



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Traitement de l'allergie aux venins d'hyménoptères et autres insectes

Treatment of hymenoptera venom and other insects allergy

C. Roussel^{a,*}, J. Birnbaum^b, X. Van der Brempt^c, C. Neukirch^d, le Groupe de travail insectes piqueurs SFA ANAFORCAL

^a Plateforme transversale d'allergologie, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^b Service des maladies respiratoires, CH du Pays d'Aix, 13100 Aix-en-Provence, France

^c Allergopôle, service de pneumo-allergologie, clinique Saint-Luc, 5004 Bouge, Belgique

^d Service de pneumologie A, hôpital Bichat, AP-HP, INSERM 1152, université de Paris, 75018 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 1^{er} octobre 2021

Accepté le 5 octobre 2021

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Venins d'hyménoptères

Anaphylaxie

Traitement

Antihistaminique

Adrénaline

Immunothérapie allergénique

RÉSUMÉ

Le traitement de l'allergie aux venins d'hyménoptère repose dans un premier temps sur le traitement symptomatique après une piqûre. La plupart des réactions cliniques sont légères à modérées, mais en cas d'anaphylaxie, la rapidité de la prise en charge avec l'utilisation adaptée de l'adrénaline est cruciale pour le pronostic. Au décours de la phase aiguë, le patient doit connaître les mesures de prévention des piqûres d'hyménoptères, avoir la prescription pour une trousse d'urgence à adapter en fonction de la clinique. Le traitement curatif est l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptère, qui permet la prévention à long terme des récurrences allergiques graves. C'est le seul traitement qui modifie l'histoire naturelle de l'allergie. Actuellement, l'immunothérapie est disponible pour les venins de *Vespula*, de *Poliste* et d'abeille. Le choix du venin est fait au terme d'un bilan allergologique (tests cutanés et bilan biologique), parfois complexe en raison des réactions croisées, et pour lequel les outils actuels, notamment biologiques, sont d'une aide diagnostique. L'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie allergénique aux venins, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, ont été largement démontrées. De plus, elle améliore significativement la qualité de vie. Ses indications ont été réévaluées récemment. Cette prise en charge est nécessairement associée à une éducation thérapeutique régulière. L'allergie aux fourmis, pour lesquelles l'immunothérapie n'est pas encore disponible, ainsi qu'aux insectes non hyménoptères tels que les taons et les moustiques, sera également abordée.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Treatment of hymenoptera venom allergy is based on immediate symptomatic treatment after a sting. Most reactions are mild and moderate, but in the case of severe anaphylactic reactions, prompt management and appropriate use of epinephrine are crucial to prognosis. After the acute phase, patient must know measures to prevent hymenoptera stings and have the prescription of an emergency kit according to the clinic. The curative treatment is allergenic immunotherapy to hymenoptera venom, which provides long-term prevention of severe allergic recurrences. It is the only treatment that modifies the natural history of the allergy. Currently, immunotherapy is available for *Vespula* wasp, *Poliste* wasp and honeybee. The choice of venom is made after an allergological assessment (skin tests and biological assessment), which is sometimes complex due to cross-reactions, and for which current tools, particularly biological, are of great diagnostic help. Efficacy and good tolerance of venom immunotherapy, in both adults and children, had been widely demonstrated. Moreover, it significantly improves quality of life. Its indications have recently been reassessed. This treatment is necessarily associated with regular therapeutic education. Allergy to ants, for which immunotherapy is not yet available, as well as to non-Hymenopteran insects such as horseflies and mosquitoes, will also be discussed.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : celine.roussel@chu-nantes.fr, celroussel@hotmail.com (C. Roussel).

1. Abréviations

AIA	auto-injecteur(s) d'adrénaline
CCD	cross-reactive carbohydrate determinants
IFA	imported fire ant
ITA	immunothérapie allergénique
IgEs	immunoglobulines E spécifiques
RLR	réaction locorégionale
TC	test cutané
TAB	test d'activation des basophiles
TU	trousse d'urgence
Treg	lymphocytes T régulateurs

2. Introduction

Le traitement des réactions secondaires aux piqûres d'hyménoptères est relativement complexe, mais il est actuellement bien codifié. Nous envisagerons successivement le traitement symptomatique immédiat après une piqûre, le traitement curatif, immunothérapie allergénique (ITA) et enfin brièvement les ITA en cas d'allergie pour les fourmis et insectes autres que les hyménoptères.

3. Traitement symptomatique d'urgence

Le traitement d'urgence de même que le contenu de la trousse d'urgence dépendent de la sévérité de la réaction clinique initiale diagnostiquée.

3.1. Réaction locale et locorégionale

3.1.1. Traitements immédiats non conventionnels des piqûres d'insectes [1]

À notre connaissance, aucun des traitements immédiats des piqûres d'insectes autres que les traitements conventionnels n'est validé par des études. Et pourtant, sur le web, il existe des conseils aussi nombreux que curieux. La plupart font partie des croyances et recettes populaires, associées à l'intérêt croissant pour les « médecines douces ».

Les seules actions qui peuvent rendre service semblent être :

- l'ablation du dard : le premier geste à effectuer après une piqûre d'abeille quand le dard reste enfoncé dans la peau consiste à l'enlever le plus rapidement possible. Il faut faire attention de ne pas injecter davantage de venin en comprimant le sac de venin qui souvent reste accroché. Il est écrit qu'il faut enlever le dard en utilisant par exemple une pince à épiler mais ce geste est déconseillé car, en pressant sur la poche à venin, on augmente sa diffusion. Il faut enlever le dard sans appuyer sur la poche à venin en grattant avec le dos d'un couteau ou d'un autre objet tranchant comme une carte bancaire, un ongle... puis nettoyer la zone piquée à l'eau et au savon ;
- l'Aspivenin® : il enlève des fractions non négligeables du venin injecté, diminuant la gravité de l'envenimation. Cependant, l'efficacité n'a pas été démontrée dans la prévention des réactions anaphylactiques chez les patients allergiques aux venins ;
- l'application d'une source de chaleur locale, à courte distance du point de piqûre, supportable autour de 50–60°C, pendant une minute, inactiverait le venin. Il faut que ce geste soit rapidement effectué après la piqûre. On préconise des techniques aussi diverses que la flamme d'un briquet ou surtout l'extrémité incandescente d'une cigarette. Certain conseillent d'utiliser un sèche-cheveux pendant 3 ou 4 minutes pour élever la chaleur locale, mais on dispose rarement d'un sèche-cheveux au cours

d'une promenade... Il convient alors de préciser au patient d'éviter une brûlure. Il peut éventuellement utiliser des pansements réchauffés au micro-onde ou de l'eau chaude s'il s'agit de l'extrémité d'un membre. Il n'y a cependant pas d'étude qui démontre une réelle efficacité de cette mesure en cas d'allergie vraie au venin d'hyménoptères. La pose d'un glaçon à ce stade n'est pas recommandée car, si elle peut apporter un soulagement de la douleur, elle favorise aussi la conservation du venin thermolabile, augmentant sa durée d'action. Quelques heures après la piqûre, s'il existe une inflammation locale, l'application de glaçons peut se justifier, mais pas en immédiat. En outre aucune efficacité de cette mesure n'est démontrée à ce jour ;

- des alternatives thérapeutiques pour les piqûres sans gravité sont possibles [2]. En homéopathie, le pharmacien conseillera *Apis mellifica* 15CH à raison d'une dose puis 5 granules toutes les heures à espacer selon l'amélioration, associé à *Echinacea angustifolia* 5CH à raison de 5 granules deux fois par jour. *Apis mellifica* agirait sur la réaction inflammatoire et *Echinacea angustifolia* préviendrait la surinfection. En phytothérapie, les huiles essentielles de lavande aspic et de géranium, à raison de 2 à 3 gouttes diluées dans de l'huile d'amande douce puis appliquées sur la piqûre toutes les dix minutes, permettraient d'apaiser la réaction inflammatoire. Des sticks ou roller prêts à l'emploi se révèlent plus pratiques (Dapis stick® ou Puresentiel anti-piqûre®).

3.1.2. Traitements immédiats conventionnels des piqûres d'insectes

Il peut être conseillé d'utiliser un antihistaminique pour calmer le prurit, pendant quelques jours au besoin, et un corticoïde per os pour limiter la réaction œdémateuse retardée (0,5–1 mg/kg d'équivalent prednisone en une prise, à renouveler à 24 et 48 h si nécessaire).

3.2. Réactions générales

Le traitement dépend du stade de gravité de la réaction clinique. Plusieurs classifications ont été proposées, dont la classification historique en quatre stades de Ring et Messmer. Leur intérêt est de graduer la sévérité de la réaction généralisée pour poser ou non l'indication d'une ITA mais il n'y a pas d'utilité pratique dans la prise en charge initiale de l'anaphylaxie [3]. Elles ne sont pas reprises dans les recommandations internationales et la publication d'une conduite à tenir des traitements de l'anaphylaxie aiguë (AA) a proposé une classification de celle-ci en 3 stades : léger, modéré et sévère [4]. Nous garderons cette classification pour ce qui suit :

- stade 1. Conjonctivite, rhinite, syndrome d'allergie orale, urticaire généralisée simple, œdème des lèvres et/ou du visage sans gêne respiratoire ;
- stade 2. Bronchospasme aigu, toux, sifflements, chute du débit expiratoire de pointe (15 % ou plus des valeurs attendues ou connues) ;
- stade 3. Œdème laryngé (avec signes d'asphyxie), anaphylaxie (symptômes d'atteinte de plusieurs organes, incluant des symptômes respiratoires) et choc anaphylactique (malaise, agitation, perte de connaissance, collapsus).

3.2.1. Traitement des réactions généralisées en fonction de la sévérité

3.2.1.1. Légères, stade 1, réactions cutanéomuqueuses. La prise d'un antihistaminique par voie orale ou sublinguale est utile car elle soulagera le prurit [5].

Un corticoïde par voie orale ou sublinguale prescrit pour réduire l'intensité et la durée de l'inflammation tardive se trouve, de ce fait, souvent prescrit (1 mg/kg d'équivalent prednisone en une prise à renouveler à 24 et 48 h si nécessaire), mais est non consensuel

Tableau 1
Critères diagnostiques de l'anaphylaxie [8].

Une réaction anaphylactique est très probable dans l'une des 3 situations suivantes :
1. Début aigu (quelques minutes-quelques heures) avec atteinte de la peau et/ou des muqueuses ET au moins un des éléments suivants :
1. atteinte respiratoire (stridor, bronchospasme, hypoxémie, dyspnée)
2. diminution de la pression artérielle ou symptômes faisant évoquer une dysfonction des organes cibles (hypotonie, syncope, incontinence)
2. Présence de deux des éléments suivants survenant rapidement (quelques minutes-quelques heures) après l'exposition à allergène potentiel :
1. atteinte de la peau et/ou des muqueuses
2. atteinte respiratoire (stridor, bronchospasme, hypoxémie, dyspnée)
3. diminution de la pression artérielle ou symptômes faisant évoquer une dysfonction des organes cibles (hypotonie, syncope, incontinence)
4. symptômes gastro-intestinaux persistants (crampes, vomissements répétés)
3. Diminution de la pression artérielle après l'exposition à allergène connu
Normes définissant la diminution de la pression artérielle systolique
Âge de 1 mois à 1 an : PAS < 70 mmHg
Âge de 1 à 10 ans : PAS < 70 mmHg + (2 × âge en année)
Âge après 10 ans : PAS < 90 mmHg ou chute de plus de 30 % de la pression artérielle de base

car son efficacité est non prouvée dans les études sur les réactions retardées [6]. La voie injectable n'est pas plus efficace que la voie orale et n'est pas indiquée.

3.2.1.2. Modérées, stade 2, bronchospasme. En cas de bronchospasme, un bronchodilatateur de type bêta2-mimétique d'action rapide, en aérosol-doseur, est utilisé à dose suffisante, au minimum 5 bouffées, à renouveler si besoin.

À cette prise en charge initiale, pourra être associée la prise d'un antihistaminique voire d'un corticoïde par voie orale. Le patient est ensuite placé sous surveillance médicale pendant quelques heures car l'évolution vers une anaphylaxie sévère est possible.

3.2.1.3. Sévères : anaphylaxie. Reconnaître l'anaphylaxie est primordial [7]. L'anaphylaxie est une réaction généralisée ou systémique, soudaine, allergique ou d'hypersensibilité, qui met en jeu le pronostic vital et associe de façon variable des signes cutanéomuqueux, digestifs, respiratoires, neurologiques et/ou cardiovasculaires. Sa définition est consensuelle et valable quel que soit l'âge : une association de signes évoquant une atteinte de deux organes différents définit l'anaphylaxie (Tableau 1). Chez l'enfant, la tachycardie est un signe précoce d'atteinte cardiovasculaire et la baisse de la pression artérielle survient secondairement. Aucun dosage biologique n'est utile dans l'urgence. Le diagnostic est clinique.

