

Immunothérapie de l'allergie au venin d'hyménoptères*

M. VALENTINE

Les venins et les extraits de sac de venin comprenant plus de 95 p. cent de venin, sont utilisables pour le diagnostic et le traitement de l'allergie aux piqûres d'abeille, de guêpe, de frelon américain (*Vespula arenaria* et *Vespula maculata*) et de poliste.

Avant de commencer une désensibilisation avec du venin, deux conditions doivent être remplies :

- antécédents de réactions systémiques lors d'une piqûre d'insecte ;

- test cutané positif à un ou plusieurs venins à des concentrations qui n'induisent pas de réponse de type irritatif chez le sujet normal.

Les réactions systémiques médiées par les IgE peuvent avoir des conséquences relativement modestes, tel le développement de quelques papules urticariennes disséminées sur tout le corps, ou peuvent entraîner, à l'inverse, des symptômes gravissimes, tel qu'un choc anaphylactique pouvant aller jusqu'à la mort. Certains auteurs ont considéré qu'il était utile de classer les réactions systémiques en fonction de la sévérité des réactions et des organes impliqués. Cependant, toute réaction systémique ne représente qu'un des maillons de la chaîne qui inclut toutes les réactions, qu'elles soient sévères ou non. Ainsi, il n'est pas certain que des réactions peu sévères constituent une indication moins précise de désensibilisation au venin.

La détermination du risque de réaction systémique grave chez un patient qui a présenté une réaction anaphylactique est difficile à estimer. Au cours d'une étude clinique contrôlée [3], 40 p. cent des patients qui avaient présenté une réaction allergique systémique et qui avaient eu des tests cutanés positifs ont réalisé seulement des réactions minimales lors de tests de provocation réaliste avec l'hyménoptère auquel ils étaient allergiques. Certains auteurs avaient observé que les patients qui avaient eu deux réactions systémiques consécutives

pouvaient présenter des réactions plus graves lors d'une piqûre ultérieure. En fait, au cours d'études épidémiologiques il fut noté que ces patients pouvaient avoir souvent des réactions moins sévères que la réaction initiale [8]. Malheureusement, il n'existe pas de données pouvant discriminer les patients qui auront des réactions systémiques faibles de ceux qui auront des réactions identiques ou plus graves. Ni le taux d'IgG spécifiques ou d'IgE spécifiques, ni la réactivité des tests cutanés, ni la sensibilité des basophiles in vitro, ne peuvent aider à différencier ces deux groupes de patients.

Certains patients qui ont présenté une réaction systémique n'ont pas de test cutané positif vis-à-vis des différents venins commercialisés actuellement. On peut alors conclure que ces patients ne présentent pas une allergie médiée par les IgE contre les venins testés. On n'a actuellement aucune donnée prouvant que des tests cutanés entièrement négatifs puissent être notés chez des patients qui ont des réactions anaphylactiques récidivantes lorsqu'ils sont piqués par un hyménoptère dont le venin n'est pas inclus dans le groupe de ceux qui sont commercialisés. Par ailleurs l'immunothérapie au venin est spécifique et il n'y a pas de raison pour traiter un patient avec un venin envers lequel son test cutané est négatif, d'autant que le traitement avec un immunogène peut non seulement induire une réponse anticorps de classe IgG mais aussi une réponse à IgE. Il est ainsi théoriquement possible de sensibiliser un patient *de novo* [4].

La sélection des venins, pour le traitement, est basée sur l'histoire clinique et les tests cutanés. Il y a des cas particulièrement difficiles comme, par exemple, un individu qui n'a présenté qu'une seule réaction systémique, mais qui a des tests cutanés à plusieurs venins. Faut-il le traiter avec tous les venins contre lesquels il a réagi, ou seulement avec le venin

* Communication présentée au VII^e Congrès International de Pneumologie, Montpellier, 1982.

Tirés à part : M. Valentine, Johns-Hopkins University School of Medicine, Good Samaritan Hospital, 5601 Loch Raven Boulevard, MD 21239 BALTIMORE (USA).

