

Les désensibilisations difficiles — « *impossibles* » aux venins d'hyménoptères

Dr. Claude PONVERT
(jeune retraité !!!)

Faculté de Médecine Paris Descartes

Service de Pneumo-allergologie
pédiatrique

Hopital Necker-Enfants Malades

Paris

France



Indications de la DS aux venins d'hyménoptères

Stade	Indication DS
Locales	Bilan négatif : NON Bilan positif : NON
Grade 1	Bilan négatif : NON
Grade 2	Bilan positif : NON (sauf si facteurs de risque)
Grade 3	Bilan négatif : NON (trousse + surveillance)
Grade 4	Bilan positif : OUI
Réaction par CI	Bilan négatif : NON Bilan positif : NON



- ❖ **Facteurs de risque associés**
 - âge
 - pathologies (CV et/ou BP)
 - concentration basale de tryptase élevée/maladie mastocytaire
 - degré d'exposition
 - facteurs génétiques: atopie (?), sexe (?)

Complications des DS aux venins d'hyménoptères

(Cadario G et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14: 127-133)

❖ Réactions locales importantes

- fréquence: 4-40% des patients
- influencée par le type de protocole (conventionnel, rush, ultrarush, cluster) et le type d'extrait (aqueux/retard)

❖ Prise en charge

- poursuivre la progression des doses
- antihistaminiques per os ± locaux

DS difficiles aux venins d'hyménoptères

(Cadario G et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14: 127-133)

❖ Réactions généralisées/systémiques

- fréquence = 3.2-49% des patients
- influencée par le type de protocole (conventionnel < rush, ultra-rush, cluster), le venin (abeille > guêpe) et le type d'extrait (aqueux > retard)
- fréquence moyenne = 12% des patients
- bénignes à modérément sévères \approx 2/3 — 3/4
- graves \approx 1/4 — 1/3

DS difficiles aux venins d'hyménoptères: fréquence ?

(Antolin-Amerigo D et al. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14: 449, 12 pages)

Author, year	N	Systemic reactions (%)
Conventional immunotherapy		
Gilman, 1980	23	13%
Golden, 1980	22	18.2%
Wyss, 1993	35	8.6%
Mosbech, 1986	12	8.3%
Alessandrini, 2006	43	11.8% (extraits retard) — 49% (extraits aqueux)
Patella, 2012	24	4.2%
Semi-rush immunotherapy		
Przybilla, 1987	282	39%
Rueff, 1997	144	16.7%
Brehler, 2000	317	22.4%
Wenzel, 2003	178	17.8%

Mais, prémédication anti-H1 fréquente

Author, year	N	Systemic reactions (%)
Rush immunotherapy		
Birnbaum, 1993	46	28.2%
Brehler, 2000	403	10.7%
Sturm, 2002	101	6.9%
Wenzel, 2003	178	17.9%
Bilo, 2009	94	2.5% (venin dialysé) — 27.5% (venin non dialysé)
Goldberg, 2011	179	16.3% (guêpe) — 31.1% (abeille)
Wenzel, 2012	94 (children)	16%
Semi-rush immunotherapy		
Birnbaum, 1993	217	6.9%
Birnbaum, 2003	258	3.2-6.1% (guêpe) — 30% (abeille)
Roll, 2003	67	17.5%
Schiavino, 2004	57	6% (guêpe) — 11% (abeille)
Köhli-Wiesner, 2012	94 (children)	16%

DS difficiles aux venins d'hyménoptères

(Cadario G et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14: 127-133)

❖ Réactions généralisées/systémiques

- fréquence = 3.2-49% des patients
- influencée par le type de protocole (conventionnel < rush, ultra-rush, cluster), le venin (abeille > guêpe) et le type d'extrait (aqueux > retard)
- fréquence moyenne = 12% des patients
- bénignes à modérément sévères ≈ 2/3 — 3/4
- graves ≈ 1/4 — 1/3

❖ Prise en charge (Müller et al. Allergy 1993; 48: 37-46)