La conduite à tenir en urgence en cas d'anaphylaxie est l'injection d'adrénaline par voie intramusculaire [8]. Toutes les recommandations internationales confirment que le traitement de première ligne de l'anaphylaxie repose sur l'adrénaline. Elle a une action sur les récepteurs alpha vasculaires entraînant une vasoconstriction intense et par ses effets bêta, elle est bronchodilatatrice et inhibe la libération des médiateurs de l'anaphylaxie. L'administration d'adrénaline ne doit pas être retardée. Le retard à son utilisation dans l'anaphylaxie est responsable de complications et accroît la mortalité. Son injection doit donc être effectuée précocement. La voie intramusculaire, face antérieure ou antérolatérale de la cuisse est recommandée car le pic sérique est obtenu plus rapidement qu'avec la voie sous-cutanée (8 ± 2 minutes au lieu de 34 ± 14 minutes) [9]. La voie intraveineuse peut être employée en cas de choc sévère mais uniquement en milieu hospitalier, sous surveillance cardiologique. En France, la Société française de médecine d'urgence en lien avec la Société française d'allergologie a validé ces recommandations [10,11].

Tableau 2
Posologie des auto-injecteurs d'adrénaline (AIAs) selon le poids [15].

	Autorisation de mise sur le marché	Recommandations des experts [8,15]
0,15 mg	15–30 kg	7,5–25 kg
0,30 mg	> 30 kg	> 25 kg
0,50 mg ^a	Adolescents > 60 kg ou adultes	Adolescents > 60 kg ou adultes

Le dosage 0,50 mg est disponible seulement pour Emerade®.

^a Les dosages à 0,15 mg et 0,30 mg d'adrénaline sont commercialisés pour tous les AIA.

Les auto-injecteurs d'adrénaline (AIA) permettent d'administrer rapidement l'adrénaline par voie intramusculaire dans des conditions d'efficacité et de sécurité optimales, y compris par des non-soignants, (l'utilisation du dispositif d'AIA n'est pas considérée comme un acte médical, d'après l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins du 31 août 2000), avec un dosage adapté au poids de l'enfant et à l'adulte (Tableau 2). Si un dispositif d'AIA n'est pas disponible, la posologie de l'adrénaline injectée par voie intramusculaire dans l'anaphylaxie est de 10 µg/kg de poids par injection, jusqu'à 0,5 mg par injection. En cas de persistance des signes après 5 à 10 minutes, il convient de faire une nouvelle injection d'adrénaline à la même posologie. Il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation d'adrénaline en situation d'anaphylaxie même chez la femme enceinte. En cas d'injection par erreur, les effets secondaires d'une injection d'adrénaline par voie intramusculaire, y compris chez des sujets sains, sont bénins (tremblements, pâleur, sueurs, céphalées) et brefs (quelques minutes). La présence de sulfites dans les solutions d'adrénaline n'est pas une contre-indication à son utilisation chez des patients intolérants à ces conservateurs [12,13].

En cas de signes respiratoires tels que sifflements, toux, gêne respiratoire, un traitement bronchodilatateur d'action rapide par voie inhalée doit être associé sans retarder l'injection d'adrénaline : par exemple, salbutamol spray (100 µg par dose) par voie inhalée, chez l'enfant avec une chambre d'inhalation, 4 à 10 doses selon le poids, à renouveler toutes les 10 à 15 minutes [5,9,10].

Il convient également de laisser le patient dans la position où il se sent le mieux : demi-assis en cas d'atteinte respiratoire, allongé avec les membres inférieurs relevés en cas d'atteinte cardiocirculatoire sans mobilisation avant récupération complète [5,9,10].

Les secours (15 en France, ou 112, numéro international) doivent être appelés immédiatement après la réalisation de l'injection d'adrénaline, afin de poursuivre la prise en charge en milieu hospitalier après un transfert médicalisé. Certaines réactions anaphylactiques sont réfractaires à une première dose d'adrénaline (jusqu'à 10 %). Il existe un risque, même faible, de réaction en deux temps (biphasique) (moins de 5 %) [14].

Il est recommandé de réaliser un dosage de tryptase entre 30 minutes et deux heures après le début des premiers signes (pic de tryptase sérique) [5,10].

La surveillance après une anaphylaxie est habituellement de 6 à 24 heures selon la nature et l'évolution des signes, le contexte, et les antécédents.

En cas d'anaphylaxie, les antihistaminiques H1 sont classiquement utilisés mais leur efficacité n'a jamais été démontrée [5]. Ils ne sont efficaces que sur les symptômes cutanéomuqueux.

Les corticoïdes ne constituent pas un traitement d'urgence de l'anaphylaxie et ne doivent pas se substituer à l'adrénaline [6]. Ils peuvent être prescrit en prévention de la réaction biphasique, à la dose de 1 à 2 mg.kg⁻¹ de prednisolone par voie orale ou de méthylprednisolone par voie IV en cas de vomissements mais leur efficacité pour prévenir une réaction biphasique n'a pas été démontrée dans une méta-analyse [13,14].

3.3. Trousse d'urgence (TU) pour le patient

3.3.1. Avant une indication possible d'ITA

Le contenu de la trousse d'urgence dépendra de la sévérité de la réaction clinique :

- pour les réactions locorégionale la prescription ne sera que celle d'un antihistaminique ;
- pour les réactions généralisées, ce sera le stylo auto-injecteur d'adrénaline (AIA).

Quatre AIA sont commercialisés en France : Anapen® 0,15 et 0,30 mg, Emerade® 0,15/0,30 et 0,50 mg, Epipen® 0,15 et 0,30 mg et Jext® 0,15 et 0,30 mg. Le choix du dosage de l'AIA a fait l'objet de recommandations de la Société française d'allergologie [15] (Tableau 2). En France, la Haute Autorité de santé et la Société française de médecine d'urgence recommandent de prescrire deux AIA par trousse d'urgence. Dans le but de ne pas démultiplier le nombre d'AIA dans les TU, la Société Française d'Allergologie recommande cependant une prescription au cas par cas d'un ou deux AIA par trousse mais la question : sur le nombre optimum de stylos d'adrénaline nécessaires pour un patient en prenant en compte ses particularités n'est pas résolue [16]. Les indications de prescription obligatoire de deux AIA par TU dans l'anaphylaxie aiguë étant les suivantes : diagnostic d'asthme, antécédent d'anaphylaxie nécessitant plus d'une injection d'adrénaline avant l'hospitalisation, antécédent d'anaphylaxie sévère/pré-létale, dose d'adrénaline unitaire de l'AIA insuffisante pour le poids du patient, élévation de la tryptase sérique de base, difficultés d'accès aux soins médicaux en raison de barrières géographiques ou linguistiques [13,17].

Dans les cas d'anaphylaxie grave ou mortelle, il existe le plus souvent un bronchospasme associé. Cela justifie la prescription d'un bronchodilatateur inhalé d'action rapide (avec ou sans chambre d'inhalation selon l'âge).

Le contenu de la trousse d'urgence en dehors des AIA n'est pas consensuel. La plupart des allergologues prescrivent un antihistaminique oral, efficace sur les seules réactions cutanéomuqueuses.

Les corticoïdes oraux ne sont pas efficaces lors de la réaction aiguë ou sur le risque de réactions biphasiques [14,18]. Pour l'illustrer, ils sont considérés comme des médicaments de 3^e ligne dans les recommandations récentes [5].

Sauf exception, ils ne seront donc pas prescrits et ne figureront pas sur la conduite à tenir d'urgence.

Il appartient au médecin prescrivant à un patient le protocole de soins d'urgence, d'accompagner ce document d'explications orales et écrites ainsi que d'une éducation thérapeutique en lui montrant l'utilisation de l'AIA avec un dispositif factice, en le faisant manipuler l'AIA ainsi qu'à sa famille. Il conviendra de vérifier régulièrement que le patient sait toujours se servir de l'AIA. Il faut rappeler que le contenu de la trousse et les dates de péremption des médicaments doivent être vérifiés régulièrement. On lui rappellera que l'AIA doit être conservé à température ambiante (< 25–30 °C) et que le liquide contenu dans l'AIA doit rester limpide, transparent comme de l'eau.

3.3.2. Pendant la durée de l'ITA

La prescription d'AIA peut ne pas se justifier si la réaction clinique initiale a été légère à modérée et en l'absence de facteurs de risque [13]. Elle est recommandée en cas de risque de piqûres multiples et de facteurs de risque [19]. Parmi les facteurs de risque cliniques, l'absence d'urticaire, d'angioœdème durant la réaction initiale d'anaphylaxie, l'augmentation de la tryptasémie, une mastocytose sont les principaux [20].

3.3.3. À l'arrêt de l'ITA

La prescription d'AIA peut être recommandée chez les patients à risque de piqûres multiples ou présentant des facteurs de risque [19].

3.4. Conseils prophylactiques

Ils consistent à informer les sujets allergiques au venin des risques en cas d'une nouvelle piqûre et à les inciter à respecter les consignes de prudence visant à réduire le risque de piqûres. Les piqûres seraient significativement plus fréquentes les jours ensoleillés, où le taux d'humidité est faible, la température supérieure à 24°C et la pression supérieure à 954,3 hPa [21].

3.4.1. Prévention primaire

Elle repose sur des mesures simples, valables pour tous les insectes piqueurs :

- porter des gants lors de travaux à l'extérieur ;
- ne pas porter de vêtements colorés ni des vêtements amples car les insectes piqueurs peuvent s'y loger. Préférer des vêtements de couleur clair. Porter des vêtements à manches longues, des pantalons, des chapeaux. Remonter les chaussettes sur les pantalons ;
- éviter les produits parfumés (eaux de toilette, crème solaire parfumée, ...) ;
- ne pas marcher pieds nus, éviter les sandales en particulier dans l'herbe et à proximité des points d'eau ;
- boire au verre et non à la canette (risque d'introduction de l'insecte dans une canette et d'ingestion accidentelle) ;
- au dehors l'été, éviter les plats sucrés, les boissons sucrées. Enlever les restes de nourriture et de boissons sucrées lors des repas à l'extérieur ;
- en promenade ou en faisant de la course à pied, éviter de passer trop près des nids de frelon asiatique (moins de 5 mètres) ;
- faire enlever par des spécialistes les nids d'abeilles, de guêpes ou de frelons près de l'habitation. Ne pas le faire soi-même ;
- ne pas déterrer un nid de guêpes situé dans le sol ;
- éviter la proximité de nids de guêpes ou de ruches. À proximité des insectes, ne pas faire de mouvements brusques ;
- contrairement aux moustiques, il n'existe aucun produit répulsif contre les hyménoptères.

3.4.2. En cas d'attaque

En cas d'attaque :

- en présence de guêpe ou d'abeille, éviter les mouvements brusques. Rester calme. Si le danger est plus manifeste se mettre à l'abri et/ou se protéger la tête avec les mains. Pour rappel : les abeilles ne piquent que lorsqu'elles se sentent agressées. Les assaillants peuvent poursuivre l'intrus sur plusieurs mètres et ensuite abandonner leur poursuite ;
- se mettre sous l'eau ou à l'abri dans un endroit clos si le danger est plus manifeste ;
- en cas de forte attaque, la course en zigzag dérouté les assaillants ;
- si une abeille ou une guêpe entre dans le véhicule, s'arrêter calmement et ouvrir portes et fenêtres.

Après une piqûre d'hyménoptère : mettre le patient en position allongée avec les membres inférieurs relevés en cas de troubles hémodynamiques, ou en position assise en cas de détresse respiratoire.

4. Traitement spécifique : l'immunothérapie allergénique (ITA)

Les premiers essais contrôlés sur l'immunothérapie allergénique (ITA) aux venins d'hyménoptères remontent à plus de 40 ans [22], et elle a fait régulièrement l'objet de recommandations, dont les dernières de l'EAACI en 2018 [19].

L'ITA est le traitement de choix de l'allergie sévère aux venins d'hyménoptères car elle offre une excellente protection, tout en assurant un très bon profil de tolérance, y compris pour les méthodes rush et ultra-rush. Elle permet une diminution du risque d'anaphylaxie et également du risque de mortalité par anaphylaxie, en cas de repiquère par un hyménoptère. C'est le seul traitement curatif, modifiant de façon durable le système immunitaire pour permettre la tolérance des allergènes de venins [23].

