

Article original

Immunothérapie allergénique au venin de guêpe : influence de la dose d'entretien sur la réponse immunologique

Yellow jacket venom immunotherapy: The influence of maintenance dose on the immunologic response

C. Roussel^{a,*}, S. Brabant^b, J. Birnbaum^c, J.-L. Bourrain^d, P. Demoly^e, A. Duhamel^f, B. Wallaert^a

^a Service de pneumologie et immuno-allergologie, hôpital Calmette, CHRU de Lille, boulevard du Professeur-J.-Leclercq, 59037 Lille cedex, France

^b Laboratoire d'immunologie, centre de biologie et pathologie, CHRU de Lille, boulevard du Professeur-J.-Leclercq, 59037 Lille cedex, France

^c Service de pneumologie, centre hospitalier, d'Aix-en-Provence, avenue des Tamaris, 13616 Aix-en-Provence cedex 1, France

^d Service de dermatologie, hôpital Albert-Michallon, CHU de Grenoble, boulevard de la Chantourne, 38043 Grenoble cedex 9, France

^e Département de pneumologie, CHU de Montpellier, 191, rue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France

^f Service de biostatistiques, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 25 septembre 2014 ; accepté le 10 mars 2015

Disponible sur Internet le 21 mai 2015

Résumé

But de l'étude. – L'immunothérapie spécifique est le seul traitement curatif de l'allergie au venin d'hyménoptère. À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur la dose d'entretien à utiliser. L'objectif de cette étude était d'observer l'influence de la dose d'entretien (100 µg versus 200 µg) sur la réponse immunologique après 5 ans d'immunothérapie allergénique au venin de guêpe vespula.

Patients et méthode. – Durant la 1^{re} année, les patients recevaient tous la dose de 100 µg/mois. En fonction de la dose reçue pour la poursuite de l'immunothérapie spécifique, ils étaient répartis, de façon rétrospective, en 2 groupes. Groupe 200 ($n = 41$) : augmentation progressive de la dose d'entretien jusqu'à 200 µg/mois. Groupe 100 ($n = 48$) : dose constante de 100 µg/mois. La réponse immunologique était évaluée sur l'évolution des tests cutanés (modification du seuil de positivité) et des IgE spécifiques guêpe vespula (pourcentage de décroissance) entre 0 et 5 ans. Une amélioration des tests cutanés était définie par une positivité avec une concentration de venin plus importante à 5 ans que lors du bilan initial.

Résultats. – Après 5 ans, l'amélioration du seuil de positivité des tests cutanés était plus importante ($p = 0,003$) dans le groupe 200 (90,2 % des patients) que dans le groupe 100 (74,4 %). La valeur des IgE spécifiques guêpe vespula, initialement plus élevée dans le groupe 200, devenait identique à celle de l'autre groupe à 5 ans ($p = 0,1$). La décroissance globale sur 5 ans des IgE spécifiques guêpe vespula était semblable entre les 2 groupes ($p = 0,1$).

Conclusion. – L'augmentation des doses de venin à 200 µg s'accompagne d'une amélioration plus importante de la réponse immunologique que le maintien de la dose à 100 µg.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie aux venins d'hyménoptères ; Immunothérapie spécifique ; Dose d'entretien ; Tests cutanés ; IgE spécifiques

Abstract

Objective. – Specific immunotherapy is the only curative treatment of hymenoptera venom allergy. Currently, there is no consensus on the maintenance dose to be used. The objective of this study was to evaluate the influence of maintenance dose (100 µg versus 200 µg) on the immunologic response after 5 years of vespula venom immunotherapy.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : celine.roussel@chru-lille.fr (C. Roussel).

Patients and method. – During the first year, all patients received 100 µg/month. According to the dose received for pursuit of immunotherapy, patients were distributed, afterward, in 2 groups. Group 200 ($n=41$): progressive increase of the maintenance dose until 200 µg/month. Group 100 ($n=48$): constant dose of 100 µg/month. Immunologic response was evaluated on evolution of skin tests (modification of positivity level) and vespula specific IgE (percentage of decrease) between 0 and 5 years. Improvement of skin tests was defined by positivity with a more important venom concentration after 5 years compared with initial skin tests.

Results. – After 5 years, proportion of patients presenting an improvement of skin tests positivity level was more important ($p=0.003$) in group 200 (90.2%) than group 100 (74.4%). Vespu specific IgE, initially higher in group 200, became identical to that of the other group after 5 years ($p=0.1$). Global decrease of vespu specific IgE was similar between 2 groups after 5 years ($p=0.1$).