1) Réactions générales modérées

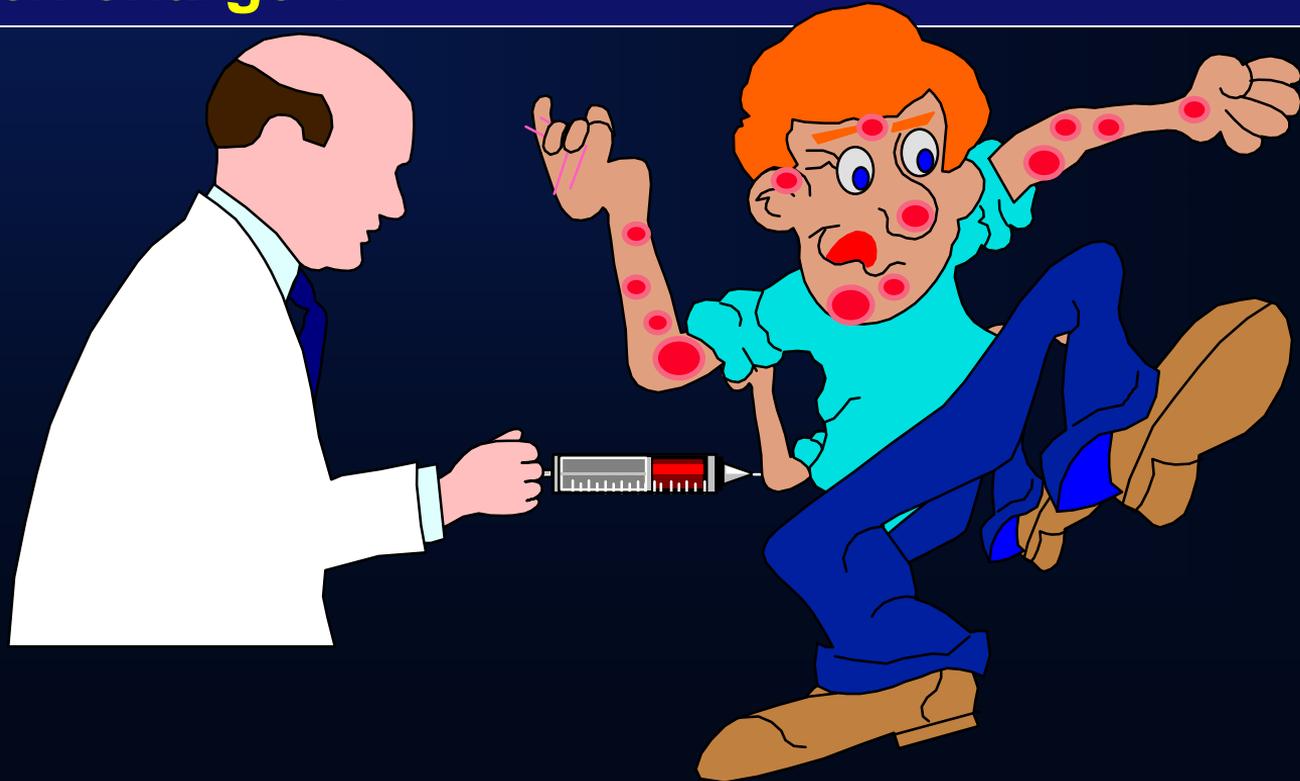
- répéter la dose précédente
- antihistaminiques oraux ou IV

2) Réactions générales sévères

- reprendre à une dose (nettement) plus faible
- prétraitement par antihistaminiques IV
- adrénaline et corticoïdes injectables à disposition
- surveillance +++

DS difficiles aux venins d'hyménoptères:

- facteurs de risque ?
- prise en charge ?



DS difficiles aux venins d'hyménoptères: facteurs de risque ?

Fréquence et gravité des réactions systémiques chez 51 patients de tous âges désensibilisés au venin de guêpe ou d'abeille selon une méthode accélérée sur 9 jours (Ménardo et al, 1983)

Insecte/âge	Enfant	Adulte
Abeille	8,8 % (dont 28 % traitées)	28 % (dont 52 % traitées)
Guêpe	3,4 % (dont 13 % traitées)	9,7 % (dont 33 % traitées)

- » Facteurs de risque de réaction systémique identifiés :
 - DS au venin d'abeille
 - âge: adultes >> enfants

DS difficiles aux venins d'hyménoptères: facteurs de risque ?

(Birnbaum J et al. Clin Exp Allergy 2003; 33: 58-64)

- ❖ Fréquence des réactions systémiques aux injections de venin (méthode ultrarush) en fonction de

Sexe	Masculin	Féminin	p = NS
-------------	----------	---------	--------

Age	Enfants	Adultes	p = NS (mais moins graves chez l'enfant)
Réactions	10.8 %	11.2 %	

Venin	Abeille	Vespula	Poliste	p
Réactions	30 %	3,2 %	6,1 %	0,001

Gravité r. initiale	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	p
Réactions	2,5 %	7,1 %	13,8 %	18,2 %	0,006

Tests cutanés	0,001	0,01	0,1	1	p
Réactions	11,4 %	3,13 %	8,7 %	6,2 %	NS

RASTs (KU/I)	0-3,5	3,5-17,5	17,5-50	50-100	p = NS
---------------------	-------	----------	---------	--------	--------

DS difficiles aux venins d'hyménoptères: facteurs de risque ?

(Korosec P et al. Immunological and clinical factors associated with adverse systemic reactions during the build-up phase of *honeybee venom* immunotherapy. Clin Exp Allergy 2015; 45: 1579-1589.)

Table 3. Multivariable Firth's bias-reduced logistic regression of risk factors for severe systemic reactions during the build-up phase of honeybee venom immunotherapy