Elle améliore aussi de façon très significative la qualité de vie des patients, paramètre très important qui doit être pris en compte. Il y a en effet une association entre l'anaphylaxie et le stress post-traumatique chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères [24]. La qualité de vie est très améliorée chez plus de 90 % des patients désensibilisés, par rapport à ceux qui n'ont que de l'adrénaline auto-injectable, rapportant une qualité de vie dégradée avec un plus haut niveau d'anxiété et de dépression [19].

L'efficacité de l'ITA vis-à-vis des réactions anaphylactiques sévères est bonne. Elle est de 77 à 84 % pour l'abeille, et de 91 à 96 % pour les Vespides, un peu supérieure pour la guêpe poliste que pour la guêpe *Vespula* [19,22].

La moins bonne protection pour l'abeille que pour la guêpe lors d'une ITA peut s'expliquer, peut-être par une sous-représentation de certains allergènes moléculaires dans les extraits de venin d'abeille. L'efficacité est très rapide après la fin de la montée de doses, obtenue après une semaine pour 89 % des patients allergiques à l'abeille, cette efficacité ayant été prouvée par un test de provocation [19].

4.1. Mode d'action de l'ITA [25,26]

On observe durant l'ITA une induction de lymphocytes B régulateurs, qui diminuent la prolifération des lymphocytes Th2 et qui induit la prolifération de lymphocytes T régulateurs (Treg). Une diminution de la réponse pro-allergique et pro-inflammatoire des lymphocytes Th2 est ainsi observée, avec un *switch* des lymphocytes Th2 vers les lymphocytes Th1, parallèlement à l'augmentation progressive du nombre de Treg circulants, qui modulent la réponse immunitaire vis-à-vis des allergènes des venins. Il y a ainsi durant l'ITA une diminution de l'interleukine 4, de l'interleukine 5, de l'interleukine 9 et de l'interleukine 13, tandis que les taux sanguins d'interféron gamma augmentent.

Les Treg circulants au cours de l'ITA sécrètent de l'interleukine 10 et du TGF bêta, ayant une action tolérogène, supprimant la dégranulation des mastocytes et des basophiles et réduisant l'expression de leurs récepteurs de haute affinité RceR1. L'IL10 et le TGF bêta inhibent aussi la production des IgE par les cellules B et induisent le *switch* vers les isotypes IgA, IgG1, et IgG4 appelés anticorps bloquants, lesquels ont un rôle protecteur anti-inflammatoire.

4.2. Indications et contre-indications de l'ITA

4.2.1. Indications de l'ITA

L'ITA aux venins d'hyménoptères est indiquée :

- chez les adultes et les enfants ayant présenté une réaction systémique excédant la réaction cutanée généralisée, avec un bilan immunologique positif (tests cutanés à lecture immédiate et/ou IgE spécifiques et/ou test d'activation des basophiles)

[19,25,27,28] (évidence grade A pour les adultes et grade B pour les enfants) ;

- chez les adultes ayant présenté des réactions cutanées généralisées, en cas d'altération de la qualité de vie, et/ou de forte exposition aux piqûres d'hyménoptères [19] (grade A) ;
- chez les patients avec une mastocytose sous-jacente, ayant un antécédent de réaction systémique, car ils sont à risque de développer une réaction très sévère (grade C). L'ITA est un traitement qui est sûr et qui assure une bonne protection, sous couvert d'une surveillance étroite en raison d'effets secondaires qui peuvent être fréquents et sévères pour certains patients [19].

Cas particulier des réactions locorégionales (RLR) : l'ITA peut être discutée chez les adultes avec des RLR récidivantes et invalidantes, afin de réduire la taille, l'induration et la durée de la future réaction locale [19,29,30] (grade B).

Plus précisément, Sturm et al. [31] proposent de distinguer les RLR de 10 à 15 cm, de celles supérieures à 15 cm. Dans le cas de RLR de plus de 15 cm, si elles sont répétées et invalidantes, alors l'ITA peut être considérée.

Les RLR sont les réactions allergiques aux hyménoptères les plus fréquentes. Elles concernent 2,4 à 26,4 % des patients adultes (chez les apiculteurs exposés, cela peut aller jusqu'à 38 %), et 0,9 à 20,8 % des enfants [32–34]. En cas de RLR, le risque de réaction systémique est faible lors d'une nouvelle piqûre, de 0,8 à 15 % selon les études [19,33,34], il semblerait même plus faible en cas de RLR répétées. L'ITA n'est donc généralement pas recommandée chez les patients avec des RLR isolées.

Cependant, une étude italienne prospective de 2019 [34] suggère que les réactions systémiques surviennent plus fréquemment qu'attendu lors d'une repiquère (24 % des 662 patients ayant eu une RLR initiale, dont 11 % de réactions systémiques sévères), d'autant plus s'il existe une réactivité aux IDR à l'abeille (OR 2,1) ou à la guêpe (OR 3,8), particulièrement au seuil de 0,001 µg/mL (OR 13,4 et 16,5 respectivement).

Néanmoins d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données. Une réponse critique a d'ailleurs été publiée la même année par d'autres auteurs italiens, remettant en cause la méthodologie de cette étude, avec notamment des données insuffisamment précises sur l'identification des hyménoptères, d'autant plus que la polysensibilisation à ces insectes est fréquente. Le taux de réactions systémiques recalculé serait en fait de 11 % chez ces patients [35].

En France, dans une étude portant sur la pratique des allergologues dans l'ITA aux venins d'hyménoptères, il ressort que parmi les 86 allergologues ayant participé à l'enquête, 11 % d'entre eux donnent une indication d'ITA pour des RLR [36].

Il convient aussi de tenir compte, dans les discussions sur l'intérêt de l'ITA dans les RLR, des problèmes de périodes de pénuries de venins, donnant de ce fait la priorité de l'ITA pour les réactions systémiques sévères.

4.2.2. Contre-indications de l'ITA

Les contre-indications ont évolué ces dernières années [19], avec des controverses liées au fait qu'elles étaient établies à partir de séries observationnelles ou de cas cliniques [37]. La décision de l'ITA est basée sur la balance bénéfice–risque pour un individu donné.

L'ITA n'est pas recommandée :

- en cas de détection fortuite d'une sensibilisation IgE à un hyménoptère sans symptômes allergiques après une piqûre (grade C) ;
- en cas de réaction toxique (après de nombreuses piqûres d'hyménoptères), non évocatrice d'hypersensibilité de type I, ou inhabituelle telle qu'une maladie sérique, une atteinte du système nerveux central (encéphalopathie aiguë), un syndrome de Guillain–Barré, une myasthénie, un purpura thrombocytopénique, une vascularite, une rhabdomyolyse, une hémorragie

- alvéolaire, ou une insuffisance rénale aiguë (néphrite intersti-tielle, syndrome néphrotique...) (grade D) ;
- en cas de maladie auto-immune systémique ou active (grade D) ; toutefois, elle peut être discutée dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes, comme le diabète, la thyroïdite d'Hashimoto, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la poly-arthrite rhumatoïde, à condition qu'elles soient stabilisées, les traitements immunosuppresseurs pouvant théoriquement dimi-nuer l'efficacité de l'ITA (grade D) ;
 - en cas de grossesse, l'ITA ne doit pas être débutée, comme pour la désensibilisation aux pneumallergènes, mais elle peut être pour-suivie pendant une grossesse sous réserve de sa bonne tolérance (grade C) ;
 - dans le cas particulier de la maladie à VIH, l'ITA est contre-indiquée uniquement au stade SIDA [37].

4.2.3. Populations et risques particuliers

L'ITA peut être recommandée chez les patients avec des mala-dies cardiovasculaires, mais celles-ci doivent être stabilisées avant l'initiation de l'ITA (grade D). Les patients, particulièrement les plus âgés, avec des maladies cardiovasculaires ont un risque plus impor-tant de mortalité après une piqûre d'hyménoptère.

Les bêtabloquants (y compris les topiques comme les collyres) et les IEC ne sont pas contre-indiqués chez les patients durant l'ITA, et peuvent être poursuivis, mais les patients doivent être préve-nus des risques éventuels (grade C). Et ce risque est actuellement admis comme faible [19,30,37]. L'incidence de l'anaphylaxie n'est pas plus fréquente chez les patients sous bêtabloquants, mais s'ils font une réaction systémique ces patients ont un risque qu'elle soit plus sévère, selon certaines études, bien que le plus vraisemblable soit que l'âge et les comorbidités cardiovasculaires pour lesquels ces traitements sont indiqués représentent en fait les vrais fac-teurs de risque [28,30,38]. Chez ces patients sous bêtabloquants, le traitement par adrénaline peut être moins efficace. En pratique, il est souhaitable de demander en première intention au cardio-logue un changement de classe thérapeutique, mais si cela n'est pas possible, les bêtabloquants peuvent être maintenus durant la désensibilisation, en fonction de la balance bénéfice-risque.

Les IEC de la même façon peuvent être poursuivis durant l'ITA. Il n'y a pas d'augmentation de l'incidence des réactions systémiques pendant l'ITA dans les études en vie réelle. Un risque de réactions plus sévères, variable selon les études, a pu être surestimé dans certaines études avec de petits effectifs de patients, mais là encore les maladies cardiovasculaires en elles-mêmes peuvent être un fac-teur confondant. De larges études observationnelles prospectives seraient nécessaires [37].

En cas de cancer évolutif, l'ITA est contre-indiquée, mais elle peut être discutée chez les patients avec une maladie néoplasique stable ou en rémission (grade C). Il n'y a pas d'argument pour un effet défavorable de l'ITA sur la croissance tumorale ou l'efficacité de la chimiothérapie.

Les traitements par inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), dont la prescription est actuellement très limitée, ne sont pas contre-indiqués, mais cependant dans le cadre de l'urgence, l'administration d'adrénaline pourrait entraîner des hypertension-s sévères et/ou des tachycardies, du fait de leurs interactions médi-camenteuses (grade D).

Chez les enfants de moins de 5 ans, l'ITA peut être considérée en cas de réaction sévère, et si l'enfant est coopératif (grade C).

4.3. Choix du venin

4.3.1. Venins disponibles

Nous disposons de 3 types de venins : venin d'abeille *Apis mel-lifera*, venin de guêpe *Vespula*, venin de guêpe poliste.

À l'heure actuelle, ce sont les extraits de venins du laboratoire JHS, importés des USA et distribués par Stallergènes Greer qui sont utilisés en France [39] :

- venin d'abeille *Apis mellifera* 120 µg et 550 µg ;
- venin de guêpe *Vespula* 120 µg et 550 µg ;
- venin de guêpe poliste 120 µg et 550 µg.

Les extraits à 550 µg sont réservés à un usage hospitalier. Seules les présentations à 120 µg sont rétrocédables, de façon tempo-raire et exceptionnelle, par les pharmacies hospitalières ayant un agrément et agissant comme pharmacie à usage intérieur (PUI). L'approvisionnement est soumis aux tensions du marché améri-cain.

4.3.2. Quel venin sélectionner pour l'ITA ?

La priorité est toujours donnée à l'identification entomolo-gique faite par le patient ou son entourage présent au moment de l'accident (Tableau 3). Elle sera confirmée par la positivité des tests cutanés et/ou le dosage des IgE spécifiques (IgEs) (Fig. 1).

Lorsque les tests cutanés et/ou le dosage des IgEs ne sont posi-tifs que pour un insecte, l'immunothérapie allergénique est alors conduite avec ce seul venin.

Lorsque l'insecte piqueur n'a pas pu être identifié et que les tests cutanés et/ou les IgEs sont positifs pour plusieurs venins, se pose la question d'une véritable double allergie ou d'une réactivité croisée.

Il sera important de faire la distinction pour établir un diagnos-tic précis et mettre en place la ou les ITA adaptée(s). L'utilisation de plus d'un venin alors que cela n'est pas nécessaire ou même l'utilisation du mauvais venin expose le patient au risque de ne pas être protégé et de développer une sensibilisation de novo [40].

Une double positivité abeille/guêpe est retrouvée dans 25 à 40 % des cas. Dans le sud de l'Europe, une double sensibilisation Ves-pula/poliste est retrouvée dans plus de 50 % des cas [33]. Elle peut s'expliquer par :

- une vraie double sensibilisation (abeille/guêpe ou Ves-pula/poliste) ;
- une réactivité croisée en raison d'homologies de structure (épi-topes en commun) entre les différents venins. Par exemple entre les hyaluronidases des venins de guêpe et abeille (Ves v2 et Api m2) ou entre les antigènes 5 des guêpes *Vespula* et poliste (Ves v5 et Pol d5) ;
- une réactivité croisée liée à la présence de déterminants carbo-hydrates CCD présents à la surface des glycoprotéines (plutôt lors des tests in vitro que lors des tests cutanés). À noter que le venin des polistes ne contient pas de CCD et n'est donc pas concerné par ce type de réactivité croisée [41].

