

L'allergie aux venins d'hyménoptères

Hymenoptera venom allergy

J. Birnbaum*

Les piqûres d'hyménoptères – abeilles, bourdons, guêpes (*Vespula*, *Polistes*) et frelons (*Vespa crabro*, *Vespa velutina*) – sont l'une des principales causes d'allergies sévères, avec plusieurs décès rapportés par an.

Le taux de sensibilisation aux venins d'hyménoptères est de 15 à 25 % chez les adultes. Chez les sujets ayant eu une réaction généralisée, non traitée par immunothérapie spécifique (ITS), une perte spontanée de la sensibilisation est observée dans 20 à 30 % des cas après 10 ans, plus souvent en cas de réaction initiale légère que sévère, pour la guêpe que pour l'abeille, et pour l'enfant que pour l'adulte.

La prévalence des réactions systémiques dans la population générale varie de 0,3 à 7,5 % selon les études. Elle est plus faible chez les enfants que chez les adultes. Les facteurs influençant la sévérité de ces réactions sont : l'âge, la sévérité de la réaction antérieure, le site de piqûre, les traitements en cours, une tryptasémie élevée.

L'évaluation clinique de la sévérité de la réaction après une piqûre associée au diagnostic biologique, qui repose sur les tests cutanés et sanguins (dosage des immunoglobulines E (IgE) spécifiques), ainsi que la recherche de facteurs de risque permettent une prise en charge adaptée du patient. Dans les cas où celle-ci est indiquée, l'ITS a fait la preuve de son efficacité [1-3].

Arguments diagnostiques

Un interrogatoire minutieux, qui identifie si possible l'insecte piqueur, précise le siège et le nombre des piqûres, le délai d'apparition de la réaction (généralement, les réactions allergiques apparaissent dans les minutes qui suivent une piqûre ; les chocs anaphylactiques surviennent rarement au-delà de 30 minutes), le type des symptômes (élément important pour la mise en route de la désensibilisation), la nature du

traitement reçu pour traiter la réaction et l'évolution des symptômes sous traitement, le mode de vie du patient pouvant prédisposer aux piqûres (famille d'apiculteur, agriculteur, etc.), les éventuels facteurs de risque (maladie cardiovasculaire, traitement par bêtabloquant), la qualité de vie.

Le bilan allergologique repose sur des tests cutanés, l'intradermoréaction est la technique de référence, et utilise les extraits de venins *Vespula*, *Polistes* et abeilles. La concentration maximale de venin à tester, qui représente la limite de spécificité, est de 1 µg/mL. Des réactions systémiques à l'intradermoréaction avec les venins d'hyménoptères peuvent survenir, mais elles sont très rares. Une surveillance plus importante est recommandée en cas de traitement concomitant par bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de mastocytose ou de tryptasémie élevée.

En complément est demandée une recherche d'IgE spécifiques de ces mêmes venins, possible aussi pour *Polistes dominulus*, *Bombus terrestris* et *Vespa crabro*. Le dosage en première intention de ces IgE spécifiques est suffisant pour le diagnostic.

Chez les patients ayant présenté des réactions systémiques après une piqûre d'hyménoptère, il est fréquent de retrouver une double positivité, aux venins d'abeilles et de guêpes, ce qui pose le problème du choix du venin pour l'ITS, en particulier chez les patients n'ayant pas identifié l'insecte responsable de la réaction. Les dosages d'IgE spécifiques d'allergènes majeurs moléculaires recombinants spécifiques de l'insecte et des marqueurs de réactivité croisée par les CCD, disponibles depuis 2010, peuvent améliorer l'identification de l'insecte responsable et faciliter l'analyse des cas de double positivité aux abeilles et aux guêpes, mais non permettre de distinguer entre *Vespula* et *Polistes* [4]. Actuellement sont disponibles :

- pour l'abeille : rApi m1 ; rApi m2 ; rApi m3 ; rApi m5 ; rApi m10 ;
- pour les *Vespula* : rVes v1 ; rVes v5 ;
- pour les *Polistes* : rPol d5.