	Log OR (95% CI)	OR* (95% CI)	P value
BAT AUC	4.37 (0.33 to 13.22)	79.31 (1.4 to 553682.39)	0.03
Honeybee sIgE	-0.09 (-0.58 to 0.02)	0.91 (0.56 to 1.02)	0.15
Vasp sIgE	0.05 (-0.11 to 0.28)	1.05 (0.89 to 1.32)	0.21
rApi m1 sIgE	0.13 (-0.14 to 1.03)	1.14 (0.87 to 2.81)	0.39
Total IgE	0 (-0.01 to 0.01)	1 (0.99 to 1.01)	0.85
Baseline serum tryptase	0 (-0.22 to 0.06)	1 (0.8 to 1.06)	0.95
Positive SPT or IDT	-1.15 (-4.13 to 1.9)	0.32 (0.02 to 6.66)	0.43
Gender	0.65 (-1.2 to 2.55)	1.92 (0.3 to 12.85)	0.46
Age	-0.04 (-0.12 to 0.03)	0.96 (0.89 to 1.03)	0.26
Cardiovascular disease	1.57 (-0.56 to 3.86)	4.82 (0.57 to 47.67)	0.14
Asthma or allergic disease	0.38 (-4.69 to 4.29)	1.46 (0.01 to 73)	0.83
Beta-blocker	0.07 (-5.74 to 4.42)	1.08 (0 to 82.75)	0.97
ACE inhibitor	-0.09 (-2.7 to 2.6)	0.91 (0.07 to 13.48)	0.94
Anaphylaxis severity	0.39 (-1.18 to 2.09)	1.48 (0.31 to 8.08)	0.61
Reaction latency <5 min	1.03 (-0.6 to 3.34)	2.8 (0.55 to 28.24)	0.22
Absence of cutaneous symptoms	0.35 (-1.84 to 2.79)	1.42 (0.16 to 16.23)	0.75
Head or neck sting	0.94 (-0.71 to 3.67)	2.55 (0.49 to 39.26)	0.27
(Constant)	-3.18 (-8.64 to 1.45)	0.04 (0 to 4.25)	0.18

BAT, basophil activation test; AUC, area under the curve; IDT, intradermal test; SPT, skin prick test; OR, odds ratio.

*Corresponds to a one-unit increase.

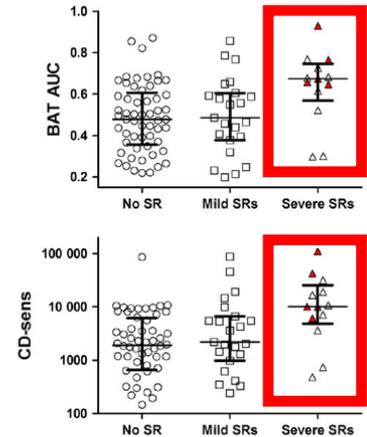


Fig. 3. BAT AUC and CD-sens dot plots for patients with severe, mild, or no SRs during the build-up phase of honeybee VIT. The red dots represent patients in whom build-up was stopped. Horizontal bars represent median and IQR. SRs, systemic reactions; BAT, basophil activation test; AUC, area under the curve; CD-sens, inverse value of EC50 concentration multiplied by 100.

Réactions systémiques aux DS/hyménoptères: facteurs de risque ?

(Rueff F et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 105-111.)

TABLE II. Results of the final generalized additive model for the risk to need an emergency intervention during buildup phase of immunotherapy

Variable	P value	Odds ratio	95% CI	
Therapy with honeybee venom	<.001	3.60	2.36	5.50
Presence of venom specific IgE in serum	.013	6.243	1.435	27.159
Index sting reaction grade III or IV	.149	1.421	0.874	2.310
Female sex	.157	1.349	0.883	2.061
Any antihypertensive medication during therapy	.032	2.144	1.051	4.374
Age at therapy (per year)	.034	0.984	0.970	0.999
Type of dose increase during therapy: conventional	.044	0.397	0.158	0.995
Type of dose increase during therapy: ultrarush	.008	1.787	1.153	2.770
Interval between most recent sting reaction and VIT*	.039	1.199	1.006	1.429
BTC at first office visit†	.004	1.556	1.149	2.108

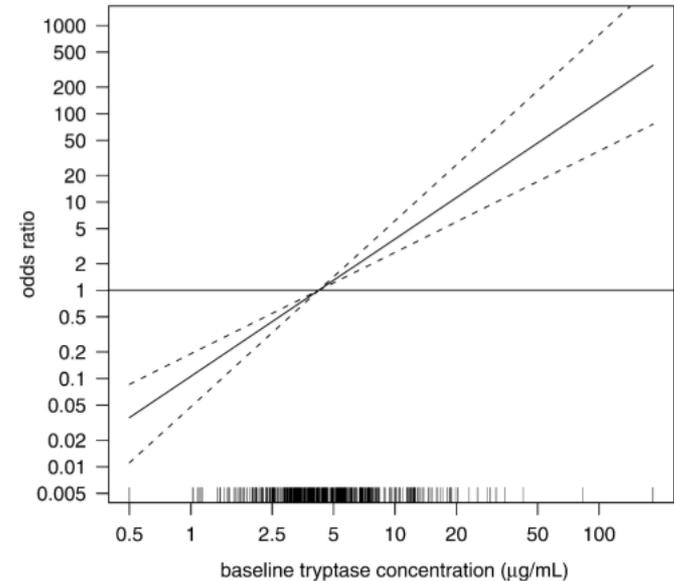


FIG 1. Linear function and 95% confidence band (*dashed lines*) for the effect of BTC on the risk to need an emergency intervention during the buildup phase of vespid immunotherapy (final multivariate generalized additive model). Odds ratios are referred to those of the median of tryptase concentration. The odds ratio of the latter has been set at 1.