4.3.2.1. Certains arguments, à l'interrogatoire, peuvent aider à la décision. Dans quelle région a eu lieu la piqûre ? Dans le Nord de la France, les polistes sont peu fréquentes mais commencent à s'implanter. Un insecte identifié comme une guêpe a plus de chances d'être une *Vespula* mais des polistes ont été identi-fiées en Belgique et aux Pays-Bas dès 1984 [42]. Le premier cas d'anaphylaxie sur piqûre de poliste en Belgique vient d'être rap-porté [43].

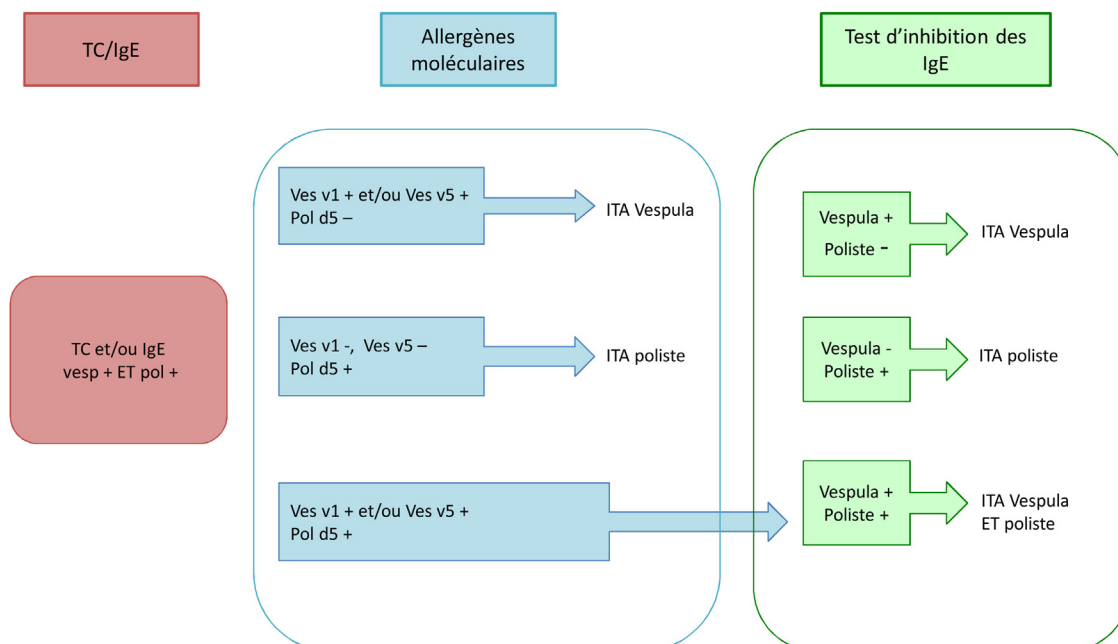
À quelle saison est survenue la réaction ? La *Vespula* serait plus souvent responsable que la poliste lors des piqûres survenant après le printemps [44]. Mais il existe de grandes variations des facteurs écologiques locaux rendant cette donnée aléatoire.

4.3.2.2. Outils biologiques. L'utilisation des allergènes moléculaires spécifiques de l'insecte, non glycosylés, a permis de résoudre le problème des réactivités croisées liées aux CCD [40].

Tableau 3
Choix du venin pour l'ITA.

Insecte	Bilan allergologique	Désensibilisation
Insecte identifié		
Abeille ou guêpe	TC et/ou IgEs + à ce seul venin	ITA vis-à-vis de l'hyménoptère reconnu
Guêpe identifiée	TC et/ou IgEs + à plusieurs venins	ITA vis-à-vis de l'hyménoptère reconnu
	TC et/ou IgEs + Vespula ET poliste	Discuter double ITA : piqûre sud France/Europe ? ; dosage allergènes moléculaires ; tests d'inhibition des IgEs si disponible
Si frelon identifié	TC et/ou IgEs + Vespula	ITA Vespula possible
Si bourdon identifié	TC et/ou IgEs + abeille	ITA abeille possible
Insecte non identifié	TC et/ou IgEs + à un seul venin	ITA au venin à bilan positif
	TC et/ou IgEs + à plusieurs venins	En principe, ITA vis-à-vis de l'ensemble des venins à bilan positif
		Aide diagnostique : dosage allergènes moléculaires/CCD ; tests d'inhibition des IgEs ; test d'activation des basophiles

ITA : immunothérapie allergénique ; TC : test cutané ; CCD : cross-reactive carbohydrate determinants.

**Fig. 1.** Algorithme décisionnel en cas de double sensibilisation Vespula-poliste (si insecte non identifié). D'après Bilò [33]. vesp : guêpe Vespula ; pol : guêpe poliste.

Les venins de guêpe *Vespula* et d'abeille contiennent des allergènes présentant des homologies de structure qui peuvent expliquer des réactivités croisées (3 paires d'allergènes homologues sont identifiées mais ne sont pas tous explorables avec les IgEs que nous avons à notre disposition : les hyaluronidases Api m2 et Ves v2 ; les dipeptidyl peptidases IV Api m5 et Ves v3 ; les vitellogénines Api m12 et Ves v6). Chaque venin possède également des allergènes spécifiques de l'espèce. Le dosage de ces allergènes moléculaires discriminants (Ves v1 et Ves 5 pour la guêpe *Vespula* et Api m1, 3, 4 et 10 pour l'abeille) permet d'améliorer l'identification de l'insecte responsable [40,45].

Dans le cas d'une double sensibilisation *Vespula/poliste*, la distinction entre une réelle double allergie et une réactivité croisée est parfois complexe en raison de la grande proximité phylogénétique entre les 2 espèces (Fig. 1). La forte homologie entre les antigènes 5 des 2 venins (Ves v5 et Pol d5) représente la cause la plus fréquente de réactivité croisée [46].

Si le patient n'a pas identifié l'insecte responsable de la piqûre, l'étude de Quercia [47] suggère que les tests diagnostiques courants permettraient une orientation rapide, pour un coût mesuré si :

- les seuils de positivité des IDR diffèrent d'au moins une dilution (soit un facteur 10) ET/OU ;

- les IgE spécifiques (venin entier ou allergènes moléculaires) diffèrent d'au moins un facteur 2.

Les auteurs avancent la possibilité de ne désensibiliser que pour le venin démontrant les taux les plus élevés. Si les sensibilisations retrouvées sont similaires, cette méthode n'est en revanche pas discriminante.

Cette proposition ne fait pas actuellement consensus et n'a pas été reprise dans d'autres études. La réalisation d'une double ITA reste donc à ce jour l'attitude la plus prudente.

À l'heure actuelle, seuls les tests d'inhibition des IgEs peuvent faire mieux, avec une proportion de doubles ITA *Vespula/poliste* qui passe d'environ 70 % à 25 % après utilisation de ces tests d'inhibition des IgEs [47].

L'augmentation du nombre de recombinants disponibles pour la poliste, notamment Pol d3 (dipeptidyl peptidase, identifiée comme un allergène majeur de *Polistes dominula*) [48] et Pol d1 (phospholipase A1 de la poliste), constituerait un atout supplémentaire pour la précision du diagnostic.

Les tests d'activation des basophiles (TAB) peuvent apporter une aide dans la distinction des sensibilisations guêpe/abeille lorsque le dosage des allergènes moléculaires n'est pas concluant [49] mais leur intérêt dans le cas d'une double sensibilisation *Vespula/poliste* n'est pas encore démontré.

Les tests d'inhibition des IgE, comme les TAB, sont des techniques longues, coûteuses et d'interprétation délicate. Elles ne sont pas disponibles en routine dans tous les centres et doivent être réservées aux situations complexes.

4.3.3. Cas particuliers

4.3.3.1. Bourdon. Les bourdons sont rarement à l'origine de piqûres car ils sont peu agressifs. Quand ils sont en cause, ils le sont pratiquement toujours dans un contexte professionnel. Ils appartiennent comme les abeilles à la famille des Apidae mais leur communauté allergénique n'est pas totale.

En France, il n'existe pas d'extrait allergénique pour le bourdon, mais l'ITA peut être effectuée avec le venin d'abeille si la sensibilisation croisée au venin d'abeille est démontrée.

Les résultats de l'ITA abeille en cas d'allergie au bourdon sont disparates. Hoffman et Jacobson [50] considère que les allergènes (phospholipase, hyaluronidase et phosphatase) sont proches et Kochuyt et al. [51] que l'ITA abeille est efficace. Toutefois, Stern et al. [52] rapportent 2 cas d'allergie au bourdon désensibilisés avec du venin d'abeille sans succès chez qui l'ITA au bourdon a permis d'obtenir un excellent résultat.

Pour expliquer cette discordance d'efficacité de l'ITA, il faut savoir qu'il existe 2 types de sensibilisation primaire au venin de bourdon :

- soit une sensibilisation primaire par piqûre d'abeille, suivie d'une allergie après piqûre de bourdon, allergie impliquant probablement des allergènes communs entre abeille et bourdon, d'où une ITA efficace avec le venin d'abeille ;
- soit une sensibilisation primaire par piqûre de bourdon, le plus souvent par exposition professionnelle, avec sensibilisation possible à des allergènes propres du bourdon, expliquant des cas d'échecs de l'ITA avec le venin d'abeille. Il serait préférable dans cette situation d'utiliser, s'il était disponible, un extrait allergénique de venin de bourdon comme cela est le cas dans certains pays comme l'Espagne ou l'Italie [53].

4.3.3.2. Frelon. On considère que l'utilisation du venin de guêpe *Vespula* est suffisante pour procurer une protection chez les patients ayant présenté une réaction allergique après piqûre de frelon européen (*Vespa crabro*) [54] ou asiatique (*Vespa velutina nigrithorax*) [55].

En effet, de fortes homologues de structures existent entre les venins des différents Vespidae, notamment entre *Vespula* et *Vespa* : une réactivité croisée de 67,4 % est retrouvée entre l'antigène 5 de *Vespa crabro* (Vesp c5) et celui des autres Vespidae [56].

Ainsi, la présence d'IgEs vis-à-vis de Ves v5 justifiera l'utilisation du venin de guêpe *Vespula* pour désensibiliser un patient allergique au frelon.

De plus, une histoire de sensibilisation préalable suite à une piqûre de guêpe est très fréquemment retrouvée.

Cependant, certains travaux suggèrent, comme pour le bourdon, qu'une sensibilisation primaire au frelon est possible et dans ce cas, une ITA au venin de *Vespa crabro*, si elle était disponible, serait plus efficace [57].

4.3.3.3. Guêpe poliste européenne. Il existe une grande variété de guêpes polistes, avec des espèces européennes (*P. dominulus*, *P. gallicus*, *P. nymphaeus*) et des espèces américaines (*P. annularis*, *P. apachus*, *P. exclamans*, *P. fuscatus*, *P. metricus*).

En France, les extraits allergéniques commercialisés et utilisés pour l'ITA correspondent à un mélange de polistes américaines. Cette pratique est basée sur l'hypothèse hautement probable de l'allergénicité croisée entre les espèces européennes et américaines. L'étude de Savi et al. montre, sur un petit effectif de patients italiens, que la protection obtenue avec une ITA *P. dominulus* n'est

Tableau 4

Exemple d'un protocole de désensibilisation conventionnel [59].

0,02 / 0,04 / 0,08 / 0,2 / 0,4 / 0,8 / 2 / 4 / 8 / 10 / 20 / 40 / 60 / 80 / 100 µg
1 injection par semaine.

Tableau 5

Exemple d'un protocole de désensibilisation en rush [60].

Jour 1 :	0,001 / 0,01 / 0,1 / 0,2 / 0,4 µg
Jour 2 :	0,8 / 1 / 2 / 4 / 6 µg
Jour 3 :	8 / 10 / 20 / 40 / 60 µg
Jour 4 :	80 / 100 µg

Les injections sont réalisées avec un intervalle de 60 minutes.

Tableau 6

Exemple d'un protocole de désensibilisation en ultra-rush sur 3 h 30 [61].