* Service de pneumoallergologie, centre hospitalier du pays d'Aix, Aix-en-Provence.

Points forts⁺

- » Les piqûres d'hyménoptères – abeilles, bourdons, guêpes (*Vespula*, *Polistes*) et frelons (*Vespa crabro*, *Vespa velutina*) – sont l'une des principales causes d'allergies sévères, avec plusieurs décès rapportés par an.
- » Le bilan allergologique repose sur des tests cutanés, par intradermoréaction de préférence, utilisant les venins de guêpes *Vespula* et *Polistes* et d'abeilles, et la recherche d'IgE spécifiques de ces mêmes venins.
- » Les dosages d'IgE spécifiques d'allergènes majeurs moléculaires recombinants spécifiques de l'insecte et des marqueurs de réactivité croisée par les CCD peuvent améliorer l'identification de l'insecte responsable.
- » L'immunothérapie spécifique (ITS) est le traitement de choix. Elle induit une diminution de la mortalité et de la morbidité en cas de repiqûre par un hyménoptère. Ses indications dépendent de la gravité de la réaction initiale, du risque de récurrence (exposition) et des facteurs de risque présentés par le patient. Généralement, la durée de l'immunothérapie allergénique est d'au moins 5 ans, 3 ans si le bilan est devenu négatif.

Une double positivité des IgE spécifiques ou des tests cutanés pour les extraits complets de venins peut être due :

- à une double allergie vraie, conduisant à une double ITS : les recombinants des 2 espèces sont alors positifs ;
- à des réactions croisées dues à des homologies de structure entre des allergènes comme les hyaluronidases des venins de guêpes et d'abeilles, et l'antigène 5 des venins de guêpes *Vespula* et *Polistes* ; une seule ITS serait indiquée dans ces cas.
- à des réactions croisées liées à une sensibilisation aux CCD, sans pertinence clinique.

Dans un bon nombre de cas, ces tests biologiques ne sont cependant pas à la hauteur de ce que le clinicien peut en attendre, en particulier pour différencier une allergie croisée à *Vespula* et *Polistes* d'une double sensibilisation. L'homologie de structure des antigènes 5, rVes v5 et rPol d5 est importante.

Leur dosage doit être réservé aux cas de double positivité aux abeilles et aux guêpes sans identification certaine de l'hyménoptère.

Le seuil de positivité des tests cutanés et le degré de positivité des IgE spécifiques ne sont pas corrélés à la gravité des manifestations cliniques.

Le test d'activation des basophiles est un outil diagnostique qui peut compléter les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques en cas de doute diagnostique, soit que l'insecte piqueur n'ait pas été identifié, soit que les tests cutanés ne soient pas possibles ou pas interprétables, les IgE spécifiques étant négatives malgré une clinique de réaction systémique. Il permet d'apporter des arguments sur les doubles sensibilisations, les réactions croisées, en déterminant les niveaux de sensibilité pour chaque allergène, dont les recombinants.

Le dosage de la tryptase est indispensable devant toute anaphylaxie et certains tableaux cliniques atypiques. Une tryptase basale élevée doit faire rechercher une mastocytose. Ce paramètre doit donc être inclus dans les éléments contribuant à la décision d'instaurer une ITS. En cas d'indication discutable, un taux élevé peut pousser à instaurer ce traitement. Le test de provocation ne fait pas partie des recommandations pour la prise en charge diagnostique. Il est jugé actuellement comme non reproductible, non éthique chez un patient non traité ayant eu

une anaphylaxie, car associé à un risque important pour le patient.

Immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères

Indications et contre-indications

L'ITS est le traitement de référence de l'allergie sévère aux venins d'hyménoptères. Elle induit une diminution de la mortalité et de la morbidité en cas de repiqûre par un hyménoptère. Son efficacité est prouvée. Ses indications dépendent de la gravité de la réaction initiale (réaction systémique), du risque de récurrence (exposition aux piqûres) et des facteurs de risque présentés par le patient [5].