Tolérance et efficacité de la DS/hyménoptères chez les patients atteints de maladie mastocytaire ? (Verburg et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2015; 47: 192-196)

Safety and efficacy according to protocol followed during up-dosing phase (conventional/rush) of bee venom immunotherapy in patients with **mast cell disorders.**

Author	Protocol	Patients: n	SSR to VIT : n (%)	Restung: n	SSR to re- sting: n (%)
Bonadonna	Conventional	15	2 (13.3%)	13	2 (15.4%)
Gonzalez de O	Conventional	10	1 (10%)	5	3 (20%)
Total	Conventional	24	3 (8%)	18	5 (27.7%)
Gonzalez de O	Rush	5	2 (40% ?)	4	1 (25% ?)
Verburg	Rush	9	1 (11.1%)	2	0 (0% ?)
Total	Rush	14	3 (21,4%)	6	1 (16.7% ?)

Réactions systémiques aux DS/hyménoptères: facteurs de risque ?

(Ruiz et al. IgE-Api m 4 (dipeptidylpeptidase IV) is useful for identifying a particular phenotype of bee venom allergy. J Investig Allergol Clin Immunol 2016; 26: 355-361).

Table 1. Characteristics of Patients Allergic to *Apis mellifera* Venom by Phenotype

	Phenotype A ^a	Phenotype B ^a	P value
Patients, No. (%)	19 (61.3)	12 (38.7)	
Men, No. (%)	15 (79)	11 (91.6)	.633
Age, mean (SD), y	38 (16.4)	36.4 (19)	.787
Beekeepers, No. (%)	10 (52.6)	8 (66.6)	.484
Cardiovascular risk factor, ^b No. (%)	3 (15.7)	2 (16.6)	1.000
Bee-sting reaction grade, ^c No. (%)			
I	3 (15.7)	2 (16.6)	
II	8 (42)	0	.049
III	7 (36.8)	6 (50)	
IV	1 (5.2)	4 (33.3)	
sIgE to <i>A mellifera</i> , median (IQR), kU/L	4.3 (11.5)	35 (52.6)	.0004
Intradermal reaction test, No. (%)			
0.0001 µg/mL	0	3 (25)	0.011
0.001 µg/mL	6 (31.5)	5 (41.6)	
0.01 µg/mL	1 (5.2)	2 (16.6)	
0.1 µg/mL	7 (37)	1 (8.3)	
≥1 µg/mL	5 (26.3)	1 (8.3)	
Baseline tryptase, median (IQR), µg/L	5.48 (4.4)	5.27 (3)	.584
sIgE nApi m 1, median (IQR), kU/L	5.12 (12)	55.2 (77)	.0004
sIgE rApi m 2, median (IQR), kU/L	1.52 (7)	5.5 (127.5)	.221
sIgE Api m 4, median (IQR), kU/L	0.3 (0.5)	2.7 (8.2)	.0001
sIgG4 <i>A mellifera</i> , median (IQR), µg/mL	698 (1525)	2235 (6590)	.027
sIgG4 Api m 1, median (IQR), µg/mL	1.2 (1.9)	3.3 (3.5)	.096

31 patients DS au venin d'abeille:

- Gr A (n = 19)

—» DS bien tolérée : 1 réaction systémique bénigne (gr. 1) chez 3 patients (10,5%) en cours de DS

—» efficacité = 100% (tolérance des TP réalistes à 1 et 2 ans chez tous les patients)

—» IgE Api m 4 ≤ 0,98 KU/L

- Gr B (n = 12):

—» DS mal tolérée: 17 réactions systémiques ± graves (gr. 1-3), malgré prémédication agressive, en cours de DS chez 2 patients

—» efficacité = 83,3% (réactions systémiques ± graves aux TP réalistes et/ou aux repiqures accidentelles chez 2 patients)

—» IgE Api m 4 > 0,98 KU/L

Oui ... mais quid des autres facteurs de risque possibles ???

Efficacité de la DS/hyménoptères: facteurs de risque ?

(Frick et al. Predominant Api m 10 (icarapin, highly glycosylated protein) sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 1663-71).

115 patients DS au venin d'abeille:

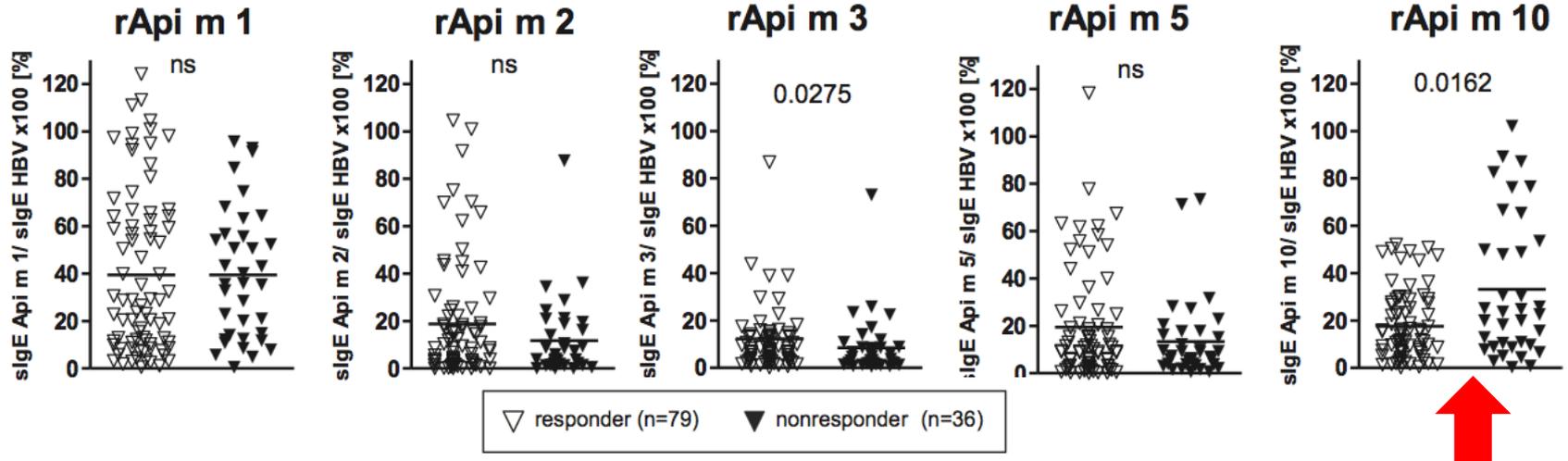
- Gr. responders : tolérant le TP réaliste au 6^e mois (n = 79)
- Gr. nonresponders : réactions systémiques ± graves au TP réaliste au 6^e mois (n = 36)