VALENTINE M. — Immunothérapie de l'allergie au venin d'hyménoptères. *Rev. fr. Allergol.*, 1983, 23 (n° 2), 65-68.

TABLEAU I. — Caractéristiques de la réactivité cutanée aux venins

Concentration de venin en IDR (mg/l)	Abeille	Guêpe commune (YJ)	Frelons		Polistes	Témoin
			YH	WFH		
A						
0,01	--	+	--	--	--	--
0,1	--	NT	+	+	--	--
1	±	NT	NT	NT	--	--
B						
0,01	--	--	--	--	--	--
0,1	--	+	+	+	+	--
1	--	NT	NT	NT	NT	--
C						
0,01	--	--	--	--	--	--
0,1	--	--	--	--	--	--
1	+	+	+	+	+	+

YJ : yellow jacket (*Vespula sp.*) ; YH : yellow hornet (*Dolichovespula arenaria*) ; WFH : white faced hornet (*Dolichovespula maculata*).

-- : test cutané négatif en intradermo-réaction (IDR) ; ± : érythème avec une papule inférieure à 5 mm ; + : test cutané positif avec une réaction supérieure à ++ ; NT : non testé.

qui a le plus vraisemblablement entraîné la réaction ? L'identification de l'espèce d'hyménoptères est alors très difficile et ne peut être faite que si l'insecte a été capturé et identifié par un expert. Actuellement, la seule méthode efficace de protection d'un tel individu serait de l'immuniser avec tous les venins pour lesquels les tests sont positifs sans équivoque. L'existence d'une sensibilité cutanée à plusieurs des venins, des polistes ou des Vespides (tableau I, A et B), est si fréquente chez les patients dont l'histoire clinique évoque la sensibilité à la guêpe (*Vespula vulgaris*) que l'on peut estimer cette multiplicité de réactions en tests cutanés due à une antigénicité croisée entre les venins de Vespides. Bien que des études sur les venins de Vespides soient en faveur de cette notion [9], la démonstration chez des sujets allergiques n'a pas été encore réalisée. Des patients qui ont été traités avec des extraits de corps totaux mélangés, mais n'ont pas eu de réaction systémique depuis plusieurs années, peuvent présenter plusieurs tests cutanés positifs au venin avec seulement la plus forte concentration utilisée (1 mg/l) (tableau I, C). Des patients non traités peuvent perdre spontanément leur sensibilité avec le temps [6] mais deux hypothèses peuvent aussi expliquer cette réactivité multiple et faible des patients traités par des extraits de corps total. Il fut démontré que le traitement avec du corps total était capable de sensibiliser un individu aux protéines du corps de l'insecte [2], ainsi une solution de venin, qui n'est pas totalement exempte de protéines du corps total [7], pourrait entraîner un test faussement positif, en raison du très faible contenu en protéines du corps total qui contamine ce venin. D'un autre côté, une synthèse *a minima* d'IgE dirigées contre les protéines du venin pourrait être perpé-

tuée si la préparation de corps total utilisée pour immuniser l'individu contenait une proportion très faible de venin. Dans tous les cas, la détermination d'une sensibilité persistante au venin est masquée par le traitement antérieur. On pourrait alors arrêter le traitement au corps total et retester le patient avec le venin quelque temps après pour déterminer si la positivité du test cutané persiste.

Les essais cliniques de l'immunothérapie au venin ont suggéré que la dose de 100 µg (pour chaque venin) est proche de la concentration optimale pour prévenir une réaction systémique lors d'une piqûre ultérieure par un hyménoptère [3]. Cependant, moins de 5 p. cent de patients peuvent ne pas être totalement protégés avec cette dose. Chez de tels individus, en doublant la dose de venin à 200 µg, on obtient la protection désirée.