	Temps	Venin injecté (µg)
Jour 1 :	0 h	0,1
	0 h 30	1
	1 h	10
	1 h 30	20
	2 h 30	30
	3 h 30	40
Jour 15 :	0 h	50
	0 h 30	50
Jour 45 :	une injection de 100 µg	
Mensuel :	une injection de 100 µg	

Au jour 1, le patient reçoit une dose cumulée de 101,1 µg en 6 injections ; puis au jour 15 : 100 µg en 2 injections de 50 µg ; enfin au jour 45 une seule injection de 100 µg.

pas différente de celle obtenue après une ITA avec un mélange de polistes américaines [58].

4.4. Protocoles : mise en route, entretien

L'ITA aux venins d'hyménoptères est réalisée par voie sous-cutanée. Une phase d'augmentation des doses précède la phase de maintenance durant laquelle une dose d'entretien est injectée.

4.4.1. Phase d'augmentation des doses

La mise en route de l'ITA, c'est-à-dire la phase de progression des doses de venin injectées, se fait en milieu hospitalier spécialisé, par un médecin formé à la pratique de l'ITA ou sous son contrôle immédiat.

Le patient est admis en hôpital de jour, à jeun pour certaines équipes, avec mise en place d'une voie veineuse périphérique. Les constantes hémodynamiques sont mesurées avant chaque injection. La surveillance est prolongée de 1 heure à quelques heures après la dernière injection.

Différents protocoles ont été proposés depuis les années 1970. Autrefois, plusieurs semaines étaient nécessaires pour atteindre la dose de maintenance avec les protocoles conventionnels (Tableau 4) [59]. Ensuite des protocoles plus rapides, protocoles rush, où la dose d'entretien était obtenue en quelques jours, ont été utilisés (Tableau 5) [60]. À l'heure actuelle, les protocoles accélérés, ultra-rush (Tableau 6) [61] sont privilégiés. Ils sont validés et semblables chez l'adulte et l'enfant [62].

La dose de départ est généralement de 0,1 µg de venin mais en fonction de la sévérité de la réaction initiale et des comorbidités du patient, le protocole peut être démarré à des doses plus faibles, à partir de 0,001 µg. Quelques études ont montré que le traitement pouvait être initié en rush avec une dose de départ de venin de 1 ou même 5 µg, sans augmentation des effets indésirables [32].

La dose de maintenance, cumulée, est atteinte en quelques heures, permettant une protection rapide du patient et facilitant la compliance. En effet, l'efficacité de l'ITA n'est pas dépendante du

protocole utilisé mais uniquement de la dose d'entretien. La plupart des patients sont protégés dès que cette dose est atteinte : Goldberg et al. ont montré que 89 % des patients recevant une ITA abeille toléreraient un test de repiquère une semaine après avoir atteint la dose de maintenance [63].

Durant la phase d'augmentation des doses, les mesures de protection strictes doivent être maintenues et la pratique de l'apiculture contre-indiquée afin d'éviter une piqûre accidentelle avant l'acquisition d'une protection.

Chez les patients présentant un syndrome d'activation mastocytaire et qui sont à plus haut risque de réaction au cours de l'initiation de l'immunothérapie, il n'y a pas de protocole d'escalade de dose clairement recommandé. De nombreux rapports de cas montrent une bonne tolérance des protocoles conventionnels ou rush [64,65]. Certaines études, sur de petits effectifs, suggèrent que les protocoles ultra-rush sont également bien tolérés, notamment en association avec une prémédication par antihistaminiques [66].

Selon les dernières recommandations de l'EAACI, lorsqu'une double ITA est indiquée, il est possible de réaliser, sans danger, l'injection des 2 venins de façon simultanée mais pas sur le même site (par exemple, une injection bras droit et l'autre bras gauche) [19]. Cerpès et al. ont montré dans une étude rétrospective que la survenue d'effets indésirables systémiques et de réactions locales importantes n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe de patients avec une double ITA guêpe/abeille comparativement aux groupes avec une seule ITA abeille ou guêpe [67].

4.4.2. Phase de maintenance

La première dose de rappel (=dose d'entretien) est toujours faite sous surveillance en milieu hospitalier. Par la suite, les injections pourront être réalisées en ambulatoire, de préférence par l'allergologue. Il faut toujours rappeler au médecin en charge de l'ITA que le patient doit rester 30 minutes sous surveillance médicale après chaque injection. Il est indispensable qu'il ait à sa disposition de l'adrénaline (idéalement auto-injectable) pour prendre en charge un éventuel effet indésirable grave et ce durant toute la durée de l'ITA.

4.4.2.1. Dose. La dose de maintenance recommandée est de 100 µg pour la majorité des patients (adultes et enfants) soit l'équivalent de 2 piqûres d'abeille et au moins 5 piqûres de guêpe poliste ou 10 de *Vespula* [19]. Une dose inférieure ne garantit pas l'efficacité de l'ITA [68].

En cas de survenue d'une réaction systémique au cours d'une ITA ou suite à une piqûre accidentelle, la dose doit être augmentée progressivement jusqu'à 200 µg [19].

Cela doit également être discuté chez les patients à risque de piqûres multiples (apiculteur) ou accumulant les facteurs de risques d'échec du traitement (venin d'abeille, désordres mastocytaires et/ou tryptase basale augmentée, sévérité de la réaction initiale, traitement par IEC rapporté dans une étude) [33].

La possibilité d'utiliser une dose inférieure soit 50 µg chez les enfants a été étudiée mais reste controversée [30]. Certaines études suggèrent que cette dose est efficace et qu'elle procure moins d'effets indésirables locaux [69,70] alors que des études antérieures montraient qu'en dépit d'une réponse IgG similaire à celle obtenue avec la dose de 100 µg, la réponse clinique était inférieure [68]. La dose de 50 µg ne doit donc pas être utilisée en pratique courante.

Pour les patients allergiques au venin de frelon, l'ITA est réalisée avec le venin de guêpe *Vespula*. En France, la dose utilisée diffère en fonction des centres : certains utilisent 100 µg alors que d'autres augmentent à 200 µg en considérant que cela apportera une protection plus importante au patient.

Goldberg et al. rapportent une efficacité de l'ITA à 100 µg chez les patients allergiques à *Vespa orientalis* désensibilisés avec le venin de *Vespula* [71] alors qu'aux USA, les patients allergiques

aux frelons américains sont désensibilisés à la dose de 300 µg avec un mélange de *Dolichovespula* et *Vespula* [38].

Ainsi, Schwartz s'est positionnée en 2018 en proposant qu'une ITA à 100 µg avec le venin de guêpe *Vespula* soit utilisée en 1^{re} intention chez les patients allergiques au frelon. Si le patient n'est pas protégé lors d'une repiquère ou si les tests cutanés restent très positifs, une augmentation de dose à 200 µg sera indiquée [72].

4.4.2.2. Espacement des injections. Les recommandations de 2005 préconisaient le schéma suivant : rappels toutes les 4 semaines la 1^{re} année puis possibilité d'espacer à 6 semaines entre 1 et 5 ans [73].

Les recommandations EAACI de 2018 recommandent un intervalle entre les injections de 4 semaines la 1^{re} année puis si l'ITA est efficace et bien tolérée, les injections peuvent être espacées à 6 semaines à partir de la 2^e année puis à 8 semaines à partir de la 3^e année [19].

En cas de traitement prolongé au-delà de 5 ans, un espacement à 3 mois peut être réalisé sans qu'il ait été mis en évidence de diminution de l'efficacité ou d'augmentation des effets indésirables [74]. En l'absence d'étude, ce n'est pas recommandé en cas de mastocytose.

L'espacement à 6 mois n'est pour l'heure pas recommandé. Les études publiées sur le sujet étaient jusqu'à présent contradictoires [75]. Kontou-Fili et al. ont montré qu'en espaçant de façon plus progressive les doses que dans les études antérieures, un espacement à 6 mois après 5 ans d'ITA (guêpe – abeille) était efficace et bien toléré. L'intervalle entre les rappels était augmenté de 7 jours supplémentaires après chaque injection [76].

En cas de pénurie en extrait allergénique mais également lors de crises sanitaires compliquant la prise en charge des patients, l'espacement entre les rappels peut, de façon temporaire, être augmenté au-delà des recommandations habituelles sous réserve que l'ITA soit efficace et bien tolérée [39].

En 2018, le groupe de travail insectes piqueurs (GTIP) s'est positionné en proposant un espacement identique à celui des recommandations EAACI.

Sur la base des recommandations américaines [77], un espacement des doses de rappel encore plus important a été proposé en 2021 [39] :

(**propositions du GTIP en gras/propositions américaines en italique**)

- **4 semaines la 1^{re} année**/possibilité d'espacer à 6 semaines à partir de 9 mois ;
- **6 semaines la 2^e année**/possibilité d'espacer à 8 semaines à partir de 18 mois ;
- **8 semaines à partir de la 3^e année**/possibilité d'espacer à 8 semaines à partir de 27 mois ;
- **12 semaines à partir de la 5^e année (si décision de poursuivre l'ITA)**/possibilité d'espacer à 16 semaines après 5 ans.

4.5. Tolérance et gestion des effets indésirables

4.5.1. Effets secondaires : fréquence et facteurs de risque

L'ITA est habituellement bien tolérée. La fréquence globale de survenue d'un effet indésirable varie entre 8 et 20 % dans les études multicentriques [19]. On distingue les réactions cutanées locales ou locorégionales, très fréquemment retrouvées en regard du site d'injection, des réactions secondaires systémiques.

La plupart des réactions surviennent durant la phase d'escalade de dose. Cela a été montré dans une étude multicentrique dans laquelle 1,9 % des effets indésirables survenaient pendant la phase d'initiation contre 0,5 % pendant la phase d'entretien. Parmi ces réactions secondaires, 20 % étaient des effets indésirables systémiques dont 8,4 % de réactions modérées à sévères [78].

Certains facteurs de risques de survenue d'une réaction secondaire à l'ITA ont été identifiés.

4.5.1.1. ITA au venin d'abeille. Le risque de survenue d'une réaction systémique est 3,1 à 6 fois plus élevé lors d'une ITA au venin d'abeille qu'au venin de guêpe [19]. La fréquence de survenue d'un effet indésirable est de 2,8 à 5,8 % lors d'une désensibilisation à la guêpe et de 14,2 à 28,9 % pour l'abeille [33].

Une étude prospective, sur un petit effectif, suggère qu'une sensibilisation à l'allergène moléculaire Api m4 serait un facteur de risque de survenue de réaction systémique : les patients qui avaient un taux d'Api m4 > 0,98 kU/L présentaient en effet plus d'effets secondaires lors de la phase d'augmentation des doses de venin [23].

4.5.1.2. Désordres mastocytaires et/ou tryptase sérique augmentée. Une étude multicentrique a révélé un risque d'effet indésirable légèrement supérieur lorsque la tryptase était augmentée chez des patients allergiques au venin de guêpe [79] tandis qu'une autre étude réalisée chez les patients allergiques au venin d'abeille n'a pas retrouvé ce facteur de risque [80].

L'étude de Bilò et al. en 2018, menée en vie réelle, montre au contraire la bonne tolérance d'un protocole ultra-rush chez 1141 patients allergiques à la guêpe incluant des patients avec une tryptase basale augmentée et/ou une mastocytose [81]. La question de savoir si une élévation du taux de tryptase basale augmente le risque d'effets indésirables demeure donc ouverte.

Il est recommandé, chez les patients ayant présenté une réaction systémique sévère lors de l'ITA, de rechercher un désordre mastocytaire sous-jacent en dosant la tryptasémie basale [30].

4.5.1.3. Augmentation rapide des doses durant la phase d'initiation de l'ITA : protocoles rush et ultra-rush. Le choix d'un protocole d'augmentation rapide des doses (rush ou ultra-rush) pourrait exposer à un risque plus important de réactions secondaires selon certains auteurs tandis que d'autres rapportent qu'ils auraient au contraire un profil d'innocuité équivalent, voire même meilleur, avec un faible risque de réactions systémiques, et seraient plus sûrs que les protocoles conventionnels [59]. Ce facteur de risque reste donc débattu.

4.5.2. Gestion des effets indésirables

L'apparition d'une réaction locale importante en regard du site d'injection ne représente pas un facteur de risque de réactions systémiques lors des injections ultérieures. Elle ne nécessite donc pas d'ajustement de la dose et n'empêche pas d'atteindre la dose protectrice [32]. Ces réactions cutanées sont parfois très inflammatoires et persistantes pendant plusieurs jours. On peut alors proposer de fractionner la dose en 2 injections et/ou de changer de site d'injection [19].