Conclusion. – The increase of venom dose at 200 µg is associated with a more important improvement of immunological response than the preservation of 100 µg.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Hymenoptera venom allergy; Specific immunotherapy; Maintenance dose; Skin tests; Specific IgE

1. Introduction

Les guêpes sont des insectes appartenant à l'ordre des hyménoptères et à la famille des vespidae. La famille des vespidae regroupe les guêpes dites « sociales » dont les guêpes vespu et polistes, espèces les plus fréquentes en Europe [1]. Dans la culture populaire, la guêpe symbolise un animal importun dont on redoute la piqure. Selon les régions du monde et le climat, 50 à 95 % des individus déclarent avoir été piqués au moins une fois dans leur vie par un hyménoptère [2].

L'allergie aux venins des hyménoptères est connue depuis l'antiquité égyptienne avec la mort, aujourd'hui controversée [3], du pharaon Ménéès suite à une piqure de guêpe ou de frelon [4]. La prévalence actuelle serait de 1 à 3 % de la population générale (toute réaction allergique confondue) [5]. La fréquence des réactions systémiques varie de 0,3 à 7,5 % [6]. L'incidence de la mortalité par piqure d'hyménoptère est faible mais sans doute sous-estimée. Elle est responsable d'environ 10 décès par an en France [7].

L'immunothérapie allergénique (ITA), communément appelée désensibilisation spécifique est le seul traitement curatif et durablement efficace de l'allergie aux venins d'hyménoptères [8]. L'ITA est réservée aux patients ayant présenté une réaction anaphylactique sévère après avoir fait la preuve de l'existence d'une sensibilisation cutanée (tests cutanés) et biologique (dosage des IgE spécifiques) pour l'insecte mise en cause. Les premiers essais de désensibilisation remontent aux années 1930. Pendant 50 ans environ, des extraits de corps entiers, obtenus par broyage des insectes, ont été utilisés. Depuis la fin des années 1970, l'utilisation d'extraits de venin est devenue la technique de référence permettant d'obtenir une protection efficace [9]. Ainsi, la désensibilisation au venin de guêpe permet une protection totale de plus de 90 % des patients allergiques bénéficiant de ce traitement [10].

La désensibilisation se déroule en 2 phases. Une phase d'augmentation progressive des doses a lieu en milieu hospitalier. Différents protocoles existent mais le protocole *ultra-rush* en 3h30 est maintenant largement admis [11]. Le patient reçoit ensuite une dose de rappel, de façon régulière toutes les 4 à 8 semaines, pendant une durée minimale de 5 ans. La dose d'entretien habituelle est de 100 µg. En 2005, le groupe de

travail européen sur l'hypersensibilité aux venins d'hyménoptères a émis des recommandations d'experts dans lesquelles cette dose de 100 µg a été proposée. Mais dans certaines situations particulières, une augmentation de la dose à 200 µg semblait justifiée [12]. D'autres équipes se basent sur le principe qu'une dose cumulée plus importante augmente le degré de protection [13]. Ainsi, il apparaît logique de diminuer au maximum les marqueurs de sensibilisation au venin (tests cutanés et IgE spécifiques), voire de les annuler.

L'objectif de cette étude était d'observer l'influence de la dose d'entretien (100 µg versus 200 µg) sur la réponse immunologique après 5 ans de désensibilisation au venin de guêpe vespu. La réponse immunologique était évaluée sur l'évolution des tests cutanés (TC) et des IgE spécifiques vis-à-vis du venin de guêpe vespu.

2. Matériel et méthode

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique, réalisée dans 3 centres utilisant des doses d'entretien différentes lors de l'ITA au venin de guêpe vespu (Lille, Grenoble et Marseille).

2.1. Patients

Les patients inclus avaient bénéficié d'une ITA au venin de guêpe vespu pendant au moins 5 ans avec une réévaluation régulière des TC et des IgE spécifiques à 1, 3 et 5 ans.

2.2. Recueil de données

Les informations étaient recueillies à partir de l'analyse des dossiers des patients concernant :

- l'âge au début de l'ITA, le sexe ;
- la réaction clinique initiale : délai d'apparition des symptômes après la piqure, grade de sévérité de la réaction selon la classification de Muller [14] ;

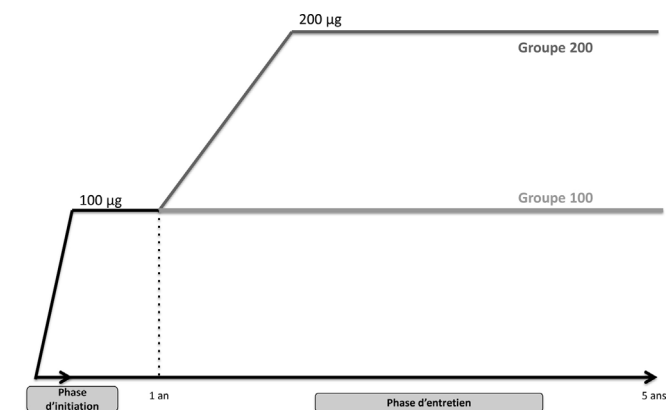


Fig. 1. Protocole d'immunothérapie spécifique au venin de guêpe dans les 2 groupes.

