



Thèse

2009

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Les effets secondaires tardifs de l'immunothérapie spécifique chez l'enfant

Caubet, Jean-Christophe

How to cite

CAUBET, Jean-Christophe. Les effets secondaires tardifs de l'immunothérapie spécifique chez l'enfant. Doctoral Thesis, 2009. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:5446

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:5446>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:5446](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:5446)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de Médecine Clinique

Département de Pédiatrie

Service de Pédiatrie

Thèse préparée sous la direction
du Docteur P. Eigenmann, CC et de la Professeure C-A Siegrist

Les effets secondaires tardifs de l'immunothérapie spécifique chez l'enfant

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Jean-Christoph Caubet

de

Genève (GE)

Thèse n°

Genève

2009

**Les effets secondaires tardifs de l'immunothérapie spécifique
chez l'enfant**

Thèse basée sur l'article :

Late side-effects during systemic immunotherapy in children.

J.-C. Caubet, P. A. Eigenmann. Allergy 2008 Nov;63(11):1561-1562

1. INTRODUCTION

- a. Indications et contre-indications de l'immunothérapie spécifique (ITS)**
- b. Les différentes modalités d'administration de l'ITS**
- c. Mécanismes d'action de l'ITS**
- d. Bénéfices de l'ITS**
- e. Conclusion**

2. RESUME DE L'ETUDE CLINIQUE

3. ETUDE CLINIQUE

- a. Introduction**
- b. Materials and methods**
 - i. Patients**
 - ii. Allergen extracts and administration schedule**
 - iii. Data collection and analysis**
 - iiii. Adverse reaction classification**
 - iiiii. Statistical methods**
- c. Results**
 - i. Factors affecting development of systemic reactions**
 - ii. Time of onset of reactions**
- d. Discussion**
- e. References**

4. VERSION PUBLIEE

1. INTRODUCTION

Depuis sa description en 1911 par Noon et Freeman ⁽¹⁾, l'immunothérapie spécifique (ITS) a été très largement utilisée, par voie sous cutanée, dans le traitement des maladies allergiques. Elle reste actuellement le seul traitement à visée étiologique de l'allergie ⁽²⁾. Par analogie avec les vaccins, le principe est d'administrer la substance délétère, ici l'allergène, dans le but d'induire un mécanisme immunologique de tolérance. Pour être efficace et éviter les effets secondaires anaphylactiques, l'allergène doit en principe être administré à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée protégeant des symptômes lors de l'exposition naturelle. Actuellement, l'ITS est administrée selon des protocoles reconnus et validés et en fonction des données de la médecine fondée sur les preuves. Ces données ont permis d'établir des règles précises concernant ce traitement, édictées par des recommandations internationales ⁽²⁾.

a. Indications et contre-indications de l'ITS

Avant de débiter le traitement, une sélection appropriée des patients et de(s) allergène(s) est impérative. L'ITS est réservée aux enfants de plus de 5 ans⁽²⁾. Elle peut être considérée pour le traitement de la rhinite allergique chez les patients ayant des symptômes significatifs malgré des mesures d'éviction des allergènes raisonnables (lorsqu'elles sont possibles), et un traitement symptomatique maximal ⁽³⁾. Bien que des critères similaires s'appliquent aux patients souffrant d'un asthme allergique, un asthme mal contrôlé est une contre-indication en raison du risque élevé de réaction systémique sévère ⁽³⁾. Ce traitement peut alors être débuté chez les enfants ayant une sensibilisation IgE-dépendante démontrée par des tests cutanés, et si nécessaire par des dosages des IgE spécifiques circulantes, à la condition formelle que ces tests soient cohérents avec la clinique. Le(s) allergène(s) utilisé(s) pour l'ITS sont en effet choisis en fonction de leur relevance clinique.

Quant à l'ITS au venin d'hyménoptère, l'indication est posée par une anamnèse de réaction systémique de stade III ou IV selon la classification de Müller et par la présence de tests cutanés positifs et d'IgE spécifiques ⁽³⁾. L'immunothérapie peut être simple ou double (guêpe et abeille). Elle peut aussi être discutée en cas de réaction systémique moins grave mais accompagnée d'une exposition importante aux hyménoptères ⁽³⁾.