—» IgE-Api m 10

- facteur de risque d'échec/inefficacité de la DS

- mais quid de la tolérance ?

—» à suivre !!!



DS « impossibles » aux venins d'hyménoptères

❖ Réactions généralisées

- fréquence = 3.2-49% des patients
- influencée par le type de protocole (conventionnel, rush, ultrarush, cluster), le venin (abeille/guêpe) et le type d'extrait (aqueux/retard)
- fréquence moyenne = 12% des patients
- bénignes à modérément sévères \approx 2/3 — 3/4
- graves \approx 1/4 — 1/3

❖ Prise en charge (Müller et al. Allergy 1993; 48: 37-46)

1) Réactions générales modérées

- répéter la dose précédente
- antihistaminiques oraux et/ou IV

2) Réactions générales sévères

- reprendre à une dose (nettement) plus faible
- antihistaminiques IV
- adrénaline \pm corticoïdes injectables si besoin
- surveillance +++

—» arrêt si récurrences à des doses/concentrations faibles malgré un prétraitement agressif

DS « impossibles » aux venins d'hyménoptères: facteurs de risque ?

(Bonadonna P et al. Mastocytosis and insect venom allergy : a review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 347-353.)

Table 4 Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders

Reference	No. of patients	Diagnosis	No. of patients stop VIT due to side-effects
Müller <i>et al.</i> [26]	2	2 cutaneous mastocytosis	0
Kors <i>et al.</i> [27]	3	3 ISM	2
Engler and Davis [41]	1	1 systemic mastocytosis	0
Fricker <i>et al.</i> [1]	10	3 systemic mastocytosis 7 cutaneous mastocytosis	0
Haeberli <i>et al.</i> [5]	10	only raised tryptase	1/10
Dubois [3]	12	7 ISM 5 only raised tryptase ^d	6 2
Bonadonna <i>et al.</i> [9**]	16	16 ISM	0
Gonzales de Olano <i>et al.</i> [7]	21	21 ISM	0
Total	75	53 ISM 9 cutaneous mastocytosis 15 only raised tryptase	11/75 15%



DS/hyménoptères: facteurs de risque d'efficacité faible/inefficacité ?

Risk factors of objective systemic reaction to re-sting in patients hyposensitized for hymenoptera venom immunotherapy (Rueff et al. Clin Exp Allergy 2014; 44: 736-46).

Variable	P-value	Odds ratio
ACE inhibitor medication at sting challenge	< 0.001	5.24
Therapy with honeybee venom	< 0.001	5.09
Systemic allergic reaction during VIT	< 0.001	3.07
BTC > 20.0 µg/L and/or adult-onset MIS (high likelihood to suffer from SM)	0.003	2.74
Time interval between the end of build-up and sting challenge (per month) ¹	0.017	0.68
Double VIT for a simultaneous bee and vespid venom allergy	0.027	0.51
High venom dose (200 µg) during maintenance therapy	0.075	0.58

Effectiveness of venom immunotherapy in patients with mast cell disease (Niedoszytko M et al. Immunol Allergy Clin N Amer 2014; 34: 365-381).

Authors, Ref. Year	Time of Sting Challenge	No. (%) of Patients with Systemic Reaction in Sting Challenge	No. (%) of Patients with Systemic Reaction on Field Sting	Cumulative No. of Reactions to Re-Sting
Rueff et al, ²² 2006	6–12 mo after reaching maintenance dose	7/33 (21.6)	—	7/33 (21.6)
Dubois, ²¹ 2004	ND	—	6/7 (85)	6/7 (85)
Bonadonna et al, ²³ 2009	ND	—	2/13 (15)	2/13 (15)
Haerberli et al, ¹⁴ 2003	3–5 y of VIT	4/10 (40)	—	4/10 (40)
Fricker et al, ³⁰ 1997	Maintenance dose	0/3	1/3 (33)	1/6 (16)
González de Olano et al, ¹⁵ 2007	ND	—	3/12 (25)	3/12 (25)
Engler & Davis, ⁵³ 1994	ND	—	0/1	0/1
Bonadonna et al, ⁵⁴ in press	ND	—	7/50 (14)	7/50 (14)
Total	—	11/46 (23.9)	19/132 (20.0)	30/132 (22.7)