- la réalisation de l'ITA : protocole d'initiation utilisé, tolérance, dose cumulée (DC) à 5 ans et poursuite de l'ITA au-delà de 5 ans ;
- le suivi immunologique : seuil de positivité des TC, valeur des IgE spécifiques guêpe vespula (et technique utilisée) lors du bilan initial (T0) et lors des réévaluations à 1 an (T1), 3 ans (T3) et 5 ans (T5).

Les TC étaient réalisés par intradermoréaction (IDR) avec des concentrations croissantes de venin de guêpe vespula : 0,001 µg/mL - 0,01 µg/mL - 0,1 µg/mL et 1 µg/mL. Une IDR était considérée positive lorsque la papule d'injection avait doublé lors de la lecture à 20 minutes.

Les IgE étaient dosées par technique Immucap^{250®} ThermoFisherScientific depuis 1997, avant 1997 par technique RAST-Pharmacia. Les valeurs mesurées sont comprises entre 0,1 et 100 kU_A/L. Les résultats inférieurs à 0,1 kU_A/L étaient rendus négatifs. Les résultats supérieurs à 100 kU_A/L étaient plafonnés arbitrairement à 110 kU_A/L dans le recueil de données. Les extraits allergéniques de venin ALYOSTAL[®] (laboratoire Stallergènes, 6, rue Alexis-de-Tocqueville, 92183 Antony cedex, France) étaient utilisés pour l'ITA ainsi que pour la réalisation des TC.

2.3. Protocole d'ITA

Le même protocole initial *ultra-rush* était utilisé dans les trois centres permettant d'obtenir une dose d'entretien de 100 µg. Durant la 1^{re} année d'ITA, les patients recevaient la dose de 100 µg/mois de venin de guêpe vespula. Les patients étaient répartis de façon rétrospective, en 2 groupes en fonction de la dose qu'ils avaient reçue pour la poursuite de l'ITA (Fig. 1) :

- groupe 100 : dose constante de 100 µg/mois ;
- groupe 200 : augmentation progressive de la dose d'entretien jusqu'à 200 µg/mois à partir de la 2^e année.

Tableau 1

Répartition des patients selon les groupes et les centres d'origine.

	Lille	Grenoble	Marseille	Total
Groupe 200	41	–	–	41
Groupe 100	–	35	13	48
Total	41	35	13	89

2.4. Critères d'évaluation

La réponse immunologique obtenue était évaluée sur l'évolution du seuil de positivité des TC et le pourcentage de variation du taux d'IgE spécifiques. Pour les TC, l'analyse consistait à définir l'évolution du seuil de positivité des IDR entre T0 et T5 ainsi qu'entre T0 et T1, T1 et T3 et T3 et T5. L'« amélioration » était définie par la positivité des TC à une concentration de venin plus importante que lors du test précédent. La « stagnation » correspondait à une positivité des TC à la même dilution. La « régression » signifiait que le TC était positif à une concentration de venin moins importante.

L'évolution du seuil de positivité des TC était comparée entre chaque groupe et pour chaque intervalle de temps. Les variations des IgE étaient calculées entre T0 et T5 ainsi qu'entre T0 et T1, T1 et T3 et T3 et T5 et correspondaient aux pourcentages de variation qui étaient ensuite comparés entre les 2 groupes.

2.5. Analyse statistique

Les résultats étaient exprimés en termes de moyenne ($\pm$ erreur à la moyenne), médiane et intervalle interquartile pour les variables quantitatives. Les variables qualitatives étaient décrites par la fréquence et le pourcentage. La distribution des variables quantitatives était analysée par le test de Shapiro-Wilk et des tests non paramétriques étaient utilisés. La comparaison des groupes sur les caractéristiques initiales était réalisée par le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives, par le test du Chi² ou du Fisher exact pour les variables qualitatives. Une analyse de la variance en mesures répétées étudiait l'évolution globale des IgE dans le temps. Une correction de Bonferroni était appliquée pour la comparaison deux à deux entre les temps. Les variations d'IgE calculées étaient comparées selon les groupes par le test non paramétrique U de Mann-Whitney. Le lien entre deux variables quantitatives était étudié à l'aide d'un coefficient de corrélation de Spearman. Pour toutes les analyses, le niveau de significativité était fixé à 5 %. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3) par l'unité de biostatistiques du CHRU de Lille.