Parmi les contre-indications les plus fréquentes ⁽³⁾, on citera : un traitement concomitant de β -bloquants, une affection maligne ou immunologique, une observance médiocre et un asthme sévère non contrôlé par les traitements médicamenteux. Il existe également des contre-indications temporaires : maladie intercurrente infectieuse avec fièvre, aggravation des symptômes allergiques, vaccination (l'injection ne sera faite que 7 jours après le vaccin), etc.

b. Les différentes modalités d'administration de l'ITS

Pendant plusieurs décennies, la voie sous-cutanée était la seule utilisée. Elle consiste en l'injection sous-cutanée une fois par semaine de doses progressivement croissantes d'allergènes. Après obtention de la dose-plafond, les injections sont ensuite régulièrement espacées à un rythme mensuel pendant 3 à 5 ans. Il s'agit là d'un schéma perannuel. Il existe d'autres schémas d'administration de l'ITS et notamment un schéma pré-saisonnier dont l'efficacité est plus discutée. Dans ce cas, les injections sont administrées approximativement une fois par semaine pendant l'hiver et sont arrêtées juste avant que la saison pollinique débute. Ceci est répété tous les ans pendant 3 à 5 ans.

S'agissant des protocoles de désensibilisation aux venins d'hyménoptères, après l'époque héroïque des extraits injectés provenant de corps totaux d'insectes, l'évolution s'est faite vers des traitements dont la phase initiale s'est raccourcie au fil du temps, jusqu'aux protocoles dits de rush de quelques jours à quelques heures. Une fois le traitement initié, le patient reçoit une injection mensuelle durant 3 à 5 ans, parfois à vie, notamment en cas de mastocytose systémique ⁽⁴⁾.

A noter que depuis quelques années, il existe une immunothérapie sublinguale pour les allergies respiratoires. L'allergène est déposé sous la langue, avec différents schémas d'administration possible. Toutefois, chez l'enfant, l'efficacité de ce traitement n'est actuellement pas clairement démontrée ⁽²⁾.

c. Mécanismes d'action de l'ITS

Bien qu'il s'agisse d'une thérapeutique ancienne, ce n'est que récemment que ces mécanismes d'action ont commencé à être élucidés⁽⁵⁾, grâce aux progrès dans la connaissance des mécanismes moléculaires de la réaction allergique. En premier lieu, on

observe une diminution de la réactivité de diverses cellules sanguines effectrices telles que les éosinophiles et les basophiles ^(6, 7). Parallèlement à ceci, on constate une augmentation de production des IgG, et en particulier des IgG4, avec une baisse progressive du titre des IgE spécifiques ^(8, 9, 10). Ces variations interprétées comme favorables sont cependant très lentes à apparaître et l'impression clinique, par exemple dans l'immunothérapie aux venins d'hyménoptères, montre que la protection est obtenue bien avant. L'effet bloquant des anticorps de classe IgG demeure une explication, mais certainement très partielle, des phénomènes observés ⁽¹⁰⁾. De plus, en l'absence de persistance de ces anticorps, les malades n'en demeurent pas moins bien protégés. Ceci rend également compte du fait que ce type d'anticorps ne constitue pas un marqueur de l'efficacité de l'immunothérapie.

Par ailleurs, on note une réorientation de la réponse immunitaire Th2 prédominante vers une réponse du type Th1 avec pour conséquence une réduction de la production des cytokines interleukines (IL)4, et IL5 et à l'inverse une sécrétion accrue d'Interféron (IFN) ⁽¹¹⁾. Si l'on associe à la réflexion les dernières découvertes portant sur la régulation immunitaire avec les cellules régulatrices Th3, Tr1 et les cellules CD4+CD25+, des explications plausibles apparaissent ^(12, 13). La réponse cellulaire T régulatrice entraîne non seulement une abolition de la prolifération lymphocytaire T induite par l'allergène mais également la suppression de la sécrétion des cytokines Th2 et Th1. Ces cellules T régulatrices agissent via 2 médiateurs essentiels : l'IL 10 ^(13, 14) et le transforming-growth factor beta (TGFβ) ⁽¹⁵⁾, responsables à la fois de la suppression de la production d'IgE et d'une synthèse accrue des IgG4. Ces mêmes cellules T-régulatrices sont capables directement ou indirectement de réduire l'activation du mastocyte ou de l'éosinophile, réduisant de ce fait la réponse inflammatoire locale.