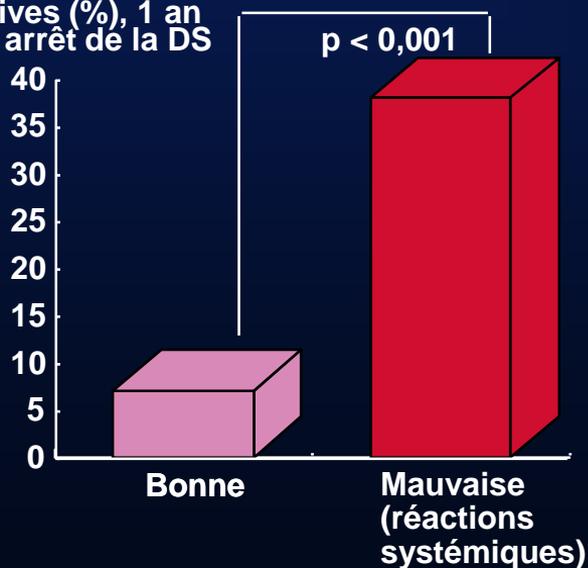
Abbreviation: ND, not done.

**vs. 5% (guêpe)
-20% (abeille) chez
autres patients DS**

Critères d'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères

❖ tolérance des injections de venin pendant la DS (Muller et al, 1991)

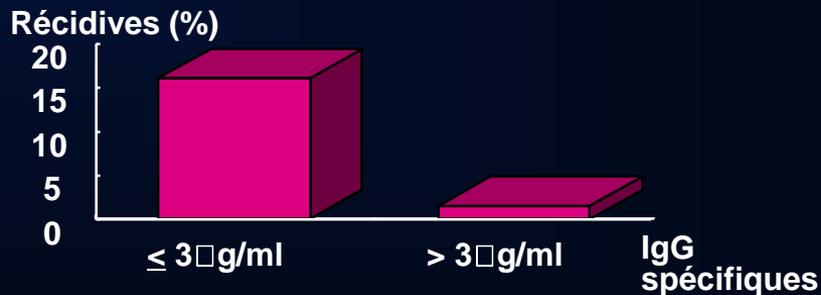
Récidives (%), 1 an après arrêt de la DS



❖ diminution/négativation de la réactivité cutanée et/ou de la concentration des IgE spécifiques

❖ tolérance des repiquères accidentelles ou provoquées

❖ augmentation de la concentration des IgG(4) sériques spécifiques (Golden, 1992: non consensuel)



Amélioration de la tolérance (et l'efficacité ?) de la DS aux venins d'hyménoptères

- ❖ Müller UR et al. **Clinical and immunological effects of H1 antihistamines preventive medication during honeybee venom immunotherapy.** JACI 2008; 122: 1001-1007 : 54 patients désensibilisés par ultra-rush pour HSI grave au venin d'abeille
 - » 27 patients sous anti-H1 (levocétirizine 5 mg/24h)
 - » 27 patients sous placebo

❖ Résultats

Paramètres/patients	Anti-H1	Placebo	p
Nombre d' injections (ultra-rush)	261	252	NS
Réactions (%tage / nb d' injections)			
- systémiques/généralisées	7	19	0,01
- systémiques/généralisées graves	6	16	0,03
TP réalistes au 4 ^e mois : nombre	27	23	
Réactions systémiques/TP réalistes			
- bénignes-modérées	3	0	NS
- graves	3	2	NS

Amélioration de la tolérance (et l'efficacité ?) de la DS aux venins d'hyménoptères par les extraits dialysés

Bilo MB et al. The VISYT trial : venom immunotherapy safety and tolerability with purified vs non purified extracts. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103: 57-61.

➤ **Patients & méthodes** : 94 patients DS aux venins de guêpe vespula (n = 56) ou d'abeille (n = 38), selon une méthode hyperaccélérée, par:

—» venins non dialysés (n = 50)

—» venins dialysés (n = 44)

➤ **Tolérance : taux de réactions/1401 injections**

Réactions	Extraits dialysés	Extraits classiques	p
Locales	0.5 %	2.3 %	< 0.001
Systémiques	0.3 %	0.8 %	NS

➤ **Efficacité : résultats en attente (???)**

Amélioration de (la tolérance et) l'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères par les extraits adsorbés ?

Ruëff F et al. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy : a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide-adsorbed preparations. Allergy 2004; 59: 589-595.

Patients & méthodes:

- 65 patients désensibilisés pour réaction anaphylactique au venin d'abeille
- modalités diverses de DS (extrait aqueux vs. adsorbé sur hydroxyde d'Al)
- suivi pendant 12 mois (tolérance des repiquères accidentelles)

Groupe	A (n = 21)	B (n = 21)	C (n = 23)	p
Modalités de la DS:				
- augm. des doses	Aqueux (rush)	Aqueux (rush)	Adsorbé (lente)	
- entretien	Aqueux	Adsorbé	Adsorbé	
R. locales (augm. doses)	7,6 %	7,6 %	3,9 %	0,05
R. locales (entretien)	49 %	12,1 %		< 0,001
R. systémiques	31 %		13 %	≈ 0.05
Tolérance des repiquères	85 % (17/20)	89 % (16/18)	83 % (15/18)	NS

Amélioration de la tolérance et l'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères par les anti-IgE ?