3. Résultats

Quatre-vingt-neuf patients (début de l'ITA entre 1995 et 2008) ont été inclus dans l'étude (Tableau 1) :

- 41 patients dans le groupe 200. Il s'agissait exclusivement de patients du centre de Lille ;
- 48 patients dans le groupe 100, venant des centres de Grenoble et Marseille.

Tableau 2
Caractéristiques de la population.

Groupes	Groupe 200	Groupe 100	Total
Effectif : <i>n</i> (%)	41 (46,1 %)	48 (53,9 %)	89 (100 %)
Sexe ratio	23H/18F	18H/30F	41H/48F
Homme/femme			
Âge au début de l'ITA (ans)	50 (41; 57)	43 (36; 57)	47 (37; 57)
Médiane (Q25; Q75)			
Grade de la réaction	3	3	3
Médiane	Grade I : 6 (14,7 %)	Grade I : 4 (8,4 %)	Grade I : 10 (11,3 %)
<i>n</i> (%)	Grade II : 3 (7,3 %)	Grade II : 11 (22,9 %)	Grade II : 14 (15,7 %)
	Grade III : 16 (39 %)	Grade III : 13 (27 %)	Grade III : 29 (32,6 %)
	Grade IV : 15 (36,6 %)	Grade IV : 19 (39,6 %)	Grade IV : 34 (38,2 %)
	NR : 1 (2,4 %)	NR : 1 (2,1 %)	NR : 2 (2,2 %)
Délai de la réaction (min)	5 (5; 15)	10 (5; 15)	10 (5; 15)
Médiane (Q25; Q75)			
TC0 : seuil de positivité des IDR (µg/L)	0,001 (0,001; 0,01)	0,1 (0,1; 0,1)	0,1 (0,001; 0,1)
Médiane (Q25; Q75)			
IgE0 (kUA/L)	25,83 ± 4,99	15,37 ± 3,34	20,24 ± 2,95
Moyenne ± SEM	11,50 (3,70; 36,50)	5,85 (2,46; 17,50)	8,5 (3,45; 28,05)
Médiane (Q25; Q75)			
Poursuite ITS > 5 ans	23 (56,1 %)	5 (10,4 %)	28 (31,5 %)
<i>n</i> (%)			

Les caractéristiques de la population sont rassemblées dans le [Tableau 2](#). Les 2 groupes étaient significativement identiques pour l'âge au début de l'ITA, le délai d'apparition des symptômes après la piqûre, le grade de la réaction et le protocole d'initiation utilisé. Les groupes étaient différents sur le sexe ($p=0,005$) : les hommes prédominaient dans le groupe 200 (56 %) alors que les femmes étaient plus représentées dans le groupe 100 (62,5 %).

3.1. Marqueurs de suivi avant le début de l'ITA

Les marqueurs de suivi avant le début de l'ITA sont présentés dans le [Tableau 2](#) :

- seuil de positivité initial des TC : alors que le seuil médian était de 0,001 µg/mL dans le groupe 200, il était de 0,1 µg/mL dans le groupe 100 ($p<0,001$). Les TC étaient positifs dès la 1^{re} dilution à 0,001 µg/mL pour 56,8 % des patients du groupe 200 et 27,3 % des patients du groupe 100 ($p<0,001$) ([Fig. 2](#)) ;
- valeur initiale des IgE guêpe vespula : les valeurs étaient plus élevées dans le groupe 200 que dans le groupe 100 ($p=0,02$).

3.2. Évolution des TC au venin de guêpe vespula

Après 5 ans d'ITA, les TC restaient positifs dès la première dilution à 0,001 µg pour 2,7 % des patients du groupe 200 contre 14,3 % des patients du groupe 100 ($p=0,005$) ([Fig. 2](#)). Après 5 ans d'ITA, la majorité des patients ($n=68$) présentait une

amélioration du seuil de positivité des TC. La proportion de patients présentant une amélioration globale sur 5 ans du seuil de positivité des TC était plus importante ($p<0,001$) dans le groupe 200 (90,2 %) que dans le groupe 100 (74,4 %). L'amélioration des TC était déjà plus importante à 1 an ($p<0,001$) dans le groupe 200 (69,2 %) que dans le groupe 100 (35,9 %). Entre 1 et 3 ans, une amélioration du seuil de positivité des TC était observée chez 56,4 % des patients du groupe 200 et 44,4 % des patients du groupe 100 ($p<0,001$). Entre 3 et 5 ans, la proportion de patients présentant une amélioration était moindre ($p=0,009$) dans le groupe 100 (22,2 %) que dans le groupe 200 (36,5 %).

