



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie 59 (2019) 102–105

Mise au point

# Immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères : doses et espacement des rappels – quelle conduite à tenir à long terme ?

*Allergenic immunotherapy to hymenoptera venoms: Long-term strategy for booster doses and intervals*

C. Schwartz, pour le groupe de travail insectes piqueurs SFA-ANAFORCAL

Service de pneumo-allergologie, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 24, chemin de Pourville - TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9, France

Reçu le 30 novembre 2018 ; accepté le 3 décembre 2018

Disponible sur Internet le 21 janvier 2019

## Résumé

L'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères obéit à des recommandations bien définies mais le plus souvent établies sur des avis d'experts. Les doses de venin habituellement conseillées pour les rappels sont de 100 mcg mais quelques études ont montré que des doses plus faibles pouvaient apporter une protection. Les doses doivent être augmentées à 200 mcg dans des situations à risques, apiculteurs, anomalies de la lignée mastocytaire, tests demeurant très positifs, réaction systémique lors d'une repiquère. Pour le frelon *Vespa crabro* ou *Vespa velutina*, une dose d'entretien de 100 mcg de venin de guêpe *Vespula* paraît efficace. Des durées de traitement inférieures à 5 ans n'apportent pas de garantie suffisante pour éviter des réactions anaphylactiques lors de repiquères après l'arrêt. Des traitements prolongés parfois à vie sont indiqués chez les patients à risques. Au-delà de 5 ans l'espacement des rappels à tous les 3 ou 4 mois semble efficace et sûr.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés** : Venins ; Hyménoptères ; Immunothérapie allergénique ; Gestion des rappels ; Facteurs de risque

## Abstract

Allergenic immunotherapy for hymenoptera venom follows clearly defined recommendations based for the most part on the opinions of experts. While the booster dose of venom usually recommended is 100 µg, several studies have shown that effective protection may be achieved with lower doses. The dose should be increased to 200 µg in situations involving high risk such as beekeepers, mastocyte-line abnormalities, tests that continue to be highly positive, and systemic reactions on subsequent stings. For hornets of the species *Vespa crabro* and *Vespa velutina*, a maintenance dose of 100 µg of *Vespula* wasp venom appears effective. Treatment durations of less than 5 years provide insufficient guarantees of avoidance of anaphylactic reactions to further stings following discontinuation. Prolonged treatment, in some cases lifelong, is indicated in patients at risk. Beyond 5 years, a booster interval of 3 or 4 months appears safe and effective.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords**: Venoms; Hymenoptera; Immunotherapy; Maintenance dose; Risk factors

## 1. Introduction

Le traitement de l'allergie aux venins d'hyménoptères a commencé il y a presque 100 ans avec des immunothérapies allergéniques (ITA) à l'abeille utilisant des extraits de corps

entier. Ce traitement est resté le standard pendant une cinquantaine d'années, mais l'efficacité a finalement été remise en question dans les années 60. C'est à cette époque qu'apparaissent des techniques d'électrostimulation qui permettent de recueillir des venins de façon purifiée.

La première étude contrôlée d'ITA extrait purifié versus extrait corps entier menée en 1978 [1] a démontré la supériorité

Adresse e-mail : [schwartz.claire@orange.fr](mailto:schwartz.claire@orange.fr)

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.12.001>

1877-0320/© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

des extraits de venin purifié, qui sont commercialisés à partir de 1979.

Depuis, l'efficacité des ITA aux venins d'hyménoptères a été confirmée et des recommandations concernant les indications, les doses, la durée de ces traitements sont publiées régulièrement.

## 2. Obtention des extraits allergéniques

Aux États-Unis, les venins de guêpe proviennent 2 fournisseurs Vespa Labs (ALK) et Hollister Stier. Les procédés de standardisation et les espèces d'insectes (*Vespula* et *Polistes*) n'étant pas exactement identiques entre les 2 laboratoires [4], il y a quelques différences en termes d'allergénicité entre les 2 extraits.