La survenue d'une réaction secondaire systémique nécessite en revanche de modifier le protocole. Durant la phase d'escalade de doses, le consensus d'experts de l'EAACI propose de reprendre le protocole, en démarrant par la dernière ou l'avant dernière dose bien tolérée et en augmentant plus lentement les doses de venin injectées [19].

En pratique, la dose cumulée de venin injecté doit toujours être supérieure à la dose cumulée de la précédente séance. Ce raisonnement impliquera la répétition de doses plus faibles mais bien tolérées, en gardant à l'esprit la nécessité d'atteindre une dose protectrice pour le patient qui ne sera plus 100 µg mais 200 µg.

Par exemple, si un patient chez qui on a débuté une ITA par protocole ultra-rush présente à la quatrième injection de 20 µg une réaction systémique, l'ITA est interrompue et le patient convoqué, si possible dans un délai d'une semaine. Lors de la première séance, il a reçu la dose cumulée de venin de 31,1 µg (protocole

en 3 h 30). Le protocole proposé devra donc dépasser cette dose de 31,1 µg en évitant d'entraîner une nouvelle réaction secondaire. On pourra ainsi faire : 5 µg à répéter 4 fois, puis 10 µg à répéter 3 fois, soit une dose cumulée de 50 µg. On augmente ainsi à chaque séance la dose cumulée en commençant par la dernière dose bien tolérée lors de la précédente séance. Généralement, les séances de désensibilisation sont hebdomadaires dans un premier temps, puis espacées à une séance toutes les 2 puis 3 et 4 semaines au fur et à mesure que la dose cumulée s'approchera des 200 µg mensuels. L'ensemble de la progression pouvant prendre plusieurs mois.

Si cela n'était pas déjà mis en place, un traitement par antihistaminiques peut être associé à ces mesures [19].

Chez un faible nombre de patients, les effets indésirables systémiques se répètent et empêchent d'atteindre la dose d'entretien. Pour permettre la poursuite de l'ITA, un pré-traitement par omalizumab (anti-IgE) pourra être envisagé.

La survenue d'une réaction systémique sévère suite à une injection de rappel est plus rare mais si elle se produit, le même raisonnement s'applique : reprise de l'ITA sous surveillance hospitalière avec répétition de doses plus faibles dans le but d'atteindre une dose d'entretien de 200 µg.

4.5.3. Traitements complémentaires à l'ITA

4.5.3.1. Antihistaminiques. Dans plusieurs études contrôlées en double aveugle contre placebo, une prémédication par antihistaminiques a permis d'améliorer la tolérance de l'ITA et permettrait même d'augmenter son efficacité [82,83]. Ainsi, les recommandations de l'EAACI préconisent d'utiliser ce traitement en prévention pour réduire la survenue des réactions locales et systémiques légères. La possibilité de masquer les signes avant-coureurs d'une réaction plus sévère, notamment lorsque des protocoles d'augmentation rapide des doses sont utilisés, incite d'autres experts à être plus prudents et à rendre cette utilisation facultative [33].

La prémédication par antihistaminique de seconde génération est proposée depuis de nombreuses années, 1 à 2 h avant les injections de venins, voire 2 fois par jour.

Dans l'étude de Müller et al. [82], le protocole qui est proposé est :

- durant la phase d'augmentation des doses (rush en 4 jours) : 2 comprimés d'antihistaminiques par jour, en démarrant une heure avant l'injection et un 2^e comprimé en fin de journée ;
- puis lors des 2 premières injections à dose pleine (phase de maintenance) : 1 comprimé la veille au soir et 1 comprimé 2 heures avant.

4.5.3.2. Omalizumab. L'omalizumab est un traitement anti-IgE qui a pour effet la captation des IgE circulantes libres et la rétro-régulation des récepteurs FcεR1 des basophiles, éosinophiles et mastocytes, diminuant l'activation de ces cellules.

En cas d'effets secondaires répétés durant les phases de progression de doses de venins lors de l'ITA, lorsque les antihistaminiques ne sont pas suffisants, un pré-traitement par anti-IgE (omalizumab) peut être envisagé, après discussion collégiale, chez les patients qui ne tolèrent pas l'ITA et qui ont un haut risque d'anaphylaxie, comme traitement préventif, afin de leur permettre de bénéficier de l'ITA, selon les recommandations de l'EAACI, bien qu'il n'existe pas à l'heure actuelle d'AMM pour cette indication [19,28,33].

Quelques cas cliniques sont décrits dans la littérature depuis 2007, et proposent des protocoles, non standardisés à ce jour, chez les adultes et les enfants, ainsi que chez les patients avec mastocytose [84]. Les observations concernent surtout l'abeille.

Les doses d'omalizumab sont adaptées au taux d'IgE totales et au poids du patient, comme pour les prescriptions dans l'asthme sévère. La dose minimale efficace pour la protection des réactions

systémiques est de 150 mg, et peut être augmentée à 300 mg voire 450 mg, parfois plus chez l'enfant atopique, selon les IgE totales [85,86]. Ce traitement permet la bonne tolérance de l'ITA pour des doses de venin plus importantes, de 200 µg voire 300 µg [85,87], pour une meilleure protection.

En pratique, l'omalizumab est débuté 1 à 2 mois avant l'ITA [86,88–90], au rythme d'une injection toutes les 2 ou 4 semaines. Au moment de la reprise de l'ITA, l'administration de l'omalizumab se fait 1 à 2 jours avant, ou de façon combinée, une heure avant l'injection des doses de venin, permettant ensuite très souvent que l'ITA soit bien tolérée [85,88–90]. Une prémédication classique peut y être associée [85]. Lors de la phase d'entretien, l'omalizumab est injecté 15 minutes avant l'injection de venin [90].

L'omalizumab est poursuivi ensuite pendant quelques mois, de 3 mois jusqu'à 1 an [86,87,90] selon les auteurs. Après son arrêt, l'ITA peut être poursuivie avec une bonne tolérance au long cours, avec une durée de suivi médiane dans l'étude de Stretz et al. de 5,8 ans (2,7–8,6 ans), et une tolérance aux piqûres d'hyménoptères lors de test de provocation [87].

L'omalizumab est donc un traitement qui peut être proposé, après discussion collégiale, pour permettre l'ITA aux venins d'hyménoptères avec une meilleure tolérance, également chez les patients avec mastocytose [84,89].

4.6. Durée et efficacité de l'ITA

Après 2 ans d'ITA, le risque de récurrence après une piqûre d'hyménoptère reste important, de 22 à 27 % [19], alors qu'après 3 ans d'ITA, 83 à 100 % des patients restent protégés des réactions systémiques pendant 1 à 3 années après l'arrêt [33]. L'ITA d'une durée d'au moins 5 ans chez l'adulte offre une efficacité clinique et immunologique plus prolongée que l'ITA pendant 3 ans [19,30,32,91].

Chez les enfants, un traitement de 3 à 5 ans peut être suffisant, et plus précisément une ITA de 3,5 ans permet une tolérance à long terme pour 95 % des enfants [30].

L'observance thérapeutique pour l'ITA aux venins d'hyménoptères est excellente, avec la poursuite de l'ITA pour 95 % des patients après 3 ans, et 84 % à 5 ans [19,92]. La compliance à l'ITA doit être réévaluée régulièrement.

Les recommandations récentes préconisent [19,31,33] :

- une ITA aux venins d'hyménoptères d'au moins 3 ans chez l'enfant et l'adulte ;
- une ITA d'au moins 5 ans chez les patients ayant présenté une réaction initiale sévère ;
- une ITA prolongée, voire « à vie » chez les patients avec une réaction systémique initiale très sévère, une réaction systémique durant l'ITA, chez les patients allergiques à l'abeille à haut risque de repiqûre, avec des facteurs de risque de rechute à l'arrêt, et chez les patients avec des désordres mastocytaires.

L'ITA peut idéalement être arrêtée lorsque les tests cutanés et les IgE spécifiques se négativent mais cette situation est rare [32]. La décision d'une durée prolongée de l'ITA doit être discutée avec le patient en fonction de l'impact sur sa qualité de vie et des facteurs de risques de rechute après l'arrêt de l'ITA.

Il n'y a en fait pas de contre-indication à une ITA prolongée au-delà de 5 ans, voire à vie dans certains cas comme dans la mastocytose, sans consensus cependant sur la durée précise de ce traitement [32,91]. Des réactions systémiques peuvent survenir chez certains patients jusqu'à 12 ou 13 ans après l'arrêt de l'ITA, ainsi un traitement de 15 à 20 ans peut se concevoir dans certains cas.

Avant l'arrêt de l'ITA, il faut donc tenir compte des facteurs de risque de rechute que sont :

- les réactions initiales très sévères (classification Muller grade IV, ou Ring grade III–IV) ;
- les réactions systémiques durant l'ITA, en raison d'un risque majoré de rechute de 38 %, par rapport à ceux qui tolèrent l'ITA lesquels ont un risque de 7 % ;
- l'âge (les patients âgés sont plus à risque de réaction plus sévère que les enfants), et la présence de comorbidités ;
- l'abeille : le risque de rechute après l'arrêt de l'ITA pour l'abeille est de 16 % alors qu'il est de 8 % pour la guêpe. Il semblerait qu'une sensibilisation prédominante à Api m10, allergène faiblement représenté dans les extraits allergéniques utilisés pour l'ITA, puisse jouer un rôle dans la diminution d'efficacité de l'ITA au venin d'abeille ;
- une exposition répétée aux piqûres, par exemple sur le plan professionnel comme c'est le cas des apiculteurs ou des jardiniers, en raison du risque de réactions systémiques devenant progressivement plus sévères [32] ;
- les désordres mastocytaires, et l'élévation de la tryptasémie basale, mais également un taux basal de tryptase intermédiaire, entre 8 et 11 ng/mL, sans atteinte cutanée. Ces patients ont un risque plus élevé d'anaphylaxie sévère, retrouvé dans une étude récente, incluant 3612 patients avec une allergie aux hyménoptères [93]. Le score REMA peut être utile pour détecter les patients qui ont un syndrome d'activation mastocytaire, et qui n'ont pas des valeurs de tryptasémie basale très élevées [25]. En pratique, pour les mastocytoses, l'ITA à vie est conseillée, en raison des risques d'anaphylaxie fatale rapportés chez ces patients après l'arrêt du traitement [30] ;
- la persistance d'un bilan immunologique très positif après 5 ans (tests cutanés et/ou IgEs).

La décision d'arrêt de l'ITA repose avant tout sur la clinique (réaction initiale, tolérance de l'ITA, tolérance d'une piqûre sous ITA) et les facteurs de risque du patient (maladies cardiovasculaire, exposition, tryptasémie), car ni les tests cutanés ni les tests immunologiques spécifiques ne permettent de distinguer quel patient sera à risque de récurrence à l'arrêt de l'ITA [30].

Les patients sous ITA doivent être suivis au fil du temps. Il est proposé de réaliser des visites de suivi avec un bilan clinique et des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques à 3 et 5 ans [32], mais également à tout moment en cas de réaction systémique lors d'une nouvelle piqûre d'hyménoptère. Dans l'étude française de Dzviga et al. [36], l'évaluation de l'efficacité de l'ITA et les tests sont réalisés dès la fin de la première année pour la majorité des allergologues (66 %).

Après l'arrêt de l'ITA, les allergologues qui continuent le suivi des patients, dans l'étude de Dzviga et al., sont 54,3 % à le proposer tous les ans, 39,1 % tous les 2 ans, et 4 % tous les 3 ans [36].

La prescription d'adrénaline auto-injectable après l'arrêt de l'ITA, avec vérification de la bonne technique d'utilisation du dispositif auto-injectable, est recommandée pour les patients qui ont initialement des réactions systémiques modérées à sévères et qui présentent des facteurs de risque de récurrence, dont les désordres mastocytaires, ou qui sont à risque de piqûres multiples [19,20,32,33].

5. Immunothérapies allergéniques aux autres insectes

D'autres insectes, principalement des hyménoptères et des diptères, peuvent induire des réactions allergiques IgE-dépendantes sévères susceptibles de relever d'une indication d'ITA. Pour certains d'entre eux les extraits allergéniques sont

disponibles sous forme de corps totaux (fourmis rouges). Pour d'autres, la situation est plus délicate faute d'extraits allergéniques (moustiques, taons).

5.1. Les fourmis rouges (fire ant des anglo-saxons)

Elles appartiennent à l'ordre des hyménoptères, à la famille des Formicidae et au genre *Solenopsis*.

Ces fourmis initialement originaires d'Amérique du Sud sévissent actuellement dans le sud des États-Unis, en Australie, à Taiwan, aux Philippines et dans le sud de la Chine. L'élargissement de leur territoire leur vaut le nom de « Imported Fire Ant » (IFA).