3.3. Évolution des IgE spécifiques guêpe vespula

Pour l'ensemble de l'effectif, les valeurs des IgE diminuaient significativement entre 0 et 5 ans ($p=0,0001$). Cet « effet temps » était retrouvé dans chaque groupe : la décroissance globale des IgE spécifiques guêpe vespula sur 5 ans était de 75 % dans le groupe 200 et de 85 % dans le groupe 100 ([Fig. 3](#)). La différence des taux de décroissance des IgE sur 5 ans entre les 2 groupes n'était pas significative ($p=0,1$). Après un an de désensibilisation à la dose de 100 µg, la décroissance des IgE était significativement plus importante dans le groupe 100 (67,8 %), comparativement au groupe 200 (39,1 %) ($p=0,03$) et les IgE restaient plus élevées dans le groupe 200 ($p=0,002$). La décroissance des IgE spécifiques était identique entre les 2 groupes entre 1 an et 3 ans ($p=0,4$) et entre 3 ans et 5 ans ($p=0,2$). Les valeurs des IgE spécifiques n'étaient plus différentes à 3 ans ($p=0,2$) et 5 ans ($p=0,1$) entre les 2 groupes.

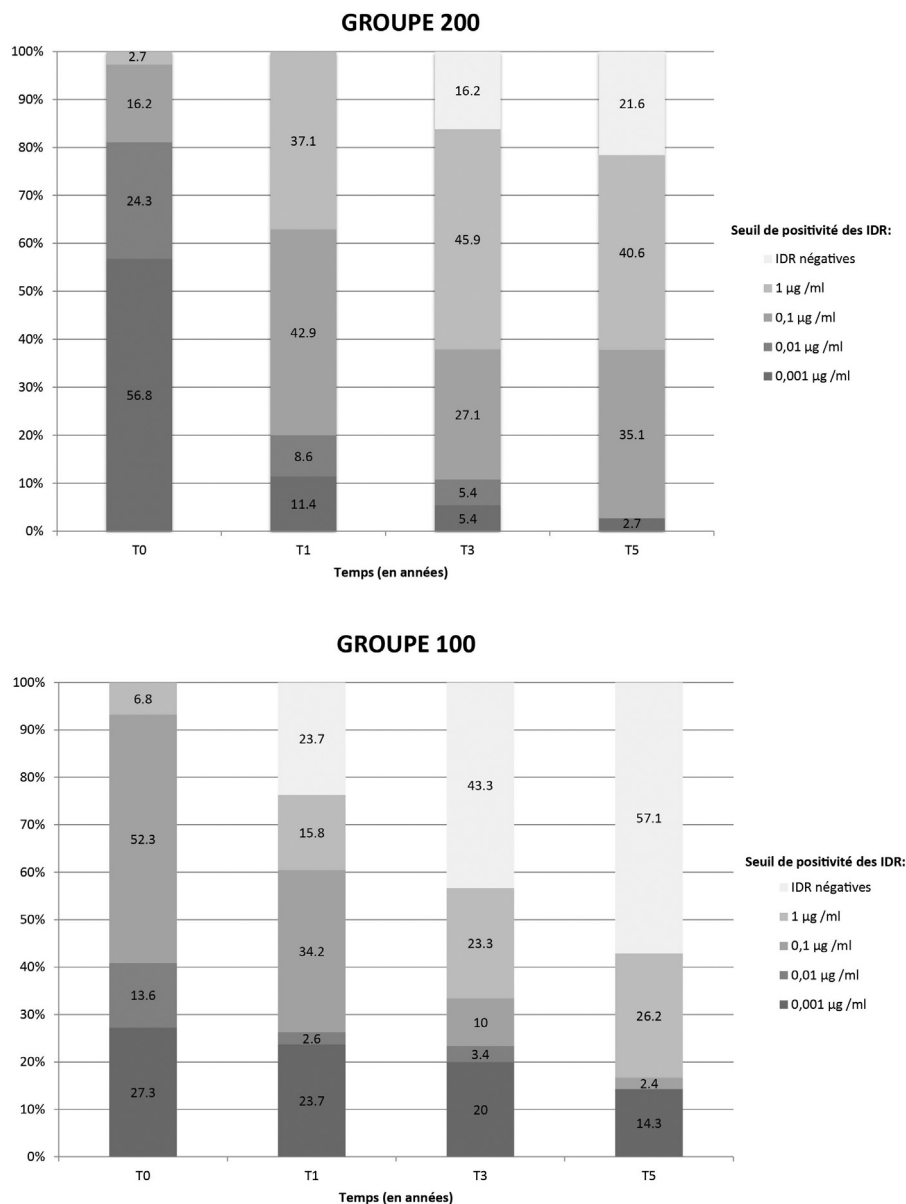


Fig. 2. a : évolution de la positivité des TC dans le groupe 200 au cours de l'ITA ; b : évolution de la positivité des TC dans le groupe 100 au cours de l'ITA.