Bien que des travaux existent pour suggérer que 100 µg de venin est la dose de maintenance appropriée, il n'y a pas actuellement de résultats qui indiquent que des doses inférieures à 100 µg soient efficaces. Ainsi, actuellement des doses plus faibles ne peuvent pas être recommandées. L'innocuité de l'immunothérapie basée sur des injections d'entretien mensuelles a été démontrée bien qu'il soit possible d'augmenter cet intervalle chez de nombreux patients. Comme pour l'immunothérapie avec des extraits de pollens, certains patients ne tolèrent pas des intervalles supérieurs à deux ou trois semaines entre les injections et manifesteront cette intolérance par des réactions systémiques lors des injections. Ainsi, pour chaque patient, le praticien doit juger la dose de maintenance et l'intervalle entre ces doses. Plusieurs patients ont été traités un ou deux ans par des injections mensuelles de venin et ont eu des tests de provocation réaliste sans présen-

TABLEAU II. — Protocole de désensibilisation suggéré chez un patient ayant une sensibilité modérée

N° de l'injection	Jour	Dose de venin (μ g)
1*	1*	0,1
2*	1*	1
3*	1*	3
4	8	10
5	15	20
6	22	40
7	29	60
8	36	80
9	42	100

* Les trois premières injections sont réalisées à 30 minutes d'intervalle le premier jour de la désensibilisation, à condition qu'aucune réaction secondaire n'apparaisse. Les patients qui ont une sensibilité forte doivent débiter avec des doses plus faibles (voir texte). En cours d'immunothérapie au venin ou avec un allergène puissant, quel qu'il soit, le praticien doit être préparé à traiter des réactions allergiques locales ou systémiques.

ter de réactions. L'immunothérapie peut être commencée à n'importe quel moment de l'année, bien que l'on puisse attendre une élévation initiale des IgE au cours des premières semaines de traitement. On ne sait pas si cette augmentation transitoire d'IgE aggrave le risque d'une réaction lors d'une piqûre, mais il semble prudent d'indiquer au patient la possibilité qu'il pourrait être plus vulnérable pendant ces premières semaines de traitement.

Un protocole de désensibilisation accélérée modifié (modified rush) a été proposé par les Laboratoires Pharmacia, sur la base de l'expérience de 400 patients immunisés par l'équipe du Johns Hopkins-Good Samaritan. Ce groupe a aussi observé que lorsqu'on ralentit le protocole de désensibilisation, il n'y a pas une diminution du nombre des réactions systémiques lors de l'immunothérapie, alors que la réponse IgG est plus faible que celle obtenue avec le traitement accéléré [1]. L'expérience de la désensibilisation chez un autre groupe de patients a permis l'adoption d'un protocole modifié plus simple (tableau II). Les doses sont augmentées régulièrement lors de visites hebdomadaires jusqu'à la dose de 100 μ g pour chaque venin. A partir de cette dose, on augmente progressivement l'intervalle entre chaque dose jusqu'à obtenir un intervalle de 4 semaines. Les doses de maintenance sont répétées alors toutes les 4 semaines. Trois injections sont effectuées le premier jour, puis le protocole ne propose qu'une seule injection par visite. Ce protocole peut être modifié et des doses plus faibles peuvent être injectées chez des patients exceptionnellement sensibles. Une dose de départ plus faible et une progression plus lente doivent être substituées si des difficultés sont observées avec le protocole proposé. Inversement, un autre groupe au moins a testé un protocole beaucoup plus lent et plus long d'immunothérapie. Un rapport préliminaire suggère qu'il est responsable de rares réactions systémiques [5].

En raison des réactions systémiques qui peuvent survenir lors de l'immunothérapie au venin, il est recommandé que seuls les praticiens qui ont l'habitude de l'immunothérapie aux extraits de pollens aqueux devraient effectuer l'immunothérapie avec des venins. Ceci, bien sûr, est une recommandation raisonnable, mais on doit considérer que le traitement avec du venin est une situation qui ressemble étroitement à celle du traitement des sujets allergiques aux pollens par les extraits de pollens aqueux. La fréquence, la gravité et le type de réaction observés chez les sujets allergiques aux pollens sont réellement sans différence par rapport à ceux observés chez les sujets allergiques au venin lors de l'immunothérapie. Les mêmes mesures thérapeutiques sont appliquées aux réactions secondaires dans les 2 cas et tout praticien doit être préparé à injecter de l'adrénaline, faire une intubation et, si nécessaire, administrer de l'oxygène au patient qui présente des réactions sévères. Tout comme dans l'immunothérapie aux pollens, les réactions systémiques surviennent moins fréquemment lorsque les patients sont à la dose d'entretien. Cependant, même lors des injections d'entretien, une surveillance étroite et directe du patient par le praticien apparaît indispensable comme c'est le cas pour toute immunothérapie avec un allergène puissant.