d. Bénéfices de l'ITS

S'agissant des allergènes respiratoires, lorsque les indications sont scrupuleusement respectées (sélections des malades et des allergènes), et ses modalités bien appliquées (injections régulières de la dose d'entretien la plus élevée possible, dose cumulative élevée atteinte à l'arrêt du traitement), l'ITS induit une réduction significative de la réactivité à l'allergène, reflétée par une diminution des scores symptomatiques et médicamenteux et par une réduction de la réactivité cutanée, oculaire, nasale et/ou bronchique aux tests de provocation spécifiques ^(2, 16). De plus, dans l'allergie

respiratoire, l'ITS induit généralement une réduction de l'hyperréactivité bronchique et/ou nasale non spécifique. L'ITS permet donc de diminuer la sévérité des symptômes sans toutefois les éliminer. A noter que l'efficacité clinique est dose dépendante. Ainsi, une dose minimale est nécessaire pour produire un contrôle efficace des symptômes. L'effet thérapeutique augmentant avec le temps, on ne voit généralement pas d'effet avant au moins 6 mois de thérapie. Toutefois, en moyenne 25 % des patients ne répondent pas à ce traitement ⁽²⁾. Cela varie significativement en fonction de l'allergène utilisé. La cause de cette « non réponse » chez certains patients n'est actuellement pas élucidée.

De plus, l'ITS est capable de modifier l'histoire naturelle de la maladie allergique en réduisant l'apparition de nouvelles sensibilisations ainsi que le risque d'évolution de la rhinite allergique vers un asthme ⁽²⁾.

S'agissant de l'allergie au venin d'hyménoptères, l'immunothérapie est hautement efficace, donnant une protection à plus de 95 % des patients bénéficiant de ce traitement ^(17, 18, 19).

d. Les effets secondaires et les risques de l'ITS

L'ITS par voie injectable peut s'accompagner d'effets secondaires qui vont des réactions locales et loco-régionales, le plus souvent bénignes, aux réactions anaphylactiques systémiques sévères, en passant par les réactions systémiques sans gravité s'il s'agit d'une rhinite, mais potentiellement beaucoup plus sérieuses lorsqu'il s'agit d'asthme. Ces effets secondaires justifient les précautions de bonne pratique proposées par les recommandations internationales ⁽²⁾: injection réalisée par un médecin après vérification de l'état clinique, surveillance médicale au moins une demie heure après l'injection, dans un environnement équipé (matériel de réanimation à disposition) avec un personnel formé. Dans ce contexte, une information au patient du rapport bénéfice/risque est indispensable.

Les essais cliniques rapportent que 3 à 7 % des patients présentent une réaction systémique et qu'une de ces réactions apparaît toutes les 250 à 1600 injections ⁽²⁰⁾. Ces réactions peuvent être limitées à de l'urticaire mais 40 à 70% comprennent des manifestations respiratoires (stridor, rhinite ou wheezing) et environ 10% une hypotension. Le risque d'accident létal lors d'une injection de désensibilisation est très

faible : il est estimé selon les études de 1 pour 2 à 3 millions d'injections ⁽²¹⁾. Le risque de réaction est plus élevé durant la phase d'augmentation des doses, mais environ la moitié des réactions surviennent durant la phase de maintenance. Des accidents sévères peuvent survenir même lorsque la dose injectée est stable. Les facteurs de risque pour une réaction systémique sont principalement l'asthme, l'injection durant la saison pollinique et l'utilisation de bêta-bloquant ⁽²⁾.

La grande majorité des réactions systémiques sévères survient dans les 30 minutes après l'injection. S'agissant des réactions dites retardée, c'est-à-dire survenant après la période de surveillance de 30 minutes, peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature ^(2, 22). L'incidence et la gravité potentielle de ces réaction est sous estimée. En effet, bien que ces réactions semblent être la plupart du temps légères (rhinite, urticaire), elles peuvent être plus sévères puisque certains patients présentent une exacerbation de leur asthme, quelques heures après l'injection.

e. Conclusion

L'ITS est efficace dans le traitement des allergies respiratoires (rhinite et asthme allergique) et en cas d'allergie au venin d'hyménoptères. Les données cliniques récentes confirment que l'ITS est actuellement le seul traitement susceptible de modifier le terrain atopique et l'histoire naturelle de l'enfant allergique. Toutefois, l'utilisation de ce traitement est limitée en raison de la crainte des effets secondaires. La crainte principale reste actuellement la survenue d'une réaction anaphylactique sévère, généralement dans les 30 minutes suivant l'injection, motivant une surveillance médicale intensive durant cette période.