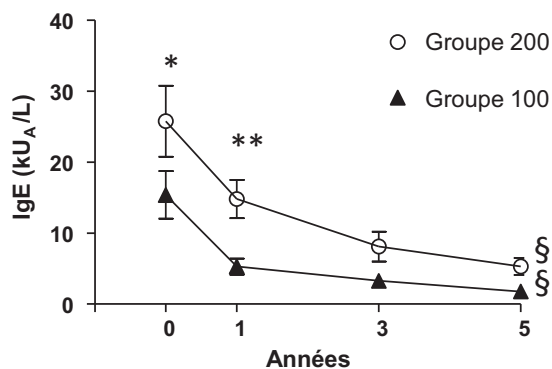


Fig. 3. Évolution des IgE spécifiques guêpe vespula au cours de l'ITA. Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. Effet groupe : * $p=0,02$; ** $p=0,002$ entre le groupe 200 et le groupe 100. Effet temps : dans les deux groupes : § $p=0,0001$ entre 0 et 5 ans.

3.4. Corrélation entre la réaction allergique et le bilan immunologique initial

Le grade de sévérité de la réaction allergique suite à la piqûre d'hyménoptère (selon la classification de Muller) n'était corrélé ni aux tests cutanés ($p=0,3$), ni aux IgE spécifiques guêpe vespula lors du bilan initial ($p=0,1$). Il n'y avait pas de corrélation entre les TC au venin de guêpe vespula à T0 et les IgE spécifiques guêpe vespula ($p=0,8$).

3.5. Corrélation entre la dose cumulée reçue de venin et la réponse immunologique

Les patients présentant une amélioration du seuil de positivité des TC entre T0 et T5 avaient reçu la dose cumulée la

plus importante ($p=0,03$) (8750 μg sur 5 ans versus 6975 μg chez les patients dont les TC ne diminuaient pas). Par contre la dose cumulée de venin de guêpe vespula reçue sur 5 ans n'était pas corrélée à la décroissance des IgE spécifiques ($p=0,4$).

4. Discussion

L'efficacité de l'ITA aux venins d'hyménoptères a été largement prouvée. En 2010, Goldberg et Cofino-Cohen ont montré que l'importance de la protection acquise grâce à l'ITA dépendait plus de la dose d'entretien utilisée que du protocole choisi pour atteindre cette dose [15]. Les recommandations européennes de 2005 ont proposé l'utilisation de la dose de 100 μg [12]. En effet son efficacité est supérieure à la dose de 50 μg [16]. Le degré de protection atteint est ainsi de 85 % [17]. Certaines études ont suggéré que la protection pouvait être majorée en augmentant la dose d'entretien. Ruëff et al. ont montré qu'une augmentation de la dose de maintenance à 150, 200, voire 250 μg protégeait les patients présentant une réaction systémique persistante lors d'un test de repiquère réalisé en cours d'ITA à la dose de 100 μg [18]. Ces constatations ont encouragé certaines équipes à augmenter la dose d'entretien à 150, voire 200 μg . D'où un manque d'uniformité dans la démarche thérapeutique entre les centres suivant les recommandations de 2005 et ceux se fondant sur ces autres études. Cette diversité a été montrée dans plusieurs enquêtes de pratique menées en France, au Royaume-Uni et en Pologne [19,20].

L'évaluation de la réponse immunologique était basée sur l'évolution du seuil de positivité des TC et de la valeur des IgE spécifiques. Ces paramètres ont été choisis car il s'agit des outils de surveillance utilisés en pratique courante. Sur le plan biologique, le caractère rétrospectif de l'étude n'a pas permis le dosage des IgG4 ou la réalisation de tests d'activation des basophiles. Toutefois, l'intérêt de ces marqueurs prometteurs dans le suivi de l'ITA aux venins d'hyménoptères n'est pas clairement établi à l'heure actuelle [21,22].