L'ITS est indiquée :

- chez les patients adultes ou enfants sensibilisés (tests cutanés ou IgE spécifiques positifs) et ayant présenté une réaction systémique d'un grade supérieur à la réaction cutanée généralisée. Pour l'ITS chez les enfants de moins de 5 ans, leur coopération est demandée ;
 - chez les patients avec des manifestations systémiques cutanéomuqueuses (urticatoire et/ou angioœdème), l'ITS est indiquée si ces réactions sont associées à des facteurs de risque particuliers. La détérioration de la qualité de vie des patients allergiques aux hyménoptères doit notamment être prise en compte. La qualité de vie est généralement très améliorée chez les patients désensibilisés par rapport à ceux qui n'ont que de l'adrénaline auto-injectable [6].
- L'ITS n'est pas indiquée :
- chez les patients ayant présenté des réactions uniquement localisées ;
 - si le bilan des tests cutanés et des IgE spécifiques est négatif, même si la réaction a été sévère. Il est néanmoins nécessaire de surveiller régulièrement ces patients et de refaire un bilan immunologique quelques mois plus tard. Pour aider au diagnostic en cas de bilan immunologique classique négatif, il peut être utile de proposer un test d'activation des basophiles ;
 - en cas de réaction inhabituelle ou retardée (maladie sérique, fièvre, thrombocytopenie, vascularite, formes neuroencéphaliques, etc.).

Mots-clés

Allergie

Hyménoptères

Immunothérapie spécifique

Highlights

» *Hymenoptera stings – bees, bumble bees, yellow jackets (Vespula, Polistes) and hornets (Vespa crabro, Vespa velutina) – are one of the main causes of severe allergic reactions, resulting in several deaths every year.*

» *The allergy assessment consists, preferably, of intradermal skin tests using bee venom from Vespula yellow jackets, Polistes wasps and bees, to detect IgE antibodies specific to these venoms.*

» *Measuring levels of IgE specific to major molecular recombinant allergens specific to an insect and to CCD cross-reactivity markers can facilitate identification of the insect responsible for the reaction.*

» *Specific immunotherapy (SIT) is the treatment of choice. It results in decreased mortality and morbidity due to a hymenoptera sting. These recommendations are contingent on the severity of the initial reaction and the risk of recurrence (exposure), as well as individual risk factors. Generally, the duration of allergen immunotherapy is at least 5 years, or 3 years if assessment results are negative.*

Keywords

Allergy

Hymenoptera

Specific immunotherapy

L'ITS est contre-indiquée :

- d'une façon générale, en cas de déficit immunitaire grave, de cancer évolutif, de maladie auto-immune, d'asthme sévère non contrôlé, de maladie cardiovasculaire non équilibrée, de mauvaise observance, de psychopathie sévère (mêmes contre-indications que pour l'ITS aux pneumallergènes). Un travail récent a conclu à la possibilité de prescrire une ITS chez les patients ayant un cancer ou une autre pathologie maligne, si cette pathologie est en rémission et qu'aucun traitement spécifique pour leur pathologie n'est prioritaire [7] ;
- en cas de grossesse : on ne peut pas commencer une ITS au cours de la grossesse, mais si la grossesse survient en cours d'ITS, elle pourra être poursuivie, sous réserve que la tolérance soit bonne ;
- en cas de traitement par bêtabloquants, il est donc toujours nécessaire de demander en première intention au cardiologue un changement de classe thérapeutique, mais si cela n'est pas possible et que le risque cardiaque en cas d'arrêt est plus important que le risque de survenue d'une réaction secondaire à l'ITS, les bêtabloquants peuvent être maintenus durant l'ITS.

Protocoles

Plusieurs protocoles d'ITS ont été proposés depuis 1978. L'efficacité clinique n'est pas dépendante du protocole utilisé pour la mise en route, mais uniquement de la dose de rappel atteinte.