Ttt par anti-IgE	Prétraitement seul	Prétraitement + entretien
Soriano-Gomis et al (JACI 2008)		Echec
Galera et al (JIAI 2009)		Succès
Kontou-Fili et al (Allergy 2008)		Succès
Kontou-Fili et al (Allergy 2009)		Succès
Waked et al (Rev Fr Allergol 2015)		Succès
Boni et al (Clin Mol Allergy 2016)		Echec/succès (*)
Drouet et al (Rev Fr Allergol 2017)		Succès
Abou-Taam et al (Allergy 2012)	Succès	
Averbeck et al (Allergy 2008)	Succès	
Droicourt et al (PAI 2018: submitted)	Succès	
Rerinck et al (JACI 2008)	Succès	
Ricciardi (Int J Immunopath Pharmacol 2016)	Succès	
Schultze et al (Allergy 2007)	Succès	
Wedi et al (JWAO 2007)	Succès	
(*) Echec à 300 mg/succès à 450 mg		

Pierre G : garçon de 15 ans lors du bilan initial (DN = 28/12/93)

Histoire clinique : 2 réactions associant urticaire généralisée, dysphonie + dyspnée laryngée, de chronologie immédiate (quelques minutes), après des piqûres d'abeille (insecte identifié), à la campagne, au printemps 2004 et au printemps 2006.
Prise en charge des réactions : médicaments injectables (lesquels ???) aux urgences hospitalières.

Délai entre 2^e réaction et bilan : 1 an

Antécédents notables, facteurs associés, points particuliers :

- fils d'apiculteur
- piqûres antérieures tolérées (réactions locales ± importantes) avant la 1^e réaction systémique ;
- dermatite atopique et rhinite allergique.

1^{er} bilan allergologique (Février 2007) :

- prick-test phosphate de codéine = 4/15 mm
- prick-test témoin négatif = 0/0 mm
- prick-test venin d'abeille (1 mg/ml) = 0/0
- IDR venin d'abeille (concentration = 0,001 µg/ml) = 5/8 mm
- IgE spécifiques venin d'abeille = 2,11 KU/L
- tryptase : ND

Diagnostic : allergie immédiate (grade 3) au venin d'abeille.

Que faire et pour quelles raisons ?

- DS-venin d'abeille
- réaction grave, bilan franchement positif (TC notamment), facteurs de risque (atopie, exposition)

Pierre G : garçon de 15 ans lors du bilan initial (DN = 28/12/93)

DS accélérée (mars 2007) : interrompue à J3, suite à 3 réactions répétées (urticaire géante, dyspnée laryngée et toux spasmodique) aux injections de 40, puis 20 et 20 µg de venin d'abeille, malgré une prémédication par antihistaminiques (Polaramine : 1 ampoule avant chaque injection) et reprise prudente de la DS à la dose antérieurement bien tolérée de 10 mg.

Que faire ?

2^e DS accélérée (janvier 2008) : effectuée 15 jours après un traitement par 150 mg d'omalizumab (Xolair), pour un poids de 56 kg et une concentration des IgE sériques totales de 95 KU/l. Parfaitement tolérée.

De Janvier 2008 à Novembre 2013 :

- tolérance parfaite des injections d'entretien de venin d'abeille (toutes les 4 semaines pendant les 18 premiers mois, puis 5 semaines d'intervalle pendant les 18 mois suivants, puis 6 semaines d'intervalle)
- repiqûre accidentelle par une abeille parfaitement tolérée en 2009
- diminution régulière de la réactivité cutanée et des concentrations des IgE sériques spécifiques.

Dernier bilan (Novembre 2013) :

- prick-test phosphate de codéine = 8/15 mm
- prick-test témoin négatif = 0
- TC venin d'abeille = 0/0 (négatifs) jusqu'à l'IDR à la concentration de 1 µg/ml.
- IgE spécifiques venin d'abeille = 0,81 KU/L

Quelle décision et pourquoi ? ... arrêt de la DS (négativisation des TC après 5 ans de DS)

Drouet M et al. Une immunothérapie difficile chez un patient allergique au venin de guêpe porteur d'une mastocytose. Rev Fr Allergol 2017 ; 57 : 590-592.

Mme LC, 30 ans:

- Choc anaphylactique gravissime, avec séquelles neurologiques, après piqûre de guêpe
- TC: ND
- IgE sp guêpe vespula = 39 KU/L
- IgE sp Vev v 5 = 19 KU/L
- Tryptase basale = 30 µg/l —» biopsie médullaire —» diagnostic: mastocytose systémique indolente
- DS-guêpe vespula —» choc grave (0,1 ml à 10^{-7} µg/ml)
- 2^e tentative sous Xolair répété: succès

Tableau 1

Calendrier des injections d'omalizumab par rapport à la mise en place de l'immunothérapie au venin de guêpe.