Le caractère rétrospectif du travail nécessite la prise en considération de certains aspects. Certaines données n'étaient parfois pas renseignées dans le dossier des patients. Les informations concernant la tolérance de l'ITA et l'existence de repiquère n'étaient que très rarement retrouvées. Ces 2 paramètres n'ont donc pas pu être analysés statistiquement. Les consultations répétitives de suivi au cours de l'ITA représentent une contrainte pour le patient. Les données étaient recueillies en fonction des repères temporels 1, 3 et 5 ans mais il existait parfois une différence de quelques mois entre la date prévue de la réévaluation et la date effective de cette visite de contrôle. Cela explique aussi que certains patients n'aient pas bénéficié de toutes les réévaluations.

Après 5 ans d'ITA, la majorité des patients présentaient une amélioration du seuil de positivité des TC (68,2 %). Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par Carballada et al. [23] qui observaient une amélioration des TC chez 66,7 % des patients après 5 ans d'ITA au venin de guêpe vespula. Notre étude montre que l'amélioration globale du seuil de positivité des TC sur 5 ans était significativement plus importante chez

les patients ayant bénéficié d'une augmentation de la dose d'entretien à 200 μg . Cette amélioration plus importante dans le groupe 200 était déjà constatée après 1 an d'ITA, soit avant l'augmentation de dose. Cela ne permet pas d'établir un lien formel entre la décroissance du seuil de positivité des TC et la dose reçue. Toutefois cette supériorité était maintenue au cours des 5 ans de traitement. La proportion de patients du groupe 200 conservant une forte réactivité cutanée à 5 ans (TC positifs dès la première dilution à 0,001 $\mu\text{g}/\text{mL}$) était significativement plus faible que dans l'autre groupe. Nous avons également observé que les patients qui présentaient une amélioration des TC étaient ceux qui avaient reçu la dose cumulée la plus importante. Nos résultats sur les TC sont en accord avec l'étude rétrospective de Glérant et al. sur 22 patients désensibilisés au venin de guêpe séparés en 2 groupes en fonction de la dose d'entretien (100 μg ou 200 μg) qui a montré que la positivité des TC diminuait de façon plus importante avec la dose de 200 μg [13].

Plusieurs études de Golden et al. [24,25] ont rapporté une association entre le risque de réaction systémique en cas de repiquère après l'arrêt de l'ITA et la persistance d'une haute sensibilité aux TC. Une explication possible est que les TC sont le reflet direct de la dégranulation mastocytaire locale provoquée par la mise en contact avec l'allergène. Les IgE spécifiques ne sont que l'un des médiateurs de la réponse allergique. Le dosage des IgE spécifiques circulantes ne témoigne que d'une sensibilisation biologique à un allergène sans préjuger du déclenchement de la réaction immunitaire. Cela suggère l'importance des TC dans l'interprétation de l'efficacité de l'ITA. Il semble donc exister un intérêt à augmenter la dose d'entretien à 200 μg .

L'importance de ces résultats doit être pondérée car la reproductibilité de la méthode n'est pas certaine (réalisation et lecture des TC). La réalisation d'une IDR est opérateur dépendante. Le volume injecté peut être variable. De plus, la dilution de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ correspond à la limite supérieure de la spécificité des TC aux venins d'hyménoptères [26]. Elle peut être irritante et à l'origine de faux-positifs. Une étude prospective avec la réalisation des TC de façon standardisée serait nécessaire.

Dans notre étude, la décroissance globale des IgE après 5 ans d'ITA n'était significativement pas différente selon la dose d'entretien reçue. La comparaison de l'évolution de la valeur des IgE en fonction de la dose d'entretien n'a été que très peu étudiée. Dans l'étude de Glérant et al., la décroissance des IgE était significativement plus importante dans le groupe 200 μg versus 100 μg [13]. Cela n'était pas retrouvé dans notre travail. Cependant, l'analyse intermédiaire à 1 an montrait que pour les patients du groupe 200, le pourcentage de décroissance des IgE à 1 an était significativement inférieur à celui du groupe 100. Ces patients du groupe 200 qui semblaient « mauvais répondeurs » à 1 an présentaient finalement après augmentation de la dose à 200 μg une décroissance globale à 5 ans identique à celle du groupe 100. Les IgE spécifiques guêpe vespula du groupe 200, plus élevées lors du bilan initial et à 1 an, devenaient comparables à celles du groupe 100, après l'augmentation de dose. Ces constatations suggèrent que l'augmentation de dose a eu un impact sur la décroissance des IgE.

Plusieurs éléments dans notre étude suggèrent que l'augmentation de la dose d'entretien à 200 µg améliore la réponse immunologique. Cette étude préliminaire ne permet pas de conclure formellement sur le lien entre l'évolution des paramètres de suivi et l'augmentation de la dose d'entretien. Les groupes non homogènes (TC et IgE) lors du bilan initial constituent le biais principal. Nous avons tenté de nous en affranchir en comparant « l'amélioration » des TC et le pourcentage de diminution des IgE. La taille des effectifs n'a pas permis d'apparier les patients sur ces variables. Toutefois, ces résultats justifient la mise en place d'une étude prospective à plus grande échelle.