Actuellement, la préférence va aux protocoles accélérés sur quelques heures. Le protocole en 3 h 30 est maintenant largement admis aux niveaux national et européen. Il est identique, qu'il s'agisse d'un enfant (quel que soit l'âge) ou d'un adulte. La mise en route de l'ITS, c'est-à-dire la phase de progression des doses injectées de venin, se fait en milieu hospitalier spécialisé, par un médecin formé à la pratique de l'ITS ou sous son contrôle immédiat. Un prétraitement par antihistaminique est indiqué pour diminuer les réactions locorégionales et, pour certains, pour réduire les réactions généralisées cutanées légères.

La dose de rappel recommandée standard est de 100 µg. Il ne faut pas utiliser une dose inférieure, car dans ce cas l'efficacité de l'ITS est moins bonne. Dans certaines situations cliniques – exposition importante comme chez les apiculteurs, réaction lors de l'ITS ou lors d'une piqûre sous ITS, tryptasémie élevée, mastocytose –, les rappels doivent être de 200 µg. Par la suite, les rappels sont mensuels la première année. Puis, si la tolérance est bonne, toutes les 6 semaines à partir de la deuxième année et toutes

les 8 semaines de la troisième à la cinquième année. Si l'ITS est poursuivie au-delà de 5 ans, les rappels sont faits toutes les 12 semaines. Espacer les rappels de plus de 3 mois est déconseillé du fait d'une diminution d'efficacité de l'ITS.

Les injections de rappel sont faites le plus souvent en cabinet de ville, de préférence par l'allergologue. Il faut toujours rappeler au médecin chargé de cette ITS que le patient doit rester 30 minutes sous surveillance médicale, que les bêtabloquants sont en principe contre-indiqués (sauf exceptions), et qu'il doit disposer d'adrénaline à son cabinet durant toute la durée de l'ITS.

Réactions secondaires : fréquence, modifications du protocole

L'ITS est habituellement bien tolérée, mais au prix de réactions locales ou locorégionales presque systématiques à type d'œdème inflammatoire de la zone des injections, persistant de quelques heures à quelques jours.

Quel que soit le protocole d'ITS utilisé, un certain nombre de réactions secondaires systémiques sont rapportées, plus fréquentes lors de la phase de progression des doses de venin, avec le venin d'abeille et en fonction du taux de tryptase [8]. La mise sous antihistaminique pendant les phases de progression des doses diminue la réaction locorégionale et la survenue de réactions secondaires légères cutanéomuqueuses. Généralement, l'antihistaminique est prescrit 1 à 2 heures avant l'injection à simple ou double dose, voire 1 comprimé matin et soir le jour précédent. La prémédication par corticostéroïdes ne fait pas partie des recommandations.

La survenue d'une réaction systémique lors de la mise en route de l'ITS implique une modification du protocole. Il n'y a pas de consensus sur la manière de poursuivre cette ITS si ce n'est sur la nécessité d'arriver à une dose de rappel qui ne sera plus de 100 µg mais de 200 µg mensuels. Il ne faut en aucun cas diminuer la dose de rappel, mais au contraire l'augmenter, sinon l'ITS serait inefficace. La manière de poursuivre l'ITS dépendra du médecin chargé du patient. La modification du protocole doit se faire en ayant à l'esprit que la dose cumulée de venin injecté doit toujours être supérieure à la dose cumulée de la séance précédente. Ce raisonnement implique la répétition de doses plus faibles mais bien tolérées par le patient.

Pour un faible nombre de patients, il est impossible d'augmenter les doses de venin sans entraîner

de réactions secondaires [9]. Pour ce sous-groupe de patients, un traitement préventif par anti-IgE (omalizumab) peut être proposé et recommandé. Il permet d'augmenter les doses de venin et d'atteindre la dose de rappel avec une bonne tolérance clinique. Mais plusieurs questions restent non résolues, notamment : combien de temps avant les injections de venins l'omalizumab doit-il être administré ? À quelle dose ? Quelle doit être la durée de ce traitement préventif ?