Notre étude avait pour but d'évaluer les effets secondaires de l'immunothérapie sous cutanée chez l'enfant. Ainsi, en incluant l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une immunothérapie à la consultation d'allergologie pédiatrique des Hôpitaux Universitaires de Genève, nous avons revu systématiquement toutes les réactions post immunothérapie, y compris les réactions tardives. Nous avons observé qu'une proportion significative des réactions légères à modérées (47.8%) survient après la période de surveillance de 30 minutes. Dans la littérature, les réactions retardées sont mal analysées et leur gravité potentielle est sous-estimée. Dans notre travail, les réactions ont été notées systématiquement, ce qui peut expliquer l'incidence plus élevée

de ces réactions systémiques tardives, par rapport aux chiffres plus faibles rapportés dans des études précédentes (2, 22). Cette incidence élevée devrait modifier la prise en charge actuelle, avec notamment une meilleure information du patient et de sa famille. En effet, ce type d'effet secondaire peut conduire à une interruption du traitement en raison d'une anxiété importante à domicile.

Dans l'avenir, une amélioration de ce traitement ancien est encore possible du fait des progrès technologiques dans la purification, la caractérisation et la production des allergènes. Ceux-ci devraient permettre de disposer d'extraits plus performants dans la stimulation sélective des voies du système immunitaire mises en jeu au cours de l'ITS. Ces avancées constituent un véritable renouveau pour l'ITS qui reste un volet essentiel de la prise en charge des maladies allergiques. Les nouvelles techniques devraient également permettre de diminuer les effets secondaires de ce traitement et ainsi de pouvoir le diffuser plus largement.

Références:

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
2. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. EAACI, Immunotherapy Task Force, Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1-20.
3. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(Suppl. 44):1-42.
4. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity Group. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-1470.
5. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-789.
6. Jutel M, Muller UR, Fricker M, Rihs S, Pichler WJ, Dahinden C. Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1112-1118.
7. Plewako H, Wosinska K, Arvidsson M, Bjorkander J, Skov PS, Hakansson L et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:346-353.
8. Van Ree R, Van Leeuwen WA, Dieges PH, Van Wijk RG, De Jong N, Brewczynski PZ et al. Measurement of IgE antibodies against purified grass pollen allergens (Lol p 1, 2, 3 and 5) during immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1997;27:68-74.

9. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effects of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J allergy Clin Immunol* 1982;70:261-271.
10. Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:313-318
11. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, et al. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995;154:4187-4194.
12. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961-968.
13. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wütrich B, Blaser K. Role of IL-10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.
14. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1255-1261.
15. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-1214.
16. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-472.
17. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial in insect hypersensitivity. *New Engl J Med* 1978;299:157-161.
18. Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity: bee venom versus whole body product. *Allergy* 1979;34:369-378.
19. Brown S, Wiese M, Blackman K, Heddle R. Ant venom immunotherapy: a double blind, placebo controlled cross over trial. *Lancet* 2003;361:1001-1006.
20. Greenberg MA. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin immunol* 1986;77:865-870.
21. Tinkelman DG, Cole WQ III, Tunno J. Immunotherapy: a one year prospective study to evaluate risk factors of systemic reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:8-14.
22. Gastaminza J, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernandez E, Munoz D. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003;33:470-474.

2. RESUME DE L'ETUDE CLINIQUE

Background: Subcutaneous immunotherapy has been proven to be effective for the treatment of respiratory or hymenoptera venom allergy in children. Nevertheless, potentially severe side-effects have been reported in the literature, mostly in the adult population.

Objective: To identify the pattern of severe side-effects during systemic immunotherapy in children.

Methods: We analysed all visits from 2001 to 2006 for immunotherapy at the Paediatric Allergic Outpatient Clinic of the Geneva University Hospital. During this time period, data were recorded in an electronic patient filing system allowing systematic retrieving of information on side effects.