Il est admis qu'il est difficile de prédire le degré de protection acquis grâce à l'ITA en se basant sur les outils de surveillance utilisés en pratique courante. C'est toute la problématique du suivi de la désensibilisation. Seule l'association de TC négatifs et d'IgE spécifiques non détectables est corrélée à une forte diminution du risque de réaction sévère en cas de repiqure [27]. Or la négativation de ces paramètres de suivi est très rarement obtenue en pratique. Le test de provocation ou « test de repiqure » paraît être l'outil le plus fiable pour évaluer l'intérêt de l'ITA [28]. En France, il ne fait pas partie des pratiques courantes car jugé peu éthique. En l'absence de repiqure en milieu naturel, les équipes prenant en charge les ITA aux venins d'hyménoptères se fondent donc sur l'évolution des TC et des IgE spécifiques. Le lien entre l'évolution de ces marqueurs immunologiques et l'efficacité clinique de l'ITA a été montré dans plusieurs études. Muller et al. ont montré que la sensibilité des TC et la valeur des IgE spécifiques étaient plus élevées chez les patients rechuteurs lors d'un test de provocation réalisé 1 an après l'arrêt de l'ITA [29].

En conclusion, notre étude suggère que pour une même durée d'ITA de 5 ans, l'augmentation de la dose d'entretien à 200 µg s'accompagne d'une diminution plus importante de la réactivité cutanée et biologique que le maintien de la dose de 100 µg.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.03.003>.

Références

- [1] Dutau G. Allergie hyménoptères : introduction entomologique et épidémiologique. *Rev Fr Allerg* 2007;47:15–8.
- [2] Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy* 2011;66:1395–6.
- [3] Vetter RS. Wasp or hippopotamus? *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:196.

- [4] Molina C. L'allergie à l'aube du 3ème millénaire. John Libbey Eurotext; 1997.
- [5] Charpin D, Vervloet D, Haddi E, Segalen C, Tafforeau M, Birnbaum J, et al. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1990;11:29–32.
- [6] Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339–49.
- [7] Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:331–4.
- [8] Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10 [CD008838].
- [9] 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.
- [10] Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser ? *Rev Fr Allerg* 2005;45:489–92.
- [11] Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1993;23:226–30.
- [12] Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459–70.
- [13] Glérant J-C, Martinez P, Guillaume C, Jounieaux V. Comparison of 2 maintenance doses (100 microg vs 200 microg) in Hymenoptera venom immunotherapy: influence of the maintenance dose on the immunologic response. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:451–6.
- [14] Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331–3.
- [15] Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy—how early is it effective? *Allergy* 2010;65:391–5.
- [16] Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:370–4.
- [17] Ruëff F, Przybilla B. Venom immunotherapy: adverse reactions and treatment failure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:307–11.
- [18] 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.
- [19] Diwakar L, Noorani S, Huissoon AP, Frew AJ, Krishna MT. Practice of venom immunotherapy in the United Kingdom: a national audit and review of literature. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1651–8.
- [20] Cichocka-Jarosz E, Diwakar L, Brzyski P, Tobiasz-Adamczyk B, Lis G, Pietrzyk JJ. Congruence of the current practices in Hymenoptera venom allergic patients in Poland with EAACI guidelines. *Arch Med Sci AMS* 2011;7:832–9.
- [21] Eržen R, Košnik M, Šilar M, Korošec P. Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy* 2012;67:822–30.
- [22] 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.
- [23] Carballeda F, Boquete M, Núñez R, Lombardero M, de la Torre F. Follow-up of venom immunotherapy (VIT) based on conventional techniques and monitoring of immunoglobulin E to individual venom allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:506–13.
- [24] Golden DB, Addison BI, Gadde J, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:162–7.
- [25] Golden DB, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:579–87.

- [26] Georgitis JW, Reisman RE. Venom skin tests in insect-allergic and insect-nonallergic populations. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:803–7.
- [27] Reisman RE, Lantner R. Further observations of stopping venom immunotherapy: comparison of patients stopped because of a fall in serum venom-specific IgE to insignificant levels with patients stopped prematurely by self-choice. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:1049–54.
- [28] Bilò MB, Brianzoni MF, Garritani MS, Antonicelli L, Farabollini B, Bonifazi F. The sting challenge test in hymenoptera venom allergy: pros and cons. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:377–81.
- [29] Müller U, Berchtold E, Helbling 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.