Dans ces contrées, l'ITA aux IFA est souvent proposée et effectuée avec un extrait allergénique de corps totaux, « standardisé » en poids/volume [94–107]. L'ITA est réalisée par voie sous-cutanée selon un protocole classique ou accéléré [98,102,103,105]. Les protocoles semblent peu standardisés [103] dans la pratique allergologique. Forester et al. [100] ne trouvent pas de différence d'effet protecteur selon que l'ITA a duré plus de 3 ans ou moins de 3 ans et postule un effet rémanent identique dans ces 2 situations. Cette ITA peut être effectuée avec sécurité chez le jeune enfant [102]. Les réactions syndromiques sont possibles mais rares et la prémédication de principe aurait peu d'intérêt [98]. L'efficacité semble réelle malgré la présentation « corps totaux ». Certains auteurs [99] déplorent toutefois l'absence de commercialisation de venins purifiés qui est due au faible marché représenté par cette allergie.

D'autres espèces de fourmis, telles les *Pachycondyla senaarensis*, *Pachycondyla chinensis* ou *Myrmecia pilosula* [101] sont également susceptibles d'induire des réactions allergiques violentes. En Corée où sévit l'espèce *Pachycondyla*, l'allergie croisée avec les IFA a été étudiée : les expériences d'inhibition des IgE et les immunoblots n'ont pas apporté la preuve d'une allergie croisée et l'ITA aux IFA n'est donc pas retenue comme solution thérapeutique adaptée pour les allergies à *Pachycondyla*.

En France, nous n'avons aucune pratique de l'ITA aux fourmis rouges faute d'exposition à cet insecte. Les extraits allergéniques n'y sont donc pas disponibles.

5.2. Les taons

Les taons, du genre *Tabanus*, sont des insectes diptères de la famille des Tabanidae.

Dès 1996, Freye et Litwin [108] montraient que l'association d'une allergie aux hyménoptères et aux diptères (en l'occurrence taon) n'était pas rare.

En 1999, Sabbah et al. évoquaient à propos de 2 cas le syndrome guêpe-moustique et supposait que la hyaluronidase pouvait être l'allergène croisant [109]. Un an plus tard, la même équipe évoquait que le taon pouvait être inclus dans cette probable allergie croisée à partir du cas d'un patient déjà décrit dans le syndrome guêpe-moustique et qui avait présenté un accident très sévère après morsure de taon [110]. Quercia et al. [111,112] confirment cette association d'allergie à la guêpe et au taon qui a été définie par l'appellation syndrome guêpe-taon.

Trois allergènes sont caractérisés pour l'espèce *Tabanus yao* : Tab y 1 (apyrase), Tab y 2 (hyaluronidase), et Tab y 5 (antigène du groupe 5) [113,114] ; les deux derniers peuvent constituer le support du syndrome guêpe-taon car ils sont reconnus par les sérums de patients allergiques à la guêpe [114].

L'ITA à l'aide d'extraits de corps totaux de taons a pu être pratiquée en France jusqu'en 2006. Depuis cette date, ces extraits ont été supprimés comme de nombreux autres allergènes qui n'étaient pas conformes aux standards de qualité modernes.

5.3. Les moustiques

Les premiers cas d'allergie au moustique ont été rapportés dès 1967 [115]. Les premières tentatives d'ITA au moustique sont citées par Benaim-Pinto en 1990 pour des enfants présentant des réactions locales étendues et prolongées [116]. L'ITA à l'aide d'extrait de corps totaux a été pratiquée ensuite par diverses équipes dans de rares cas de réactions anaphylactiques [117,118] voire pour des réactions locales invalidantes [119,120] avec un résultat estimé très satisfaisant par les divers auteurs.

Dans une étude indienne en double aveugle d'ITA au moustique (*Culex quinquefasciatus*), chez des patients avec allergie respiratoire (rhinite ou asthme) où ces insectes joueraient le rôle de pneumallergènes, une amélioration significative a été observée dans le groupe traité qui présente par ailleurs une élévation franche des IgG4 spécifiques [121]. Cette même équipe a ensuite comparé des ITA à un seul insecte (soit moustique, soit mouche, soit blatte) à des ITA à des mélanges d'insectes (2 ou 3 insectes) dans cette même indication d'allergie respiratoire toujours versus placebo. Les conclusions sont en faveur de l'efficacité de l'ITA insectes sans différence significative entre mono-ITA ou poly-ITA [122].

De nombreux allergènes de la salive des moustiques sont actuellement bien caractérisés et sont détaillés dans l'article de Beaudouin et al. sur la composition des venins et salives. Une IgE-réactivité croisée a été mise en évidence entre des allergènes de moustique (*A. communis*) et le venin d'abeille, autorisant à parler d'un « syndrome abeille-moustique » [123].

Un travail très préliminaire publié en 2020 a étudié la sécurité et l'immunogénicité d'un « vaccin » à base de peptides salivaires synthétiques de moustique (*Anopheles gambiae*), dans un but non pas d'ITA au moustique mais de lutte contre les maladies transmises par la salive de moustique ; les résultats sont encourageants et pourraient peut-être dans le futur être utilisés pour le développement d'une ITA anti-moustique [124].

À l'heure actuelle toutefois, l'ITA anti-moustique n'est plus possible, car les extraits, peu puissants et non standardisés [125], ne sont plus disponibles depuis 2015. Enfin, en cas d'anaphylaxie sur morsure de moustique (ou de taon), un dosage de la tryptase basale est utile, car il peut y avoir une mastocytose sous-jacente [126].

6. Conclusion

L'allergie aux venins d'hyménoptères peut être sévère mettant en jeu le pronostic vital du patient. Sa prise en charge immédiate repose sur le traitement symptomatique. Dans les formes systémiques, dépassant la réaction cutanée, l'adrénaline intramusculaire doit être administrée sans délai.

Après un bilan allergologique précis, afin d'identifier l'hyménoptère en cause dans la réaction clinique généralisée, l'ITA est le seul traitement, efficace et sûr, pour prévenir à long terme les récurrences allergiques graves. Ce traitement associé à une éducation thérapeutique régulière, permet une très nette amélioration de la qualité de vie des patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dutau G. Traitements immédiats non conventionnels des piqûres d'insectes. Rev Fr Allergol 2016;56:143–5.
- [2] Clere N. Bientôt le retour des insectes et des piqûres. Actualites Pharm 2008;475:29–30.
- [3] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 1977;i:466–8.

- [4] Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2007;62:857–71.
- [5] Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007;62:830–7.
- [6] Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD007596.
- [7] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584–91.
- [8] Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
- [9] Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *JACI* 1998;101:33–7.
- [10] Gloaguen A, Cesario E, Vaux J, Valdenaire C, Ganancia O, Renolleau S, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Med Urgence* 2016;6:342–64.
- [11] Pouessel G, Galand J, Beaudouin E, Renaudin JM, Labreuche J, Moneret-Vautrin DA, et al. The gaps in anaphylaxis diagnosis and management by French physicians. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:295–8.
- [12] Pouessel G, Morisset M, Schoder G, Santos C, Villard-Truc F, Just J, et al. Update on the emergency action plan for allergic reactions in children and adolescents. Position of the "Allergy at school" and "Food allergy" working groups of the French Allergy Society. *Rev Fr Allergol* 2020;60:83–9.
- [13] Johannes Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update. *Allergo J Int* 2021;30:1–25.
- [14] Lee S, Peterson A, Lohse CM, Hess EP, Campbell RL. Further evaluation of factors that may predict biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1295–301.
- [15] Pouessel G, Beaudouin E, le groupe de travail « Anaphylaxie » de la Société française d'allergologie. Auto-injecteurs d'adrénaline : quel dosage ? Position du groupe de travail anaphylaxie sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol* 2018;58:468–72.
- [16] Pouessel G, Deschildre A, Beaudouin E, Birnbaum J, Neukirch C, Meininger C, et al. À qui prescrire un dispositif auto-injectable d'adrénaline ? Position des groupes de travail « Anaphylaxie », « Allergie alimentaire », « Insectes piqueurs » sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol* 2016;56:477–86.
- [17] Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beaudouin E, et al. Food-induced fatal anaphylaxis: from epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1584–93.
- [18] Alqurashi W, Ellis AK. Do corticosteroids prevent biphasic anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1194–205.
- [19] Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744–64.
- [20] Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* 2020;75:535–45.
- [21] Braun CT, Mikula M, Ricklin M, Exadaktylos AK, Helbing AM. Climate data, localisation of the sting, grade of anaphylaxis and therapy of hymenoptera stings. *Swiss Med Wkly* 2016;146:1–9.
- [22] Pecoraro L, Giovannini M, Mori F, Saretta F, Barni S, Castagnoli R, et al. From the Rare Allergic Diseases Commission of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. Immunotherapy for Hymenoptera venom allergy compared with real-life stings: are we doing our best? *Clin Exp Allergy* 2021;51:209–11.
- [23] Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision medicine in hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotypes. *Front Immunol* 2020;11:579409.
- [24] Tal Y, Shany G, Hershko AY, Ribak Y, Mizrahi E, Shamriz O, et al. The association between anaphylaxis and post-traumatic stress disorder in subjects with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:775–7.
- [25] Gruzelle V, Mailhol C, Waters DW, Guillemainault L. Clinical utility of rush venom immunotherapy: current status. *J Asthma Allergy* 2020;3:1–10.
- [26] Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera venom allergy: how does venom immunotherapy prevent anaphylaxis from bee and wasp stings? *Front Immunol* 2019;10:1959.
- [27] Incorvaia C, Mauro M, Gritti BL, Makri E, Ridolo E. Venom immunotherapy in patients with allergic reactions to insect stings. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:53–9.
- [28] Roussel C. Dernières recommandations EAACI sur l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères : actualisation des connaissances. *Rev Fr Allergol* 2020;60:192–4.
- [29] Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1371–5.
- [30] Golden DBK. Venom immunotherapy: questions and controversies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020;40:59–68.
- [31] Sturm GJ, Arzt-Gradwohl L, Varga EM. Medical algorithms: diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2019;74:2016–8.
- [32] Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:180–205.
- [33] Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019;51:244–57.
- [34] Bilò MB, Martini M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Cortellini G, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: outcome of re-stings in real life. *Allergy* 2019;74:1969–76.
- [35] Pucci S, Incorvaia C, Romano A. Large local reaction to Hymenoptera stings: sound studies are needed to change a shared concept. *Immun Inflamm Dis* 2019;7:258–9.
- [36] Dzviga C, Matevi C, Bonniaud P, Lavaud F, Girodet B, Birnbaum J, et al. Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity Allergy from the French Society of Allergy (SFA); French Federation of Continuous Medical Education in Allergy (ANAFORCAL). Survey on practice of venom immunotherapy in France. *Arch Med Sci* 2016;12:150–5.
- [37] Pitsios C, Tsoumani M, Bilò MB, Sturm GJ, Rodríguez Del Río P, Gawlik R, et al. Contraindications to immunotherapy: a global approach. *Clin Transl Allergy* 2019;11:9–45.
- [38] Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:28–54.
- [39] Chatain C, Birnbaum J, Van der Brempt X, le Groupe de Travail Insectes Piqueurs SFA-ANAFORCAL. Allergie aux venins d'hyménoptères : conduite à tenir en cas de pénurie d'extraits de venins ou de crise sanitaire (pandémie COVID-19). Recommandations du Groupe de Travail Insectes Piqueurs (GTIP). *Rev Fr Allergol* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2021.04.008>.
- [40] Blank S, Bilò MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy* 2018;48:354–64.
- [41] Blank S, Neu C, Hasche D, Bantleon FI, Jakob T, Spillner E. Polistes species venom is devoid of carbohydrate-based cross-reactivity and allows interference free diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1239–42.
- [42] Höcherl N, Tautz J. Nesting behavior of the paper wasp *Polistes dominula* in Central Europe – a flexible system for expanding into new areas. *Ecosphere* 2015;6:1–11.
- [43] Jacquerie A, Van der Brempt X. Premier cas d'anaphylaxie à la poliste en Belgique. *Rev Fr Allergol* 2021;61:242 [Aller-03].
- [44] Perez Pimiento AJ, Vasquez Bautista AA, Prieto Lastra L, Rodriguez Cabrerós MI, García Cubero A, et al. Hypersensitivity to *Vespula* and *Polistes*: can we tell the primary sensitization from the clinical history? *Allergol Immunopathol* 2007;35:225–7.
- [45] Vos B, Koehler J, Mueller S, Stretz E, Rueff F, Jakob T. Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to *Vespula* venom. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1225–7.
- [46] Grosch J, Hilger C, Bilò MB, Kler S, Schiener M, Dittmar G, et al. Shedding Light on the Venom Proteomes of the Allergy-Relevant Hymenoptera *Polistes dominula* (European Paper Wasp) and *Vespula* spp. (Yellow Jacket). *Toxins (Basel)* 2020;12:323.
- [47] Quercia O, Cova V, Martini M, Cortellini G, Murzilli F, Bignardi D, et al. CAP-inhibition, molecular diagnostics, and total IgE in the evaluation of *Polistes* and *Vespula* double sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;177:365–9.
- [48] Schiener M, Hilger C, Eberlein B, Pascal M, Kuehn A, Revets D, et al. The high molecular weight dipeptidyl peptidase IV Pol d3 is a major allergen of *Polistes dominula* venom. *Sci Rep* 2018;8:1318.
- [49] Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:155–61.
- [50] Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom. XXVII: bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:812–21.
- [51] Kochuyt AM, Van Hoeyveld E, Stevens EA. Occupational allergy to bumblebee venom. *Clin Exp Allergy* 1993;23:190–5.
- [52] Stern A, Müllner G, Wüthrich B. Successful treatment of occupational allergy to bumblebee venom after failure with honeybee venom extract. *Allergy* 2000;55:88–9.
- [53] Cruz S, Vega A, Fernández S, Marqués L, Baltasar M, Alonso A, et al. Report from the Hymenoptera Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology: immunotherapy with bumblebee venom. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:377–8.
- [54] Kosnik M, Korosec P, Silar M, Music E, Erzen R. Wasp venom is appropriate for immunotherapy of patients with allergic reaction to the European hornet sting. *Croat Med J* 2002;43:25–7.
- [55] Vidal C, Armisen M, Monsalve R, González-Vidal T, Lojo S, López-Freire S, et al. Anaphylaxis to *Vespa velutina* nigrithorax: pattern of sensitization for an emerging problem in Western countries. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31:228–35.
- [56] Schiener M, Eberlein B, Moreno-Aguilar C, Pietsch G, Serrano P, McIntyre M, et al. Application of recombinant antigen 5 allergens from seven allergy-relevant Hymenoptera species in diagnostics. *Allergy* 2017;72:98–108.
- [57] Macchia D, Cortellini G, Mauro M, Meucci E, Quercia O, Manfredi M, et al. *Vespa crabro* immunotherapy versus *Vespula*-venom immunotherapy in *Vespa crabro* allergy: a comparison study in field re-stings. *World Allergy Organ J* 2018;11:3.