Préparation Xolair

Injection musculaire réalisées en hospitalisation de jour

J0	14/10/2016	Xolair 150 mg	←
J15	28/10/2016	Xolair 150 mg	←

Mise en place de la désensibilisation au venin de guêpe vespula

Hospitalisation de 3 jours en réanimation médicale – CHU Angers

J30-31-32	15-16-17/11/2016	Xolair 150 mg → 10/20 min → ITS guêpe vespula sur 3 jours	←
-----------	------------------	---	---

1^{er} rappel à 8 jours

J39	24/11/16	Xolair 300 mg → 10/20 min → rappel ITS guêpe vespula	←
-----	----------	--	---

2^e rappel à 21 jours –

J60	9/12/16	Xolair 300 mg → 10/20 min → rappel ITS guêpe vespula	←
-----	---------	--	---

Puis rappels tous les mois

J90		Xolair 300 mg → 10/20 min → rappel ITS guêpe vespula	←
-----	--	--	---

J120		Xolair 300 mg → 10/20 min → rappel ITS guêpe vespula	←
------	--	--	---

J150		Xolair 300 mg → 10/20 min → rappel ITS guêpe vespula	←
------	--	--	---

Amélioration de la tolérance et l'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères par les anti-IgE ?

Ttt par anti-IgE	Prétraitement seul	Prétraitement + entretien
Soriano-Gomis et al (JACI 2008)		Echec
Galera et al (JIAI 2009)		Succès
Kontou-Fili et al (Allergy 2008)		Succès
Kontou-Fili et al (Allergy 2009)		Succès
Waked et al (Rev Fr Allergol 2015)		Succès
Boni et al (Clin Mol Allergy 2016)		Echec/succès (*)
Drouet et al (Rev Fr Allergol 2017)		Succès
Abou-Taam et al (Allergy 2012)	Succès	
Averbeck et al (Allergy 2008)	Succès	
Droicourt et al (PAI 2018: submitted)	Succès	
Rerinck et al (JACI 2008)	Succès	
Ricciardi (Int J Immunopath Pharmacol 2016)	Succès	
Schultze et al (Allergy 2007)	Succès	
Wedi et al (JWAO 2007)	Succès	



Yilmaz et al. Asia Pac Allergy 2018; 8: e2 (4 pages): tolérance des injections de venin en cours de rush puis lors des premières injections d'entretien sous omalizumab, mais réaction anaphylactique grave à l'injection d'entretien suivante, après l'arrêt de l'omalizumab.

Amélioration de la tolérance et l'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères par les anti-IgE ?

1) L'omalizumab semble être actuellement le seul traitement permettant de mener à bien les DS « *impossibles* » aux venins d'hyménoptères, même si, chez les patients traités en continu, l'efficacité de la DS semble pouvoir être attribuée à l'omalizumab plutôt qu'à la DS elle-même.

2) Les problèmes en suspens ?

— dose optimale variable d'un patient à un autre : pourquoi ?

— prétraitement/rush vs prétraitement + cotraitement/rush & entretien : pourquoi ?

— durée, critères et modalités d'arrêt chez les patients cotraités pendant l'entretien ?

— succès chez certains patients et échecs (y compris à fortes doses d'omalizumab) chez d'autres : pourquoi ?

—» *facteurs prédictifs à déterminer !!!*

Ponvert C. Incidence des réactions anaphylactiques graves bloquant la poursuite de la DS aux venins d'hyménoptères chez l'enfant : Novembre 1999-Février 2016 (étude rétrospective NP).

Patients et méthode :

- nb = 90 (67 M + 33F) rapportant des anaphylaxies graves (grades 3-4)
- DS : rush (3,5 jours) + injections d'entretien par le médecin
- DS guêpe vespula (dont 2 frelons) = 63
- DS abeille = 27
- perdus de vue ou arrêts prématurés par parents pendant entretien : n = 18

Résultats:

- DS sans problèmes importants : n = 84 (dont 5 en entretien bien toléré)
- arrêt à 1 an d'entretien pour phénomène d'Arthus + maladie sérique : n = 1
- **réactions anaphylactiques graves (grades 3-4) pendant le rush : n = 5/90 (5.6%)**
 - arrêt définitif en cours de rush : n = 2 (2 abeilles/enfants d'apiculteurs)
 - reprise avec succès/prétraitement par l'omalizumab : n = 3 (2 abeilles/enfants d'apiculteurs + 1 guêpe)

Dubois AEJ. Mastocytosis and Hymenoptera allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4: 291-295.

- ◆ The treatment of patients with systemic mastocytosis with venom immunotherapy is controversial because of doubts about the tolerability and efficacy of this treatment.
- ◆ If venom immunotherapy is given, it is necessary to caution patients regarding the possible diminished efficacy of this treatment.
- ◆ In most European centers, patients are generally encouraged to relinquish their Epipen on reaching the venom immunotherapy maintenance dose, because the Epipen is known to have a negative influence on health-related quality of life. However, in view of the concerns about efficacy of venom immunotherapy in patients with systemic mastocytosis, it would seem prudent to advise these patients to continue carrying their Epipen despite undergoing venom immunotherapy.
- ◆ *This may also be true in patients without mastocytosis but with difficult immunotherapy.*

Les désensibilisations difficiles/impossibles aux venins d'hyménoptères



Merci bien pour votre attention !!!