Il n'y a pas de contre-indication absolue pour l'immunothérapie au venin. La grossesse *per se* n'est pas une contre-indication, bien que des précautions doivent être prises pour éviter à la mère ou au fœtus toute difficulté qui résulterait d'une réaction systémique. On doit alors tenter d'évaluer le risque par rapport au bénéfice dans de telles situations. Les enfants semblent tolérer l'immunothérapie mieux que les adultes, bien que, eux aussi, puissent avoir des réactions systémiques importantes. Les réactions locales lors de l'immunothérapie sont fréquentes et représentées par un œdème local.

Les extraits de corps totaux ne sont pas utiles pour immuniser les patients sensibles au venin. Les patients qui sont traités par des extraits de corps totaux devraient avoir des tests cutanés avec des venins et être traités en fonction des résultats de ces tests cutanés.

La durée du traitement nécessaire à l'obtention d'une immunité durable contre les réactions aux piqûres est inconnue. Les injections régulières de venin paraissent nécessaires pour maintenir un taux d'IgG qui protégera contre les piqûres ultérieures. Certains auteurs estiment qu'un traitement prolongé avec du venin pourrait entraîner une chute du taux des IgE spécifiques à des niveaux indétectables par la technique du Rast. Malgré ces données encourageantes, le traitement devrait être poursuivi pendant des décades voire même définitivement ce qui pose le problème de décider la désensibilisation chez des sujets ayant eu des réactions systémiques mais légères, et chez les enfants. Pour les adultes qui ont eu des réactions systémiques légères, il n'est malheu-

reusement pas possible de prédire si la réaction ultérieure sera plus sévère ou au contraire bénigne.

Ainsi, la seule protection efficace de ces patients passe par la désensibilisation. De même, chez l'enfant, certains auteurs (cf. Schuberth, même revue) sont tentés de réserver le traitement avec du venin à ceux qui ont eu des réactions systémiques graves.

Cependant, aussi longtemps qu'il n'est pas démontré que l'immunothérapie avec du venin n'est pas nécessaire chez les enfants qui n'ont que des réactions légères, il semble opportun de désensibiliser de tels enfants. Des études prospectives sont actuellement en cours pour tenter de résoudre ce problème en comparant le risque thérapeutique avec le bénéfice du traitement ou de son abstention.

RÉFÉRENCES

1. Golden D., Valentine M. D., Sobotka A. K. — Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 63, 180.
2. Hung K. J., Sobotka A. K., Valentine M. D. — Sensitization following Hymenoptera whole body extract therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1978, 61, 48.
3. Hunt K. J., Valentine M. D., Sobotka A. K. — A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 157.
4. Marsh D. G., Lichtenstein L. M., Norman P. S. — Induction of IgE-mediated immediate hypersensitivity to Group I rye grass pollen allergen and allergoids in non-allergic man. *Immunol.*, 1972, 22, 1013.
5. Ramirez D. A., Evans R. — Adverse reactions to venom immunotherapy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1980, 65, 200.
6. Reisman R. E. — Stinging insect allergy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, 64, 3.
7. Reisman R. E., Wypych J., Lazell M. — Sensitization to non-venom contaminants in a venom preparation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 64, 281.
8. Settipane G. A., Chafee F. H. — Natural history of allergy to Hymenoptera. *Clin. Allergy*, 1979, 9, 385.
9. Valentine M. D., King T. P. — Insect allergens. In : Baumgarten A., Richards F. F. : *Handbook series in clinical laboratory science, Section F : Immunology*, vol. 1, pt. 2, pp. 71-79. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1979.