- [58] Savi E, Incorvaia C, Boni E, Mauro M, Peveri S, Pravettoni V, et al. Which immunotherapy product is better for patients allergic to Polistes venom? A laboratory and clinical study. *PLoS One* 2017;12:e0180270.
- [59] Patella V, Florio G, Giuliano A, Oricchio C, Spadaro G, Marone G, et al. Hymenoptera venom immunotherapy: tolerance and efficacy of an ultra-rush protocol versus a rush and a slow conventional protocol. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:192.
- [60] Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:928–33.
- [61] Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993;23:226–30.
- [62] Confino-Cohen R, Rosman Y, Goldberg A. Rush venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:799–803.
- [63] Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy – how early is it effective? *Allergy* 2010;65:391–5.
- [64] Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:474–8.
- [65] González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:519–26.
- [66] Gruzelle V, Ramassamy M, Bulai Lidiveanu C, Didier A, Mailhol C, Guilleminault L. Safety of ultra-rush protocols for hymenoptera venom immunotherapy in systemic mastocytosis. *Allergy* 2018;73:2260–3.
- [67] Čerpes U, Arzt-Gradwohl L, Schrautzer C, Koch L, Bokanovic D, Laipold K, et al. Simultaneous up-dosing of bee and vespid venom immunotherapy is safe. *Allergy* 2020;75:721–3.
- [68] Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:370–4.
- [69] Konstantinou GN, Manoussakis E, Douladiris N, Hatzioannou A, Giavi S, Saxoni-Papageorgiou P, et al. A 5-year venom immunotherapy protocol with 50 µg maintenance dose: safety and efficacy in school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:393–7.
- [70] Houlston L, Nolan R, Noble V, Pascoe E, Hobday J, Loh R, et al. Honeybee venom immunotherapy in children using a 50-µg maintenance dose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:98–9.
- [71] Goldberg A, Sheffer 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.
- [72] Schwartz C. Immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères : doses et espacement des rappels – quelle conduite à tenir à long terme ? *Rev Fr Allergol* 2019;59:102–5.
- [73] Bonifazi F, Jutel M, Biló MB, 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.
- [74] 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.
- [75] Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:352–7.
- [76] Kontou-Fili K, Pitsios C, Kompoti E, Giannakopoulos D, Kouridakis S. Safety and efficacy of a progressively prolonged maintenance interval of venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:39–43.
- [77] Golden DBK, Bernstein DI, Freeman TM, Tracy JM, Lang DM, Nicklas RA. AAAAI/ACAAI Joint Venom Extract Shortage Task Force Report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:330–2.
- [78] Mosbech H, Müller U. Side effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy* 2000;55:1005–10.
- [79] Rüeff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:105–11.
- [80] Korosec P, Ziberna K, Silar M, Dezman M, Čelesnik Smodis N, Rijavec M, et al. Immunological and clinical factors associated with adverse systemic reactions during the buildup phase of honeybee venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1579–89.
- [81] Biló MB, Corsi A, Agolini S, Tontini C, Antonicelli L. Safety of a 2-day ultra-rush immunotherapy in vespid allergic patients: focus on elevated serum tryptase. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:130–2.
- [82] Müller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:81–6.
- [83] Müller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, et al. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1001–7.
- [84] Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:266–70.
- [85] Boni E, Incorvaia C, Mauro M. Dose dependence of protection from systemic reactions to venom immunotherapy by omalizumab. *Clin Mol Allergy* 2016;14:14.
- [86] Ricciardi L. Omalizumab: a useful tool for inducing tolerance to bee venom immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29:726–8.
- [87] Stretz E, Oppel EM, Räder HC, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B, et al. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1631–9.
- [88] Palgan K, Bartuzi Z, Gotz-Zbikowska M. Treatment with a combination of omalizumab and specific immunotherapy for severe anaphylaxis after a wasp sting. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27:109–12.
- [89] González-de-Olano D, Padial-Vilchez MA, Núñez-Acevedo B, de-Calzada-Bustingorri MP, de-Andrés-Martín A, Caldas C, et al. Usefulness of omalizumab and sting challenge test in hymenoptera venom allergy and mastocytosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:318–20.
- [90] Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:225–9.
- [91] Müller UR, Ring J. When can immunotherapy for insect sting allergy be stopped? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:324–8.
- [92] Biló MB, Kammeri E, Tontini C, Marinangeli M, Brianzoni MF, 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.
- [93] Francuzik W, Rüeff F, Bauer A, Biló MB, Cardona V, Christoff G, et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: a case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:653–62.
- [94] Triplett RF. Sensitivity to the imported fire ant: successful treatment with immunotherapy. *South Med J* 1973;66:477–80.
- [95] Freeman TM, Hylander R, Ortiz A, Martin ME. Imported fire ant immunotherapy: effectiveness of whole body extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:210–5.
- [96] Stafford CT. Hypersensitivity to fire ant venom. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:87–95.
- [97] Yun YY, Ko SH, Park JW, Hong CS. Anaphylaxis to venom of the Pachycondyla species ant. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:879–82.
- [98] Tankersley MS, Walker RL, Butler WK, Hagan LL, Napoli DC, Freeman TM. Safety and efficacy of an imported fire ant rush immunotherapy protocol with and without prophylactic treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:556–62.
- [99] Brown SG, Heddle RJ. Prevention of anaphylaxis with ant venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:511–6.
- [100] Forester JP, Johnson TL, Arora R, Quinn JM. Systemic reaction rates to field stings among imported fire ant-sensitive patients receiving > 3 years of immunotherapy versus < 3 years of immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:485–8.
- [101] Wiese MD, Brown SGA, Chataway TK, Davies NW, Milne RW, Aulfrey SJ, et al. Myrmecia pilosula (Jack jumper) ant venom: identification of allergens and revised nomenclature. *Allergy* 2007;62:437–43.
- [102] Judd CA, Parker AL, Meier EA, Tankersley MS. Successful administration of a 1-day imported fire ant rush immunotherapy protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:311–5.
- [103] Dietrich JJ, Moore LM, Nguyen S, Hagan LL, Tankersley MS. Imported fire ant hypersensitivity: a 1-day rush immunotherapy schedule without premedication. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:535–6.
- [104] Haymore BR, McCoy RL, Nelson MR. Imported fire ant immunotherapy prescribing patterns in a large health care system during a 17-year period. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:422–5.
- [105] Letz AG, Quinn JM. Frequency of imported fire ant stings in patients receiving immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:303–7.
- [106] Rans TS, Hrabak TM, Whisman BA, Grier TJ, LeFevre DM, Kwon PO, et al. Compatibility of imported fire ant whole body extract with cat, ragweed, Dermatophagoides pteronyssinus, and timothy grass allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:57–61.
- [107] La Shell MS, Calabria CW, Quinn JM. Imported fire ant field reaction and immunotherapy safety characteristics: the IFACS study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1294–9.
- [108] Freye HB, Litwin C. Coexistent anaphylaxis to Diptera and Hymenoptera. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:270–2.
- [109] Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp/mosquito syndrome. *Allerg Immunol* 1999;31:175–84.
- [110] Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp-mosquito syndrome: extension of cross-allergenicity to the horsefly. *Allerg Immunol* 2000;32:16–9.
- [111] Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. The wasp-horsefly syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:61–3.
- [112] Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. A case of anaphylaxis: horsefly or hymenoptera sting? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:152–4.
- [113] An S, Ma D, Wei JF, Yang X, Yang HW, Yang H, et al. A novel allergen Tab y 1 with inhibitory activity of platelet aggregation from salivary glands of horseflies. *Allergy* 2011;66:1420–7.
- [114] Ma D, Li Y, Dong J, An S, Wang Y, Liu C, et al. Purification and characterization of two new allergens from the salivary glands of the horsefly, Tabanus yao. *Allergy* 2011;66:101–9.

- [115] Killby VA, Silverman PH. Hypersensitive reactions in man to specific mosquito bites. *Am J Trop Med Hyg* 1967;16:374–80.
- [116] Benaim-Pinto C, Fassrainer A. Intradermal immunotherapy in children with severe skin inflammatory reactions to *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* mosquito bites. *Int J Dermatol* 1990;29:600–1.
- [117] McCormack DR, Salata KF, Hershey JN, Carpenter GB, Engler RJ. Mosquito bite anaphylaxis: immunotherapy with whole body extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:39–44.
- [118] Hassoun S, Drouet M, Sabbah A. Anaphylaxis caused by a mosquito: 2 case reports. *Allerg Immunol* 1999;31:285–7.
- [119] Beaudouin E, Kanny G, Renaudin JM, Moneret-Vautrin DA. Allergen-specific immunotherapy to mosquitoes. *Allergy* 2001;56:787.
- [120] Van der Brempt X, Vasiliu V. Immunothérapie sous-cutanée dans l'allergie au moustique : à propos de 3 cas. *Rev Fr Allergol* 2019;59:306.
- [121] Srivastava D, Singh BP, Sudha VT, Arora N, Gaur SN. Immunotherapy with mosquito (*Culex quinquefasciatus*) extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:273–80.
- [122] Srivastava D, Singh BP, Arora N, Gaur SN. Clinico-immunologic study on immunotherapy with mixed and single insect allergens. *J Clin Immunol* 2009;29:665–73.
- [123] Scala E, Pirrotta L, Uasuf CG, Mistrello G, Amato S, Guerra EC, et al. *Aedes communis* reactivity is associated with bee venom hypersensitivity: an in vitro and in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:101–5.
- [124] Manning JE, Oliveira F, Coutinho-Abreu IV, Herbert S, Meneses C, Kamhawi S, et al. Safety and immunogenicity of a mosquito saliva peptide-based vaccine: a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1 trial. *Lancet* 2020;395(10242):1998–2007.
- [125] Peng Z, Simons FE. Advances in mosquito allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:350–4.
- [126] Reiter N, Reiter M, Altrichter S, Becker S, Kristensen T, Broesby-Olsen S, et al. Anaphylaxis caused by mosquito allergy in systemic mastocytosis. *Lancet* 2013;382(9901):1380.