Les extraits de venins d'abeilles sont obtenus par électrostimulation des abeilles (qui restent vivantes) avec des appareillages électriques enduits de phéromones, placés à proximité de ruches : plusieurs grammes de venins sont ainsi récupérés en peu de temps [5].

Pour les guêpes et frelons ce procédé d'électrostimulation est difficile, le venin est donc obtenu par extraction manuelle sac à venin par sac à venin, sur des insectes morts, provenant de nids congelés. On comprend que la technique d'obtention des venins de guêpes est plus fastidieuse que celle des abeilles.

## 3. Recommandations sur la pratique des rappels de venin

La dose d'entretien recommandée par les sociétés savantes d'une ITA est de 100 mcg (ceci correspond à 1 à 2 piqûres d'abeille et à 5 à 15 piqûres de guêpe [6]). Une abeille peut cependant injecter jusqu'à 140 mcg de venin lors d'une piqûre si le dard n'est pas enlevé dans les premières secondes [7]. Il n'y a pas d'étude faite sur les quantités de venins délivrées lors d'une piqûre de frelon *Vespa*, les piqûres de *Dolicho Vespula* (de taille intermédiaire entre la *Vespula* et la *Vespa*) délivrent environ 5 mcg de venin [6].

Il est recommandé en Europe [2] comme aux États-Unis [3] de faire des rappels mensuels la première année, puis d'espacer à partir de la 2<sup>e</sup> année avec un rappel toutes les 6 semaines et à partir de la 3<sup>e</sup> année 1 rappel toutes les 8 semaines.

En cas de traitement prolongé au-delà de 5 ans, l'intervalle entre chaque rappel peut être augmenté à 3 mois, sans qu'il ait été mis en évidence de réduction de l'efficacité du traitement [2].

Pour les personnes désensibilisées au-delà de 5 ans, il est recommandé d'utiliser les produits aqueux, étant donné qu'il n'y a pas d'étude sur l'innocuité de l'hydroxyde d'aluminium utilisé de façon prolongée.

Golden et al. ont également publié des recommandations en cas de pénurie de venins, pour économiser les extraits [4], avec extension de l'intervalle des rappels de façon plus précoce, dès le 9<sup>e</sup> mois. Dans cette étude il est également évoqué la possibilité de diminuer temporairement de la dose d'entretien (chez les enfants, et chez les personnes non à risque de réaction sévère)

et de limiter les mises en route de désensibilisations, réservées aux personnes les plus sévèrement atteintes.

## 4. Quand augmenter les doses d'entretien ?

Il existe quelques études mettant en évidence l'influence de la dose d'entretien sur la réponse clinique voire sur la réponse immunologique.

Golden et al. trouvent une meilleure protection et une réponse en termes d'IgG plus marquée chez les patients désensibilisés à 100 mcg vs 50 mcg [8].

L'étude de Rueff et al. montre que chez des patients réagissant à un test de provocation à 100 mg, si on augmente les doses de rappel d'ITA jusqu'à 200 mcg de venin, on obtient une protection avec l'absence de réaction lors d'un nouveau test [9].

Il est donc proposé d'augmenter les doses jusqu'à 200 mcg :

- chez les patients dont les tests restent très positifs ;
- chez les patients victimes de réactions systémiques lors d'une repiqûre ;
- chez les apiculteurs du fait de la quantité de venin injectée qui peut être supérieure à 100 mcg ;
- chez les patients porteurs d'anomalies de la lignée mastocytaire [11] : un tiers des patients avec un taux de tryptase basale supérieur à 13,5 mcg/L sont à risque d'échapper aux doses « conventionnelles » de 100 mcg par rappel. Chez ces personnes il faut rechercher une mastocytose [9].

## 5. Peut-on diminuer les doses ?

Diminuer les doses de venin lors des rappels permettrait de diminuer le coût et d'améliorer la tolérance du traitement, mais l'efficacité du traitement serait-elle conservée ?