Efficacité et durée de l'ITS

L'efficacité de l'ITS se juge sur la réponse clinique lors d'une piqûre accidentelle ou lors d'un test de provocation réaliste. Ni le dosage des IgE spécifiques ni les tests cutanés ne peuvent évaluer une efficacité. L'ITS aux venins de guêpe est efficace chez 91 à 96 % des patients, et l'ITS au venin d'abeille, chez 77 à 84 %. Les raisons de cette différence d'efficacité ne sont pas claires, mais elle n'est pas liée à la préparation des extraits. Une hypothèse avancée implique le profil de sensibilisation des patients allergiques au venin d'abeille. Par exemple, certains patients sont sensibilisés principalement à rApi m10, qui est sous-représenté dans l'extrait [10]. Une seule étude a cherché à savoir quand le patient sous ITS au venin d'abeille était protégé. La protection commencerait 1 semaine après la dose de rappel atteinte (89 %) [11].

La durée de l'ITS doit être d'au moins 3 ans. Elle doit être de 5 ans chez les patients ayant présenté une réaction initiale sévère (anaphylaxie). Elle peut

alors être arrêtée après 5 ans dans la majorité des cas. Chez certains patients présentant des facteurs de risque, l'ITS devra être poursuivie plus longtemps, voire à vie : patients toujours fortement exposés à de nouvelles piqûres comme les apiculteurs, patients avec anaphylaxie en réaction initiale et persistance d'une forte sensibilisation, patients avec mauvaise tolérance de l'ITS, patients avec réaction sous ITS, patients avec pathologie cardio-respiratoire, tryptasémie élevée, mastocytose. Ces facteurs doivent être discutés lors de la décision d'arrêter l'ITS [12].

L'observance de l'ITS est bonne : dans une étude récente, 95 et 84 % des patients continuent ce traitement à 3 et 5 ans, respectivement [13].

Le risque global de réaction à une piqûre d'hyménoptère après 5 ans d'ITS est de l'ordre de 5 à 10 %, tous âges confondus, mais il est moins élevé chez les enfants que chez les adultes, et il augmente plus on s'éloigne de la date d'arrêt de l'ITS. Ce risque de récurrence peut justifier la prescription d'adrénaline à l'arrêt de l'ITS. Pendant l'ITS et à son arrêt, la prescription d'adrénaline n'est pas recommandée dans les stades initiaux légers ou modérés. Elle doit être faite pendant l'ITS et à son arrêt dans les stades sévères, chez les patients à risque de piqûres fréquentes, les patients avec facteurs de risque comme précisé antérieurement.

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

J. Birnbaum déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Sturm CJ et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73(4):744-64.
2. Dhami S et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342-65.
3. Arias A et al. Key issues in Hymenoptera venom allergy: an update. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2017;27(1):19-31.
4. Jakob T et al. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int* 2017;26:93-105.
5. Bonadonna P et al. Hymenoptera allergy and mast cell activation syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(1):5
6. Oude Elberink JN et al. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clin Exp Allergy* 2009;39:883-9.
7. Aeberhard J et al. Specific immunotherapy in Hymenoptera venom allergy and concomitant malignancies: a retrospective follow-up focusing on effectiveness and safety. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2017;27(6):370-7.
8. Rueff F et al. Predictors of side effects during the build-up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:105-11.e5.
9. Rueff F et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:736-46.
10. Frick M et al. Predominant Api m10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(6):1663-1671.e9.
11. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy: How early is it effective? *Allergy* 2010;65:391-5.
12. Müller UR et al. When can immunotherapy for insect sting allergy be stopped? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(3):324-8; quiz 329-30.
13. Bilò B et al. High adherence to hymenoptera venom subcutaneous immunotherapy over a 5-year follow-up: a real-life experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:327-9.