Results: A total of 1278 injections were administered to 44 patients. One-hundred-seventy-three reactions were identified (13.6%), out of which 120 (9.4%) were local and 53 (4.1%) systemic. Systemic reactions have been observed in 26 patients. The highest number (107/173) of the reactions occurred during the maintenance phase. Nevertheless, systemic reactions were most frequent during the initial build-up period (ratio of reactions to the number of injections). Most importantly, we observed a 4.6 times higher probability (95% confidence interval: 2.5-9.9) of a systemic reaction rather than a local reaction after the 30 minutes observation period in the clinic ($p < 0.01$). However, all severe reactions requiring an immediate treatment occurred within 30 minutes after injection.

Conclusion: Immunotherapy is a safe treatment in the paediatric population. Severe systemic reactions are rare (0.5%) and well controlled with correct treatment in an appropriate clinical setting. However, late systemic reactions (>30 minutes) are more frequent than suspected and deserve appropriate information to the patient.

4. ETUDE CLINIQUE

a. Introduction

Since the pioneering work by Noon and Freeman (1), allergen-specific immunotherapy (IT) has been part of the treatment of allergic diseases for nearly a century. Subcutaneous IT (SIT) is now accepted as an effective treatment for relieving the clinical symptoms of respiratory allergic diseases and for the treatment of anaphylaxis to hymenoptera venom (2).

Nevertheless, potentially severe side-effects have been reported in the literature since the early years of SIT (3). Clinical surveys suggest that 3% to 7% of the patients are at risk for systemic reactions with one event for every 250 to 1600 injections (4). Fatal reactions were observed in 1 per 2 to 3 million injections (5). However, the frequency of adverse reactions in general and more specifically of systemic reactions (SR) has decreased considerably over the last few years (6). The recommendations published by the EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) and the WHO (World Health Organization) increased the safety of SIT (2, 7, 8). They suggest administration of SIT by trained physicians, the use of standardized allergenic extracts, and the surveillance of the patient at the medical facility for at least 30 minutes after injection (6).

The frequency and severity of SR vary between studies in the adult population. In the paediatric population, there are few studies which explore this frequency and the factors leading to SR (2).

The aim of this study was to assess the incidence and risk factors of SR in an exclusively paediatric patient population with respiratory allergies or anaphylaxis to hymenoptera venom during SIT treatment.

b. Materials and methods

i. Patients

All visits at the Paediatrics Allergic Outpatient Clinic of the Geneva University Hospital for SIT from 2001 to 2006 were retrospectively analysed. The study has been reviewed and approved by the Ethics Committee of the University Children's Hospital.

ii. Allergen extracts and administration schedule

Indications for starting pollen or venom IT were based on the EAACI position paper (2). Patients with respiratory allergy received standardized pollen extracts from various manufacturers (Novo-Helisen® from Allergopharma, Germany; Alutard SQ® from ALK-Abello, Denmark; or Phostal® from Stallergènes Laboratories, France). Patients were injected preparations with one allergen or combinations of pollens (grasses, birch, hazel, ash and/or alder) according to recommendations (2). SIT was administered according to the dose schedule recommended by the manufacturers in agreement with published recommendations (2). Patients treated by venom IT were treated with Pharmedal® (ALK-Abello, Denmark) extracts.

Following EAACI recommendations (2), each patient was monitored for at least 30 minutes after injection. Before each injection, all patients were systematically asked about any occurrence of side-effect after their last injection.

iii. Data collection and analysis

Data were recorded in an electronic patient filing system (Dossier Patient Intégré, Hôpitaux Universitaires, Geneva) allowing systematic retrieving of information. Data recorded included personal data, and data on the allergic symptoms requiring IT, allergens, and the allergen manufacturer. At each visit, the dose and possible immediate or late side-effects were recorded. In case of a reaction after an injection, the type of reaction and the treatment administered if applicable were reported. All data were treated confidentially.

iiii. Adverse reaction classification

For further analysis, SR were categorized into immediate SR, SR appearing within 30 minutes after injection and late SR occurring after 30 minutes (6). In addition, the severity of SR was graded according to Mallin et al (9).

iiii. Statistical methods

Analysis between groups were performed by χ^2 test. The level of significance was set at $p < 0.05$.

c. Results

During the study period, a total of 1278 injections were administered to 44 patients. Characteristics of these patients are reported in Table 1. A total of 173 reactions were identified (13.6%), out of which 120 (9.4%) were classified as large local and 53 (4.1%) as systemic. An average of 3.9 reactions per patient was observed (for an average of 29 injections per patient). Large local reactions required only a local treatment with ice or an oral antihistamine. Most of the SR (86.8%) were classified as mild or moderate. They were observed in 22 patients. We have noted only 7 severe SR in 6 patients (13.6% of the patients).