En dehors des recommandations qui ciblent sur une dose de maintenance à 100 mcg, quelques études montrent que des rappels à 50 mcg semblent efficaces et sûrs :

- Reisman, aux États-Unis en 1991 [12] : chez des adultes et enfants allergiques à l'abeille/abeille, la guêpe voire au frelon ;
- en 2011, Houliston et al. [13] en Australie et Konstantinou et al. en Grèce [14] : chez des enfants allergiques à l'abeille et à la guêpe.

Il s'agissait cependant d'études rétrospectives, réalisées par questionnaire, concernant des repiqûres naturelles : le recueil des informations était donc subjectif.

Une seule étude compare l'efficacité d'une ITA d'entretien à 50 mcg contre 100 mcg avec test de provocation [15].

Alors qu'on note une protection quasi complète (96 à 100 %) des patients recevant 100 mcg de venin, 1/5 des patients (désensibilisés à l'abeille et/ou la *Vespula*) ne sont pas protégés par 50 mcg et développent des réactions généralisées lors du test de provocation. Il faut noter cependant qu'il s'agit de réactions légères spontanément résolutive en quelques minutes, voire non anaphylactiques (maux de tête, sensation de striction laryngée) ne nécessitant pas de traitement.

En pratique, il est donc difficile de répondre à la question « peut-on diminuer les doses ? » : cela nécessiterait des études en double insu 50 mcg versus 100 mcg, avec réalisation de tests de provocation en milieu hospitalier. Tant que ces études ne sont pas menées, on désensibilise à 100 mcg selon les recommandations en vigueur.

## 6. Le cas particulier du frelon : y a-t-il un risque majeur nécessitant d'augmenter les doses ?

On traite les patients allergiques au venin de frelon *Vespa* avec du venin de *Vespula*. En effet les principaux allergènes des frelons *Vespa crabro* et *Vespa velutina* présentent une importante réactivité croisée avec ceux de la *Vespula* : il s'agit de l'Ag 5, la hyaluronidase, la phospholipase A1 et la dipeptidyl peptidase. Il existe d'autres allergènes spécifiques du genre *Vespa* mais qui n'ont pas été identifiés [16].

Alors qu'une abeille ne pique qu'une seule fois, et injecte en moyenne 50 à 60 mcg de venin par piqûre, une guêpe (ou un frelon) peut piquer entre 1 et 7 fois avant que son sac à venin ne soit vidé [6]. La quantité de venin injecté lors d'une piqûre de frelon n'est pas connue, mais par déduction des éléments rapportés dans les travaux de Hoffman et Jacobson [6] on peut penser que cela varie aux alentours de quelques dizaines de mcg au maximum.

Différents articles mentionnent des ITA au frelon efficaces avec des doses de 100 mcg de venin de *Vespula* [17,18], voire avec des doses plus basses pour Reisman [12] qui a traité avec 50 mcg quelques patients allergiques au frelon, alors qu'aux États-Unis les patients allergiques au « Frelon américain » *Dolicho vespula* sont traités avec 300 mcg de mélanges de *Dolicho vespula* et de *Vespula* [3].

En France la démarche thérapeutique diffère selon les centres : certains praticiens administrent 100 mcg pendant que d'autres montent les doses à 200 mcg, probablement pour protéger contre une plus grande quantité de venin injectée lors d'une piqûre de frelon.

