patients toléraient le test de repiquûre une semaine après que la dose d'entretien ait été atteinte [8].

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Strum GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744–64.
- [2] Bilo MB, Prevettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29(3):180–205.
- [3] Cichocka-Jarosz E, Stobiecki M, Nittner-Marszalska M, Jedynak-Wąsowicz U, Brzyski P, Immunotherapy Section of the Polish Society of Allergology Working Group. Venom allergy treatment practices in Poland in comparison to guidelines: next edition of the national audit. *Postepy Dermatol Allergol* 2019;36(3):346–53.
- [4] Oude Elberink JO, 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.
- [5] Artz L, Bokanovic D, Schwarz I, et al. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy* 2016;71:1632–4.
- [6] Rueff F, Vos B, Oude Elberink JO, et al. Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:617–9.
- [7] Simioni L, Vianello A, Bonadonna P, et al. Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:51–4.
- [8] Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy—how early is it effective? *Allergy* 2010;65:391–5.