Table 1. Characteristics of the patients (n=44) and treatment modalities

Gender, <i>n</i> (%)	
Male	34 (77.2)
Female	10 (22.8)
Age	
Median-years	10.3
(Range-years)	(4-15)
Asthma, <i>n</i> (%)	
Presence	21 (47.7)
Absence	23 (52.3)
Allergen extracts, <i>n</i> (%)	
Pollen	36 (81.8)
Hymenoptera venom	8 (18.2)
Allergen extract brand, <i>n</i> (%)	
Novo-Helisen®	21 (47.7)
Phostal®	4 (9.1)
ALK®	11 (25)
Pharmalgen®	8 (18.2)

i. Factors affecting development of systemic reactions

We then looked for factors affecting the occurrence of a moderate or severe SR. Table 2 summarizes characteristics of patients having experienced a severe SR. In comparison with mild SR, these reactions were more frequent in asthmatic patients ($p<0.05$). The largest number (107/173) of reactions occurred during the maintenance phase. Nevertheless, SR were most frequent during the initial build-up period (ratio of reactions to the number of injections: 7.3% during the build-up period vs. 2.7% during the maintenance phase, $p<0.05$). Interestingly, when the dose was increased more than 30%, the risk of SR is higher ($p<0.05$).

The rate of SR did not correlate with gender (11/319 females (3.4%) vs. 42/959 males (4.4%) $p=n.s.$) or age. For patients treated with pollen extracts, we did not observe more SR during the pollen season.

Table 2. Characteristics of individual severe systemic reactions to immunotherapy (IT) injections

Patient	Age	Sex	Allergen	Symptoms leading to IT	Build up period	Maintenance phase
1*	14	M	Grass	R+C	Yes (first reaction)	Yes (second reaction)
2	10	M	Grass/trees	R+C	Yes	
3	11	M	Grass	R+C+A		Yes
4	9	M	Grass/ash	R+C+A		Yes
5	9	M	Grass	R+C		Yes
6	6	M	Grass	R+C+A	Yes	

SRM, male; F, female; R, rhinitis; C, conjunctivitis; A, asthma.

*2 severe systemic reaction

ii. Time of onset of reactions

The reactions have been classified either as immediate ($<30\text{min.}$) or delayed ($>30\text{min.}$). We observed a 4.6 times higher probability (95% confidence interval: 2.5, 9.9) of a SR

than a local reaction after the 30 minutes observation period in the clinic ($p<0.01$). However, all severe SR occurred within 30 minutes after the injection.

d. Discussion

SIT is recognized as an efficient and safe treatment in children suffering from respiratory or insect venom allergy (2, 8). However, its use is limited to well trained physicians because of the risk of significant side effects. The aim of our study was to assess the incidence and characteristics of SR in the paediatric population.

In our patients, we noted only 7 severe SR (0.5%) and all reactions of this type occurred within 30 minutes after the injection. All reactions were rapidly controlled by an appropriate treatment (adrenaline and oral anti-histamines and/or beta-2 mimetic). Our observations confirm the adequacy in the paediatric population of the recommendations of the EAACI, which propose an observation period of 30 minutes after the injection, in order to monitor for the most severe adverse reactions.