Quelques objections subsistent pour recommander une dose d'entretien de 200 mcg :

- dans un article chinois [19], sur 1091 patients hospitalisés pour réaction sévère après multiples piqûres de guêpes, 49 avaient présenté un choc, la moitié par anaphylaxie, l'autre moitié d'origine non anaphylactique. Il n'y avait pas plus de réaction anaphylactique dans le groupe ayant reçu plus de 10 piqûres que dans le groupe ayant reçu moins de 10 piqûres, ce qui laisse supposer que la quantité de venin injectée n'est pas à l'origine d'une augmentation du risque anaphylactique ;
- dans le cas où l'on choisit cette dose de 200 mcg, ne faudrait-il pas le faire à ce moment là pour tous les allergiques à la *Vespula*, au cas où ils se feraient ultérieurement piquer par un frelon ?
- il existe des cas (cas personnel et cas du groupe insecte non publiés) de patients allergiques au frelon traités avec 100 mcg de venin de *Vespula* avec très nette diminution des IgE spécifiques et de la réactivité des tests cutanés.

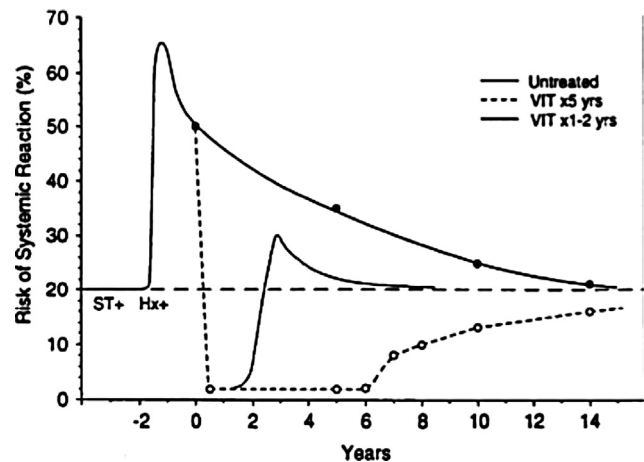


Fig. 1. Évolution des risques de réactions sévères lors de piqûres d'hyménoptères chez des patients non traités (untreated) ou recevant une immunothérapie de 5 ans (VIT × 5years) ou de 1–2 ans (VIT × 1–2 years). D'après Golden et al. [20].

En pratique, pour le frelon une ITA à 100 mcg de venin de *Vespula* lors des rappels semble suffisante en première intention, quitte à augmenter les doses si le patient n'est pas protégé lors d'une repiqûre ou si les tests restent fortement positifs.

Golden et al. [20] résument sur la Fig. 1 l'évolution naturelle de l'allergie aux venins d'hyménoptères chez les patients recevant une ITA et chez les patients non traités. On observe un taux de récidence nul à l'arrêt après 5 ans d'ITA progressivement pour atteindre 16 % à 10 ans et 20 % 20 ans après l'arrêt. Chez les patients traités pendant 1 à 2 ans le risque de réaction systémique ne descend pas en dessous de 20 %. Le seul moyen de rester protégé contre une nouvelle réaction allergique serait de poursuivre l'ITA à vie. Cela est à considérer chez les patients à haut risque. Dans la majorité des cas on conseille une durée d'ITA de 5 ans avec évaluation de la clinique et de la sensibilisation.

On retient comme facteur de risque de réaction à l'arrêt de l'ITA [10,21] :

- l'âge et les comorbidités associées, cardiovasculaires et BPCO ;
- la sévérité de la réaction initiale ;
- l'exposition persistante de par l'activité professionnelle ou de loisirs, les apiculteurs allergiques aux abeilles ;
- une réaction systémique à la repiqûre ou lors d'une injection en cours d'ITA nécessitant une augmentation des doses ;
- les anomalies mastocytaires.

Ces situations peuvent faire justifier un traitement prolongé au-delà de 5 ans voire poursuivi à vie.

L'espacement des rappels chez les patients nécessitant une immunothérapie prolongée améliore l'adhérence au traitement, tout en en réduisant le coût et en en conservant l'efficacité.

Des intervalles de 3 mois [22,23] voire 4 mois [24] après la 5<sup>e</sup> année d'ITA semblent efficaces et sûrs. Il faut toutefois rester prudent avec les patients porteurs de mastocytose chez lesquels il n'y a pas d'étude menée.

Un espacement à 6 mois n'apporte pas une protection suffisante [25].

## 7. Conclusion

Les ITA aux venins d'hyménoptères se font pour la plupart des études et des consensus à une dose de rappel de 100 mcg, avec une très bonne efficacité.

Dans le cas de patients réagissant en cours d'immunothérapie, il faut augmenter les doses pour obtenir une meilleure protection. De même chez les apiculteurs une dose de 200 mcg est à envisager du fait de l'importante quantité de venin à laquelle ils sont exposés.

L'espacement des doses se fait selon les recommandations à 4 semaines la première année, 6 semaines la 2<sup>e</sup> année et à partir de la 3<sup>e</sup> année toutes les 8 semaines. Au-delà de 5 ans de traitement on conserve l'efficacité avec un espacement des rappels de 3 à 4 mois.

L'ITA est prolongée chez les patients à risque (sévérité de la réaction initiale, mastocytoses, apiculteurs, réaction en cours d'ITA).

## Déclaration de liens d'intérêts

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

## Références

- [1] Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157–61.
- [2] Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744–64.
- [3] Golden DB, Moffit J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DG, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852–4.
- [4] Golden DB, Bernstein DI, Freeman TM, Tracy JM, Lang DM, Nicklas RA. AAAAI/ACAAI Joint Venom Extract Shortage Task Force Report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:283–5.
- [5] Plunkett G, Jacobson RS, Golden DBK. Hymenoptera venoms used to produce allergen extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118(6):649–54.
- [6] Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984;52:276–8.
- [7] Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:831–5.
- [8] Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:489–93.
- [9] Ruëff 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.
- [10] Müller U, Berchtold E, Hebling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:702–9.
- [11] Ruëff F, Przybilla B, Bilo MA, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047–54.
- [12] Reisman RE. Venom immunotherapy: when is it reasonable to stop. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:618–20.
- [13] Houliston L, Nolan R, Noble V, Pascoe E, Hobday J, Loh R, et al. Honeybee venom immunotherapy in children using a 50- $\mu$ g maintenance dose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:98–9.
- [14] Konstantinou GN, Manoussakis E, Douladiris N, Hatzioannou A, Giavi S, Saxoni-Papageorgiou P, et al. A 5-year venom immunotherapy protocol with 50  $\mu$ g maintenance dose: safety and efficacy in school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:393–7.
- [15] Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:370–4.
- [16] Longé L, Brazdova A, Brunet J-L, Schwartz C, Girodet B, Lavaud F, et al. IgE cross-reactivity between European Hymenoptera and Asian hornet (*Vespa velutina*) venom allergens. In: Communication par affiche. Lisbonne, Portugal: International Symposium of Molecular Allergology (EAACI); 2015.
- [17] Goldberg A, Shefler I, Panasoff J, Paitan Y, Confino-Cohen R. Immunotherapy with commercial venoms is efficacious for anaphylactic reactions to *Vespa orientalis* stings. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:174–80.
- [18] Ruëff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One* 2013;8(5):e83164, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063233>.
- [19] Xie C, Xu S, Ding F, Xie M, Lv J, Yao J, et al. Clinical features of severe wasp sting patients with dominantly toxic reaction: analysis of 1091 cases. *PLoS One* 2013;8(12):e63233, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0083164>.
- [20] Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385–90.
- [21] Müller UR, Ring J. When can immunotherapy for insect sting allergy be stopped? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:324–8.
- [22] Kochuyt AM, Stevens EA. Safety and efficacy of a 12-week maintenance interval in patients treated with Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:35–41.
- [23] Cavallucci E, Ramondo S, Renzetti A, Turi MC, Di Claudio F, Braga M, et al. Maintenance venom immunotherapy administered at a 3-month interval preserves safety and efficacy and improves adherence. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:63–8.
- [24] Simioni L, Vianello A, Bonadonna P, Marcer G, Severino M, Pagani M, 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.
- [25] Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:352–7.