Table 3. Severity of the reaction regarding the time of onset

Severity of the systemic reaction (SR)	<30 min: <i>n</i> (%)	>30min: <i>n</i> (%)
Mild SR*	14 (1.1)	15 (1.2)
Moderate SR**	10 (0.8)	7 (0.5)
Severe SR***	7 (0.6)	0 (0)

* skin symptoms, mild rhinitis and/or mild asthma

** non-life threatening: general itching, erythema, bronchial obstruction

*** anaphylactic shock

In our population, the incidence of mild and moderate SR was 3.6% per injection. In the literature, the number varies between 0.06% and 4.4% (10-12). We have observed that a significant number (47.8%) of mild and moderate SR occurred after the 30 minutes observation period in the hospital. These SR were mostly urticaria or rhinitis, requiring either only minor treatment, but in some patients asthma exacerbations have been clearly linked to SIT. In the literature, delayed reactions occurring after the patient left the facilities are not well analyzed (2, 6), and the potential severity of these reactions is

underestimated. In our study, the delayed SR were systematically reported. It may explain the higher incidence of mild and moderate SR in our study and the smaller number reported in certain other studies. The occurrence of such reactions could lead certain patients to stop the treatment due to a major anxiety at home. We feel that there is a major concern with delayed reactions (1.7% per injections) and it is important not to minimize this kind of reaction in order to correctly inform the patient.

In accordance with the literature (13), we find a higher frequency of SR among asthmatic patients ($p<0.05$). Previous studies showed that fatal reactions occurred primarily among patients with asthma and particularly those whose asthma was not well controlled. Patients with asthma deserve special attention, in particular with regard to delayed SR. They should be carefully instructed for the management of late side-effects of SIT, including seeking for medical care if asthma exacerbations are observed after SIT. As in studies with adult patients, we observed a higher frequency of SR during the built up period. This can probably be explained by the fact that increasing the dose is a factor favouring the occurrence a SR. The physician administering SIT should advise patients of the risk of SR during the built-up period, and appropriately manage allergen dose increments. We did not find a difference in the rate of SR between extracts from different manufacturers, however the limited number of patients does not allow definite conclusions.

Table 4. Factors influencing systemic reactions

	Systemic reaction (number of reaction/injection)	<i>P</i> -value
Asthma	33/605	p=0.03
No asthma	20/673	
Built up period	29/396	p<0.0001
Maintenance phase	24/882	
Systemic reaction the injection before	7/14	p<0.0001
No systemic reaction the injection before	46/1264	

Regarding local reactions, our experience showed that most of these reactions are considered by patients as a minor side effect and a local treatment can quickly control the symptoms. The aim of our study was to focus on SR and significant local reactions might have been underestimated. Some large local reactions might have been overseen if considered as frequent and benign. Similarly to Kelso (14), we did not adjust the dose after a moderate local reaction, however without an increased number of SR after a large local reaction.

In conclusion, SIT is a safe procedure in children when indications to treat and protocols of administration are respected. However, the rate of late systemic side-effects are underestimated. As they might include also lower respiratory reactions leading to severe asthma, a thorough management plan and adequate medication should be made

e. References

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911;1:1572-3.
2. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. EAACI, Immunotherapy Task Force, Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy 2006;61:1-20.
3. Lamson RW. So-called fatal anaphylaxis in man. JAMA 1929;93:1776.
4. Greenberg MA. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1986;77:865-870.
5. Tinkelman DG, Cole WQ III, Tunno J. Immunotherapy: a one year prospective study to evaluate risk factors of systemic reaction. J Allergy Clin Immunol 1995;95:8-14.
6. Gastaminza J, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernandez E, Munoz D. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. Clin Exp Allergy 2003;33:470-474
7. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998;53(Suppl. 44):1-42.
8. Nelson Harold S. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. Annals of allergy, asthma and immunology 2006;96:S2-S5.
9. Malling H-J, Weeke B, editors. EAACI Position Paper. Immunotherapy. Allergy 1993;48 Suppl 14:9-35
10. Ragusa FV, Passalacqua G, Gambardella R et al. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 10-year experience. J Invest Allergol Clin Immunol, 1997;7:151-154.

Mis en forme :
Français (France)

Mis en forme :
Français (France)

11. Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling HJ. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000;**30**:1423-1429.
12. Cantani A, Arcese G, Lucenti P, Gagliesi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: Evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;**7**:90-97.
13. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* product. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;**83**:797-802.
14. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;**92**:225-227.
15. Businco L, Zannino L, Cantani A, Corrias A, Fiocchi A, La Rosa M. Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;**6**:44-47.

4. VERSION PUBLIEE

Late side-effects during systemic immunotherapy in children

J.-C. Caubet, P. A. Eigenmann. Allergy 2008 Nov;63(11):1561-1562

Cf annexe